



Univerzitet u Novom Sadu

Medicinski fakultet

Doktorske studije

**PREDIKTIVNI FAKTORI NASTANKA AKUTNE
RENALNE INSUFICIJENCIJE NA ODELJENJU
INTENZIVNOG LEČENJA**

Doktorska disertacija

Mentor: Prof. dr Radmila Kolak

Kandidat: dr Arsen Uvelin

Novi Sad, 2014. godine

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Ass. dr Arsen Uvelin
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Radmila Kolak, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Prediktivni faktori nastanka akutne renalne insuficijencije na odeljenju intenzivnog lečenja
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8/ tabela 55/ stranica 159/ slika 39/ referenci 288/ priloga 3)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Anesteziologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Akutno bubrežno oštećenje; Kritična bolest; Jedinice intenzivne nege; Prediktivna vrednost testova; APACHE II; Kalijum; Vazokonstriktori; Mlečna kiselina
UDK	616.61-008.6-02-037
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	
<p>Uvod: Učestalost akutne renalne insuficijencije, odnosno akutnog bubrežnog oštećenja u jedinicama intenzivnog lečenja se kreće od 36 do 66 %. Akutno bubrežno oštećenje povišava smrtnost, trajanje hospitalizacije i ukupne troškove lečenja. Ranije prepoznavanje prediktivnih faktora za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja može da ima značajan uticaj na pravovremeno započinjanje terapijskih mera i smanjivanje mortaliteta kod kritično obolelih.</p> <p>Cilj istraživanja: Utvrditi incidencu akutnog bubrežnog oštećenja na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine tokom 2011.godine, učestalost sepse kao etiološkog faktora i značajne prediktivne faktore za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja koji se javljaju u toku prvih 24 časa lečenja na odeljenju intenzivnog lečenja.</p> <p>Metodologija: Retrospektivno-prospektivna opservaciona studija uključila je uzorak od 251 ispitanika koji su se lečili na dva odeljenja intenzivnog lečenja u Kliničkom centru Vojvodine tokom 2010, 2011, i prvih 6 meseci 2012.godine. Iz medicinske dokumentacije (istorije bolesti, dnevne terapijske liste i liste vitalnih i laboratorijskih parametara) za svakog ispitanika je verifikovano prisutvo ili odsustvo potencijalnog prediktivnog faktora. Zatim je zabeležena pojava akutnog bubrežnog oštećenja prema RIFLE kriterijumima. Statistička analiza je izvršena pomoću statističkog paketa IBM SPSS 20 Statistics. Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički, a statistička značajnost određivana je na nivou $p < 0,05$. Prikupljeni podaci su obrađeni standardnim statističkim testovima. Za izvođenje modela predviđanja primenjena je multivarijatna logistička regresija. Određene su granične tačke na osnovu ROC analize za dobijene značajne prediktore iz multivarijacione logističke regresije i izračunati su pridruženi bodovi koji bi činili scoring sistem za utvrđivanje rizika od nastanka akutnog bubrežnog oštećenja.</p> <p>Rezultati: Incidencija akutnog bubrežnog oštećenja na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu kod bolesnika koji su hospitalizovani najkraće 48 časova u toku 2011.godine je 32 %. Rezna tačka (cut off value) zapremine provocirane diureze jedan čas nakon intravenskog davanja bolusa furosemida od 0,165 ml/kg telesne mase/čas/po miligramu datog furosemida ima najvišu senzitivnost (82,3 %) i specifičnost (67,5 %) u diferenciranju bolesnika koji će razviti ABO.</p> <p>Konačni model predloženog scoring sistema sa ulogom predikcije nastanka ABO nakon 24 časa lečenja bolesnika na odeljenju intenzivnog lečenja sadrži sledeće varijable: starost višu od 53 godine, vrednost APACHE skora višu od 16, prosečnu diurezu prvih 6 časova hospitalizacije nižu od 0,875 ml/kg/h, primenu vazopresora, kalijemiju višu od 4,5 mmol/l i koncentraciju laktata iznad 2 mmol/l.</p> <p>Zaključak: Incidencija akutnog bubrežnog oštećenja na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine je slična literaturnim podacima. Bolesnici koji su stariji, imaju više vrednosti APACHE II skora, nižu prosečnu zapreminu diureze u toku prvih 6 časova po prijemu, koji primaju vazopresorne medikamente, imaju višu koncentraciju kalijuma i više koncentracije laktata u toku prvih 24 časa lečenja imaju veću šansu da razviju akutno bubrežno oštećenje.</p>	

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	13.07.2012.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: _____ član: _____ član: _____ član: _____ član: _____

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. thesis
Author: AU	Arsen Uvelin, MD, teaching assistant
Mentor: MN	Prof. Radmila Kolak, MD, PhD
Title: TI	Predictive factors of acute renal insufficiency occurrence in intensive care unit
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2014
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	chapters 8/ pages 159/ tables 55/ figures 39/ references 288 / annex 3
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Anaesthesiology
Subject, Key words SKW	Acute Kidney Injury; Critical Illness; Intensive Care Units; Predictive Value of Tests; APACHE II; Potassium; Vasoconstrictor Agents; Lactic Acid
UC	616.61-008.6-02-037
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	None
<p>Abstract: AB</p> <p>Introduction: The incidence of acute renal insufficiency (acute kidney injury) in intensive care unit is between 36 and 66 %. Acute kidney injury is responsible for higher mortality, longer hospitalization and higher costs. Earlier recognition of acute kidney injury predictive factors could have important impact on right timing of therapeutic measures and lower mortality in critically ill patients.</p> <p>Aims: investigate the incidence of acute kidney injury during 2011. in patients who are hospitalized at Department of reanimation of Emergency centre, Clinical centre of Vojvodina, incidence of acute kidney injury caused by sepsis in the same period and detect acute kidney injury occurrence predicitive factors</p> <p>Methodology: This retrospective-prospective observational study investigated 251 critically ill patients-study subjects who were treated at two intensive care departments in Clinical centre of Vojvodina during 2010, 2011 and first six months of 2012. Potential predictive factors were identified out of medical records (patient history, daily therapeutic lists, vital parameters and laboratory values lists); the occurrence of acute kidney injury was noted according to RIFLE criteria. IBM SPSS version 20 was used for statistical analysis, standard statistical test were applied. The results were presented in tables and graphs, statistical significance was set at p value of less than 0,05. Multivariate logistic regression model was used for potential predictive factors. Statistically important factors were identified and their best sensitivity and specificity cut-off values were found using ROC curve analysis.; These cut-off values were used for creating a scoring system that determines the risk for acute kidney injury occurrence.</p> <p>Results: The incidence of acute kidney injury at Department of reanimation, Clinical centre of Vojvodina in patients who were hospitalized at least 48 hours was 32 % during 2011. The cut off value of provoked hourly urine output during first hour after furosemide intravenous bolus of 0.165 ml/kg body weight/h/miligram of administered furosemide has the highest sensitivity (82.3 %) and specificity (67.5 %) in differentiation of patients who would develop acute kidney injury and those who would not. The final suggested model of scoring system with the role of acute kidney injury prediction after 24 hours of treatment contains the next variables: age higher than 53 years, APACHE II score higher than 16, avarage hourly urine output during first 6 hours after ICU admission less than 0,875 ml/kg BW/h, vasopressor medication administration, blood potassium concentration higher than 4,5 mmol/l, lactates higher than 2 mmol/l after 24 hours of treatment.</p> <p>Conclusion: The incidence of acute kidney injury at Department of reanimation of Emergency centre, Clinical centre of Vojvodina is similar to world literature references. Critically ill patients who are more likely to develop acute kidney injury are older, have higher APACHE II score values, lower avarage urine output in the first 6 hours after ICU admission, are administered vasopressor medication, have higher blood potassium and lactate concentration in the first 24 hours of their treatment.</p>	
Accepted on Scientific Board on: AS	13 th July 2012.

Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: <hr/> member: <hr/> member: <hr/> member: <hr/> member: <hr/>

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Akutna bubrežna insuficijencija-činjenice	1
1.2. Fiziologija bubrega	2
1.2.1. Uloge bubrega u čovekovom organizmu.....	2
1.2.2. Glomerul.....	7
1.1.3. Nastajanje primarnog ultrafiltrata krvne plazme u glomerulu i jačina glomerularne filtracije	8
1.3. Akutno bubrežno oštećenje	10
1.3.1. Definicija	10
1.3.2. Patofiziologija akutnog bubrežnog oštećenja	14
Cirkulacijsko i parenhimsko akutno bubrežno oštećenje usled ishemije-	
1.3.2.1. autoregulacioni bubrežni mehanizmi u uslovima sniženog sistemskog pritiska i njihovo iscrpljivanje	15
1.3.2.2. Nefrotoksični tip parenhimskog akutnog bubrežnog oštećenja.....	21
1.3.2.3. Postrenalno (opstruktivsko) akutno bubrežno oštećenje	21
1.3.3. Pojedini tipovi akutnog bubrežnog oštećenja	21
1.3.3.1. Akutno bubrežno oštećenje uzrokovano medikamentima	21
1.3.3.2. Renalni efekti rastvora skroba (HES)	25
1.3.3.3. Kontastna nefropatija	25
1.3.3.4. Akutno bubrežno oštećenje u sepsi	27
1.3.3.5. Hepatorenalni sindrom	28
1.3.3.6. Kardioresnalni sindrom	30
1.3.3.7. Akutno bubrežno oštećenje u sindromu abdominalnog kompartmana	31
1.3.3.8. Akutno bubrežnooštećenje u rabdomiolizi	32
1.3.3.9. Akutno bubrežno oštećenje kod starih	33
1.3.4. Procena bubrežne funkcije: serumski kreatinin, urea i noviji potencijalni biomarkeri akutnog bubrežnog oštećenja	35
1.3.4.1. Procena bubrežne funkcije: kreatinin, klirens kreatinina,urea	35
1.3.4.2. Noviji biomarkeri bubrežne funkcije u akutnoj bubrežnoj insuficijenciji	36
1.3.5. Klinička slika akutnog bubrežnog oštećenja	37
1.3.5.1. Izloženost i podložnost akutnom bubrežnom oštećenju	37
1.3.5.2. Simptomatologija i biohemijski parametri u akutnom bubrežnom oštećenju	39

1.3.5.3.	Tok parenhimskog akutnog bubrežnog oštećenja	40
1.3.5.4.	Diferencijalna dijagnoza akutnog bubrežnog oštećenja	41
1.3.6.	Prediktivni faktori za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja	42
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA	44
2.1.	Ciljevi	44
2.2.	Hipoteze	44
3.	MATERIJAL I METODE	46
3.1.	Formiranje uzorka, kriterijumi za uključivanje, neuključivanje i isključivanje iz studije	46
3.2.	Varijable od značaja za istraživanje	48
3.3.	Statistička analiza	51
4.	REZULTATI	52
4.1.	KOHORTA BOLESNIKA HOSPITALIZOVANIH NAJKRAĆE 48 ČASOVA NA ODELJENJU REANIMACIJE URGENTNOG CENTRA KLINIČKOG CENTRA VOJVODINE TOKOM 2011. GODINE	53
4.1.1.	Polna i starosna struktura bolesnika u 2011. godini	53
4.1.2.	Učestalost akutnog bubrežnog oštećenja u toku 2011. godine	54
4.1.3.	Deskriptivna statistika za godine života ispitanika u odnosu na ABO u ukupnom uzorku i po polu	56
4.1.4.	Razvoj klasa ABO po danima na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine u 2011. godini	57
4.1.5.	Učestalost pojedinačnih oboljenja (prijemnih dijagnoza) u odnosu na pol	58
4.1.6.	Etiološki faktori ABO	59
4.1.7.	APACHE II skor	60
4.2.	UZORAK ISPITANIKA KOJI SU PRIMILI JEDNOKRATNU INTRAVENSKU DOZU FUROSEMIDA U CILJU PROVOKACIJE DIUREZE	61
4.2.1.	Prosečne doze furosemida date za provokaciju diureze	61
4.2.2.	Satna diureza pre davanja furosemida i 1 i 2 časa nakon davanja furosemida	62
4.2.3.	ROC analiza za korelaciju satne diureze 1 čas i 2 časa nakon davanja furosemida i pojave ABO	64
4.3.	UKUPAN UZORAK OD 251 ISPITANIKA: 2010, 2011. i 2012.godina	66
4.3.1.	Učestalost ABO	66
4.3.2.	Dužina lečenja	67

4.3.3.	Ishod lečenja	69
4.3.4.	Preživljavanje u odnosu na kategorije ABO	69
4.3.5.	Rizik od smrtnog ishoda za kategorije ABO	71
4.3.6.	Zastupljenost primene nefrotoksičnih medikamenata	72
4.4.	ANALIZA POJEDINIH VARIJABLI KAO POTENCIJALNIH PREDIKTORA AKUTNOG BUBREŽNOG OŠTEĆENJA I PROGNOСТИČKI MODEL NASTANKA AKUTNOG BUBREŽNOG OŠTEĆENJA	74
4.4.1.	Starost ispitanika	74
4.4.2.	Hipertenzija kao konkomitantno oboljenje	76
4.4.3.	Hemodinamske varijable SAP, DAP i MAP u vremenskim tačkama na prijemu (0 h), nakon 6 časova (6 h) i nakon 24 časa (24 h) kod ispitanika sa hipertenzijom	77
4.4.4.	Hemodinamske varijable SAP, DAP i MAP u vremenskim tačkama na prijemu (0 h), nakon 6 časova (6 h) i nakon 24 časa (24 h) kod svih ispitanika	82
4.4.5.	Rezultati ROC analize za hemodinamske varijable arterijskog pritiska u svim vremenskim tačkama za ispitanike sa hipertenzijom bez hipertenzije	85
4.4.6.	Koncentracija uree u krvi na prijemu, nakon 24 časa i nakon 48 časova od prijema	89
4.4.7.	Maksimalna koncentracija laktata u arterijskoj krvi u toku prvih 24 časa lečenja i koncentracija laktata u arterijskoj krvi nakon 24 časa lečenja	92
4.4.8.	Koncentracija laktata u arterijskoj krvi koja se održava iznad 2 mmol/l nakon 24 časa hospitalizacije	93
4.4.9.	Rezultati ROC analize za maksimalne vrednosti koncentracije laktata u prvih 24 časa i nakon 24 časa u odnosu na ABO	94
4.4.10.	Acidoza bubrežnog porekla	95
4.4.11.	Prosečna zapremina diureze u toku prvih 6 časova po prijemu na odeljenje intenzivnog lečenja	96
4.4.12.	APACHE II skor kao prediktor akutnog bubrežnog oštećenja	97
4.4.13.	Najniža koncentracija hemoglobina u krvi tokom prvih 24 časa hospitalizacije na odeljenju intenzivnog lečenja	98
4.4.14.	Maksimalna koncentracija kalijuma u krvi u prvih 24 časa hospitalizacije kao prediktor nastanka akutnog bubrežnog oštećenja	99
4.4.15.	Prognoštički model	100
4.4.16.	Skor za procenu rizika od nastanka ABO	106
5.	DISKUSIJA	108

UZORAK ISPITANIKA-KOHORTE KOJI SU LEČENI NAJKRAĆE 48

5.1.	ČASOVA TOKOM 2011.GODINE NA ODELJENJU REANIMACIJE URGENTNOG CENTRA KLINIČKOG CENTRA VOJVODINE	108
5.1.1.	Incidenca akutnog bubrežnog oštećenja	108
5.1.2.	Struktura ispitanika prema polu i životnom dobu	108
5.1.3.	APACHE II skor (<i>Acute Physiology and chronic health evaluation</i> -procena akutnog stanja i prisutnih hroničnih oboljenja)	110
5.1.4.	Učestalost sepse kao etiološkog faktora akutnog bubrežnog oštećenja	112
5.2.	UZORAK ISPITANIKA KOJI SU PRIMILI INTRAVENSKI JEDNOKRATNU DOZU FUROSEMIDA ZBOG OLIGURIJE	112
5.2.1.	Satna diureza nakon intravenskog davanja jednokratne doze furosemida kao prediktivni faktor nastanka akutnog bubrežnog oštećenja	112
5.3.	UKUPAN UZORAK OD 251 ISPITANIKA-potencijalne prediktivne varijable za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja	115
5.3.1.	Prediktivne varijable od značaja za nastanak ABO	115
	Starost	115
	Vrednost APACHE II skora	116
	Prosečna satna diureza tokom prvih 6 časova nakon prijema na odeljenje intenzivnog lečenja	117
	Primena vazotropnih medikamenata u toku prvog dana lečenja	118
	Najviša vrednost kalijemije u toku prvog dana lečenja	120
	Trend koncentracije laktata u arterijskoj krvi u toku prvih 24 časa hospitalizacije	121
	Hipotenzija kao prediktor akutnog bubrežnog oštećenja	122
	Postojanje hronične hipertenzije kao prediktivni faktor za akutno bubrežno oštećenje	122
	Hronična medikamentozna terapija inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze i blokatorima angiotenzinskih receptora	124
	Trend koncentracije uree u krvi tokom prvih 24 hospitalizacije i odnos koncentracije uree na prijemu i nakon 24 časa od prijema	126
	Konkomitantna srčana oboljenja	127
	Periferna arterijska okluzivna bolest	128
	Šećerna bolest tipa II-insulin nezavisni diabetes mellitus	128
	Uzimanje kalcijumskih antagonista i beta blokatora	128
	Najniža koncentracija hemoglobina u toku prvih 24 časa lečenja	129

5.3.2.	Faktori koji nisu imali prediktivni značaj za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja	130
	Diabetes mellitus tip I	130
	Transport iz drugog bolničkog centra/prijem sa druge klinike KCV ili Odeljenja poluintenzivne nege Urgentnog centra KCV	130
	Odnos koncentracije uree u krvi nakon 24 časa i nakon 48 časova hospitalizacije	130
	Pojava metaboličke acidoze bubrežnog porekla	130
5.3.3.	Model predikcije nastanka akutnog bubrežnog oštećenja na odeljenju intenzivnog lečenja	131
5.3.4.	Trajanje hospitalizacije i ishod lečenja bolesnika sa akutnim bubrežnim oštećenjem	132
5.3.5.	Primena nefrotoksičnih medikamenata	133
6.	ZAKLJUČAK	134
7.	PRILOZI	136
7.1.	Prilog 1: Informacija za ispitanike/članove uže porodice	136
7.2.	Prilog 2: Informisana saglasnost	137
7.3.	Prilog 3: Upitnik istraživanja	138
8.	LITERATURA	141

ZAHVALNICA

Sandri

SKRAĆENICE

AKIN-Acute Kidney Injury Network-Mreža za akutno bubrežno oštećenje

ABI-Akutna bubrežna insuficijencija (ABI) odnosno akutna renalna insuficijencija (ARI) je

ABO-akutno bubrežno oštećenje (eng. *Acute kidney injury*-AKI)

ACE inhibitori-medikamenti koji inhibiraju enzim angiotenzin-konvertazu

AG-aminoglikozidi

APP-abdominalni perfuzioni pritisak

ATN-akutna tubularna nekroza

ATP-adenozin-trifosfat

COX 1, COX 2-enzim ciklooksigenaza 1 i 2

DAP-dijastolni arterijski pritisak

FENa-Frakciona ekskrecija natrijuma

FEU-frakciona ekskrecija uree

FG-filtracioni gradijent

GBM-glomerularnobazalna membrana

GF-glomerularna filtracija

GHP-glomerularni hidrostatski pritisak

GIT-gastrointestinalni

Hb-hemoglobin u g/l

Hct-hematokrit

HES-rastvori hidroksietil skroba

HPB-hidrostatski pritisak u Boumanovoj čauri

HRSy-Hepatorenalni sindrom

IAP-intraabdominalni pritisak

IAH-intraabdominalna hipertenzija

JGF-Jačina glomerularne filtracije

JK-jodni kontrast

KCV-Klinički centar Vojvodine

KN-kontrastna nefropatija

KRSy-kardiorenalni sindrom

MAP-srednji arterijski pritisak

NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi

OIT-Odeljenje intenzivne terapije

OR-Odeljenje reanimacije

ORAA-osovina renin-angiotenzin II-aldosteron

PTP-proksimalni tubulski pritisak

RIFLE kriterijumi za akutno bubrežno oštećenje:

Risk-rizik, **Injury**-oštećenje, lezija, povreda,

Failure-potpuna nedostatnost funkcije, **Loss**-

gubitak funkcije, **End stage renal disease**-bubrežna

bolest u terminalnoj fazi

SAK-sindrom abdominalnog kompartmana

SAP-sistolni arterijski pritisak

TBZ-Terapija bubrežne zamene (Renal

Replacement Therapy-RRT)

TA-arterijski pritisak-*tensio arterialis*

TM-telesna masa u kilogramima

1. UVOD

1.1. Akutna bubrežna insuficijencija-činjenice

Akutna bubrežna insuficijencija (ABI) se definiše kao naglo smanjenje bubrežne funkcije koje se razvija tokom perioda od nekoliko časova do nekoliko dana usled čega dolazi do akumulacije azotnih materija (urea, kreatinin) i drugih nemerljivih produkata metabolizma.¹ Danas se za ABI češće koristi termin akutno bubrežno oštećenje (ABO) koji podrazumeva spektar akutnog poremećaja u radu bubrega prema stepenu nedostatnosti njegove funkcije. Dana 14.maja 2014. prilikom pretraživanja baze podataka naučne literature Scopus, sa smernicama „acute kidney injury-akutno bubrežno oštećenje“ 2014.godine je bilo 683 članka, a 2013.godine 2255 članaka koji su se bavili temom ABO.² ABO je vrlo interesantna tema za istraživače, kliničke lekare, ali i za bolesnike i njihove porodice. Svaki doprinos pronalaženju novih činjenica o patogenezi, predikciji i lečenju ABO je više nego dobrodošao.

Evo nekoliko činjenica o akutnoj renalnoj insuficijenciji:

- Prevalenca ABO kod hospitalizovanih bolesnika je između 4,9 i 7 %.^{3,4}
- Učestalost ABO u jedinicama intenzivnog lečenja u literaturnim podacima kreće od 36 do 66 %.^{5,6}
- ABO povišava smrtnost, trajanje hospitalizacije i ukupne troškove lečenja.⁷
- Povišenje serumskog kreatinina za 1,5 puta više u odnosu na bazne vrednosti u okviru nastanka ABO povišava bolničke troškove za prosečno 11000 dolara po bolesniku.⁸
- Postoji više od 35 definicija ABO.⁹
- Smrtnost kod bolesnika sa ABO se tokom godina nije značajnije menjala.¹⁰
- Stope smrtnosti zbog ABO se kreću od 15-60 %.¹¹⁻¹³

1.2. Fiziologija bubrega ¹⁴⁻¹⁷

1.2.1. Uloge bubrega u čovekovom organizmu

Uloge bubrega u čovekovog organizmu su vrlo složene i brojne, a mogu da se sistematizuju u tri osnovne grupe:

- Ekskretornu
- Humoralno-regulatorsku
- Endokrinu¹⁴

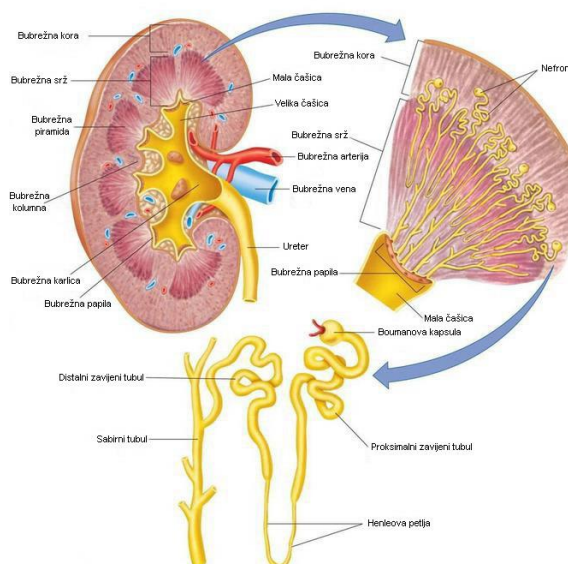
Ekskretorna funkcija bubrega je svakako njegova najpoznatija funkcija, a omogućava da se putem urina iz organizma izluče sve hidrosolubilne i neisparljive supstance koje su organizmu nepotrebne ili strane. To su, pre svega, azotne materije, koje nastaju kao produkt metabolizma belančevina. Humoralno-regulatorska funkcija podrazmeva očuvanje stalnosti zapremine i sastava telesnih tečnosti, a odnosi se pre svega na očuvanje elektrolitnog sastava telesnih tečnosti i regulaciju acidobazne ravnoteže. Endokrina funkcija bubrega se satoji u sintezi, sekreciji ili metabolizmu različitih hormona i humoralnih činilaca. Stoga bubreg:

1. Otklanja produkte metabolizma različitih gradivnih i funkcionalnih materija čovekovog organizma (urea, urat, kreatinin, konjugovani bilirubin, elektroliti) i izlučuje strane materije i produkte metabolizma lekova koji su uneti u organizam, čuva tj reapsorbuje aminokiseline i šećere
2. Reguliše zapreminu i elektrolitski sastav telesnih tečnosti selektivnom reapsorpcijom vode i elektrolita u cilju održavanja normalnog osmolariteta i volumena telesnih tečnosti
3. Reguliše acidobaznu ravnotežu preko sekrecije ili zadržavanja kiselih i baznih ekvivalenata
4. Reguliše arterijski pritisak
5. Luči hormone eritropoetin i renin, stvara aktivnu formu vitamina D, kalcitriol (1,25 dihidroksiholekalciferol)
6. Sintetiše glukozu u procesu glukoneogeneze.¹⁵⁻¹⁷

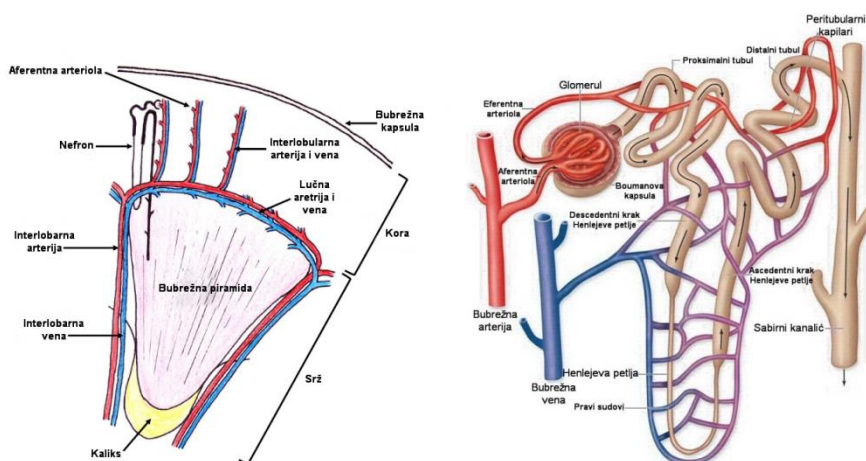
Segment nefrona	Uloga
Glomerul, glomerulobazalna membrana	Ultrafiltracija krvi-dobija se primarna mokraća koja je ultrafiltrat krvne plazme, istog sastava kao krvna plazma, osim odsustva proteina
Proksimalni zavijeni tubul	<p>Reapsorpcija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Natrijum-hlorida • Vode • Bikarbonata • Glukoze, proteina, aminokiselina • Kalijuma, magnezijuma, kalcijuma • Fosfata (inhibicija parathormonom), urat, urea <p>Sekrecija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organskih anjona • Organskih katjona <p>Stvaranje amonijum jona</p>
Henlejeva petlja	<p>Reapsorpcija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Natrijuma, hlorida • Vode • Kalijuma, kalcijuma, magnezijuma <p>Umnožavač</p>
Distalni tubul	<p>Reapsorpcija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Natrijuma (pod dejstvom aldosterom delimično), hlorida • Vode • Kalijuma • Kalcijuma (pod uticajem parathormona) • Bikarbonata <p>Sekrecija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vodoničkih jona (pod uticajem aldosterona) • Kalijuma (pod uticajem aldosterona) • Kalcijuma
Sabirni kanalići	<p>Reapsorpcija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Natrijuma (pod uticajem aldosterona-povišava reapsorpciju i atrijalnog natriuretčkog peptida-inhibira reapsorpciju) • Hlorida • Vode (reapsorpcija inhibirana ANP, povišava se pod uticajem ADH) • Kalijuma • Bikarbonata <p>Sekrecija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalijuma (pod uticajem aldosterona) • Vodoničkih jona (pod uticajem aldosterone) <p>Stvaranje amonijum jona</p>
Jukstaglomerularni aparat	Lučenje renina

Tabela 1.1. Različite funkcije pojedinačnih sastavnih delova nefrona.¹⁸

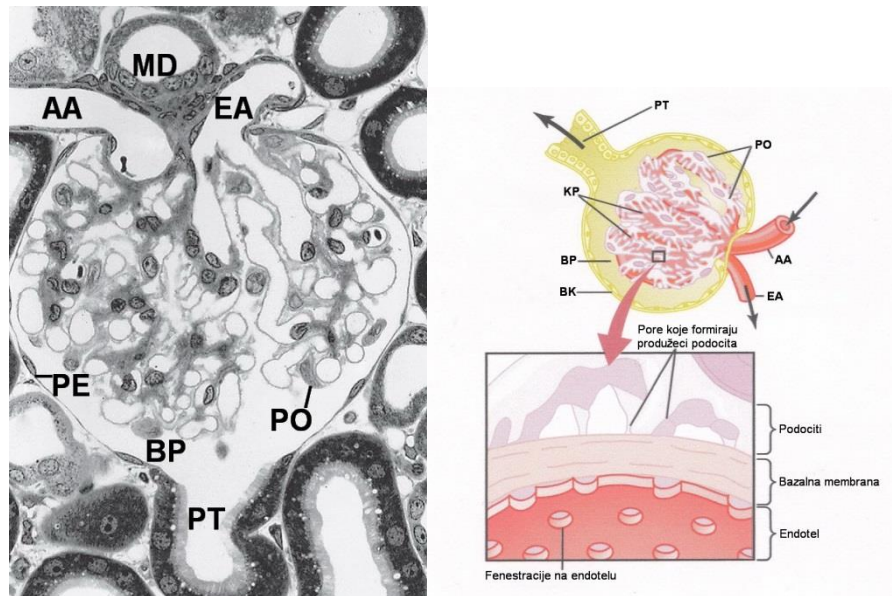
Osnovna jedinica građe i funkcije bubrega je nefron; u svakom bubregu čoveka ima oko milion nefrona.¹⁴ Svaki deo nefrona ima svoju karakterističnu građu koja je prilagođena funkciji koju taj deo nefrona obavlja. Delovi nefrona-glomerul, Boumanova čaura, proksimalni savijeni tubul, Henlejeva petlja, distalni tubul i sabirni kanalići se nastavljaju jedan na drugi, svaki sa specifičnom funkcijom (Tabela 1.1). Radi podsećanja, anatomija i histologija bubrega je prikazana na slikama 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5.



Slika 1.1. Presek bubrega: bubrežna kora i srž¹⁹

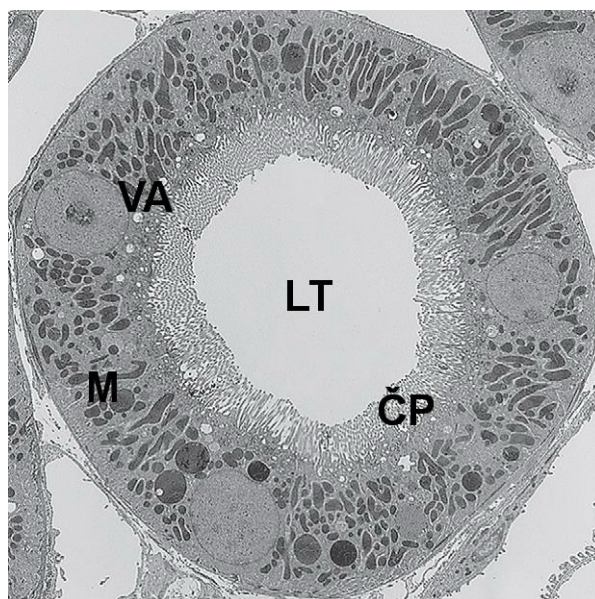


Slika 1.2. Vaskularizacija bubrega, grananje bubrežnih arterija, glomerul i mreža peritubularnih krvnih sudova²⁰

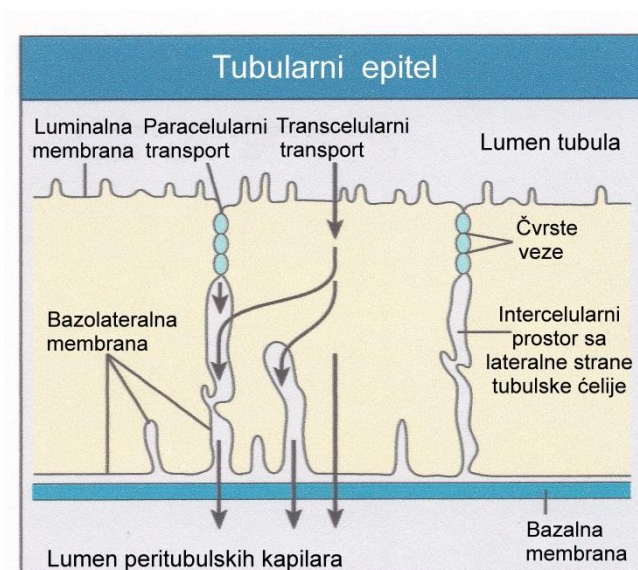


Slika 1.3. Presek kroz glomerul pacova.^{21,22}

AA-afherentna arteriola, EA-eferentna arteriola, MD-*macula densa*, PE-parijetalni epitel, BK-Boumanova kapsula, BP-Boumanov prostor, PO-podocit, PT-proksimalni tubul



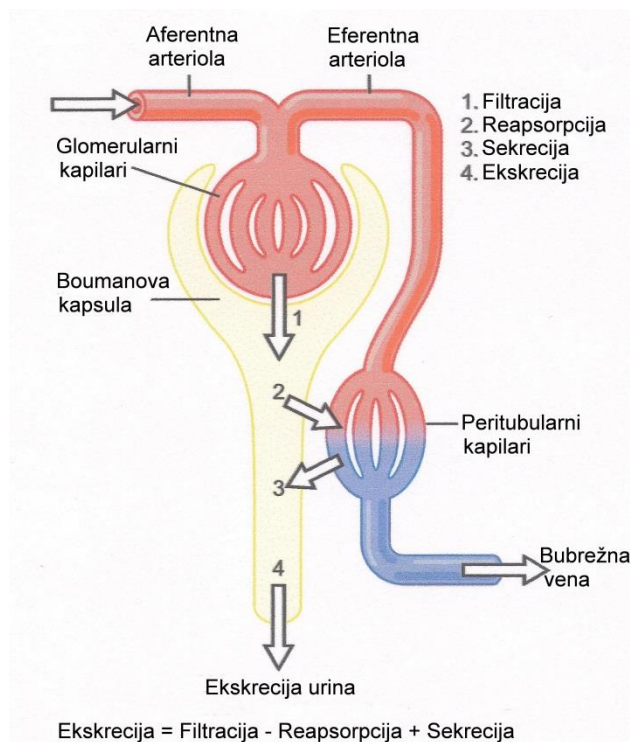
Slika 1.4. Presek kroz proksimalni zavijeni tubul. Primećuje se četkasti pokrov (ČP), te prisustvo vakuola (VA-vakuolni aparat) u apikalnim delovima proksimalnih tubulskih ćelija, takođe veliki broj mitohondrija (M) u citoplazmi koji odražava visoku metaboličku aktivnost²³



Slika 1.5. Transport kroz epitel tubula.²⁴

Jedna od osnovnih uloga bubrega je stvaranje mokraće, ekskreta koji iz čovekovog organizma izbacuje nepotrebne supstance (produkte metabolizma, materije u suvišku, toksične materije).

Od filtracije krvne plazme u glomerulima do definitivne mokraće put je vrlo kompleksan, a ukoliko se posmatraju gore navedene uloge, funkcije bubrega, rezultat prve tri funkcije predstavlja definitivni urin (strana 2.). Put od filtracije krvne plazme u glomerulima do izlučivanja urina podrazumeva procese filtracije, reapsorpcije, sekrecije i na kraju izlučivanja urina (slika 1.6.)



Slika 1.6. Nastajanje definitivnog urina-procesi filtracije, reapsorpcije i sekrecije.²⁵

1.2.2. Glomerul

Glomerul čini mreža kapilara, čiji je dovodni arterijski sud aferentna arteriola, koja se grana u mrežu kapilara. Svaka aferentna arteriola se grana u oko 20-40 kapilarnih petlji. Ponovnim spajanjem kapilara nastaje eferentna arteriola, čiji ogranci čine mrežu kortikalnih peritubulskih kapilara.²⁶

Bazalna membrana endotelnih ćelija kapilara glomerulusa je u bliskom odnosu sa bazalnom membranom epitelnih ćelija Boumanova čaure. Zajedno čine glomerularnobazalnu membranu (GBM) (slika 1.3) koja predstavlja mesto gde se stvara primarna mokraća odnosno primarni ultrafiltrat plazme; GBM je u stvari "sito" sa određenom veličinom pora. Endotelne ćelije između sebe imaju dosta velike fenestre (70-100 nm), dok interdigitalni produžeci epitelnih ćelija Boumanove čaure međusobno formiraju pore veličine oko 25 nm.¹⁸ GBM sadrži anjonska mesta, što doprinosi da se iz krvne plazme lakše filtriraju molekuli sa pozitivnim naelektrisanjem-katjoni. Pore u GBM ne propuštaju molekule iz krvne plazme veće od oko

60000 Daltona.¹⁴ Molekul albumina je oko 69000 Daltona, te se u uobičajenim uslovima ne nalazi u definitivnoj mokraći. U blizini GBM, pored endotelnih ćelija kapilara i epitelnih ćelija Boumanove čaure nalaze se i mezangijalne ćelije. Smatra se da mezangijalne ćelije imaju značajnu ulogu u glomerularnoj filtraciji. Sadrže kontraktilne proteine i pod uticajem angiotenzina II, vazopresina, noradrenalina, histamina, endotelina, tromboksana A₂, leukotrijena (C4 i D4), prostaglandina F2 i aktivirajućeg faktora trombocita dolazi do njihove kontrakcije i smanjenja glomerularne filtracije. Pod dejstvom dopamina, atrijskog natriuretičkog peptida i prostaglandina E2 dolazi do njihove relaksacije te se povećava filtracija.¹⁸

1.2.3. Nastajanje primarnog ultrafiltrata krvne plazme u glomerulu i jačina glomerularne filtracije

Masa bubrega iznosi oko 0,5 % telesne mase, a protok krvi kroz bubrege je oko 20 % minutnog volumena. To znači da kroz bubrege svakog minuta protiče oko 1250-1300 ml krvi, odnosno 3-4 ml/min/g tkiva.²⁷ Ovako veliki protok krvi može da se postigne u vaskularnom sistemu sa niskim otporom, koji je pod velikim uticajem faktora humoralne i nervne regulacije. Formiranje mokraće započinje procesom pasivne ultrafiltracije krvne plazme kroz pore GBM u Boumanovu čauru koja je početni deo tubulskog sistema bubrega. Primarni ultrafiltrat je sastava vrlo sličnog plazmi, ali oslobođenog od proteina plazme koji ne mogu da prođu kroz pore GBM. Glomerularna filtracija (GF) se odigrava bez utroška energije, ona je rezultat filtracionog pritiska koji se stvara između dve strane GBM. Glavna potisna snaga je hidrostatski pritisak u kapilarima glomerulusa (p_g) koji potiče od srednjeg arterijskog pritiska (MAP) kojem se suprotstavljaju onkotski pritisak plazme u glomerulima (p_{go}) i hidrostatski pritisak u Boumanovoj čauri (p_b). Dakle, jednačina koja objašnjava ultrafiltraciju kroz GBM je:

$$p_f = p_g - p_b - p_{go}$$

Formula 1.1. Jednačina filtracionog pritiska²⁸

gde su: p_f neto filtracioni pritisak, p_g hidrostatski pritisak u glomerularnim kapilarima 60 mmHg, p_b hidrostatski pritisak u Boumanovoj čauri 18 mmHg, p_{go} onkotski pritisak u glomerularnim kapilarima 32 mmHg. Dakle neto filtracioni pritisak je 10 mmHg.

Svaki od ovih pritisaka je zavisna varijabla na koju utiču mnogi faktori. Ukoliko se jednačina filtracionog pritiska malo bolje prouči, na osnovu njene interpretacije, odnosno interpretacije

faktora koji utiču na pojedinačne varijable (pritiske) u jednačini, može da se objašnjava patofiziologija pojedinačnih tipova ABO o čemu će biti reči malo kasnije.

Veličina glomerularnog hidrostatskog pritiska (GHP) nije direktno merena, procenjuje se da iznosi oko 60 mmHg u fiziološkim uslovima; promena GHP ima dominantni uticaj na fiziološku regulaciju JGF. GHP zavisi od sledeće tri promenljive veličine²⁹:

- Arterijskog pritiska (TA)
- Otpora aferentne arteriole
- Otpora eferentne arteriole

Ukoliko bi došlo do porasta TA, ovo bi uticalo na povišenje GHP i povećanja GF. Kako bi se GF održala u fiziološkim granicama, dolazi do povećanja otpora aferentne arteriole odnosno do vazokonstrikcije iste što snižava GHP i snižava GF na fiziološke vrednosti. U slučaju snižavanja TA dolazi do snižavanja GHP što uzrokuje snižavanje GF. U tom slučaju dolazi do snižavanja otpora aferentne arteriole tj. njene vazodilatacije čiji je cilj povećanje GHP i vraćanje GF na fiziološke vrednosti. Što se tiče eferentne arteriole, u uslovima snižavanja TA i sledstvenog snižavanja GHP, dolazi do povećanja otpora eferentne arteriole, odnosno do njene vazokonstrikcije, što povišava GHP i opet vraća GF na fiziološke vrednosti. Filtracioni pritisak je direktno proporcionalan otporu eferentne arteriole, a obrnuto proporcionalan otporu aferentne arteriole.²⁵ Ovo je osnov autoregulacije GF, čiji je cilj održavanje jačine glomerularne filtracije (JGF) konstantnim. Veličina koja opisuje glomerularnu filtraciju je jačina glomerularne filtracije (*glomerular filtration rate*, engl-GFR). Kroz GBM se filtrira krvna plazma, čiji je protok kroz bubrege pri uobičajenim vrednostima hematokrita oko 625-650 ml/min. Od ove količine krvne plazme kroz GBM se profiltrira oko jedna petina, tj. 125 ml/min. JGF je, dakle 125 ml/min i ona predstavlja merilo bubrežne funkcije.²⁹ Svaki minut, pri normalnim, fiziološkim uslovima, u Boumanovu čauru se izfiltrira oko 125 ml krvne plazme koja predstavlja primarni ultrafiltrat, odnosno primarnu mokraću. Primarna mokraća dalje prolazi kroz tubulski sistem bubrega i menja svoj sastav procesima tubulske reapsorpcije i sekrecije. JGF je osnovno merilo ekskretorne funkcije bubrega i ključna je za održavanje sastava i zapremine telesnih tečnosti, odnosno održavanje *milieu interieure* (franc.), konstantnosti unutrašnje sredine u kojoj funkcionišu sve ćelije organizma. Prosečna JGF za muškarce je 124 + 26 ml/min/1,73 m² telesne površine, a za žene 109 + 14 ml/min/1,73 m² telesne površine. Tokom starenja organizma dolazi do fiziološkog smanjenja broja nefrona što dovodi do fiziološkog sniženja JGF, koja u osmoj deceniji života iznosi oko polovine vrednosti koju je osoba imala u dvadesetim godinama života.³⁰ Jedan od najznačajnijih činilaca koji utiču na JGF je, svakako protok krvi kroz bubrege. Protok krvi je autoregulisan između vrednosti srednjeg arterijskog pritiska (*mean arterial pressure*, engl-MAP, u daljem tekstu će se koristiti skraćenica MAP, kako bi se izbegla konfuzija sa skraćenicom SAP-sistolni arterijski pritisak) 80-180 mmHg.¹⁸

Hidrostatski pritisak u Boumanovoj čauri (HPB) je izmeren direktno metodom mikropipete i iznosi oko 18 mmHg u fiziološkim uslovima.³¹ Ukoliko dođe do povećanja HPB dolazi do smanjenja GF, što se dešava u patološkim uslovima retrogradnog povećanja pritiska u tubulskom sistemu kod opstruktivnih uropatija.

Koloidno osmotski (onkotski) pritisak glomerularnih kapilara (KOP) zavisi od dve promenljive: koloidno osmotskog pritiska arterijske plazme i frakcije filtracije plazme koja se filtrira kroz glomerularne kapilare.³¹ Prilikom prolaska krvi kroz glomerularni sistem od aferentne arteriole, zatim kroz glomerularne kapilare, pa do eferentne arteriole, dolazi do povišavanja koncentracije proteina plazme za oko 20 %. To se dešava zbog filtracije oko jedne petine plazme u glomerulima, što dovodi do koncentrisanja plazmatskih proteina koji ne prolaze GBM, tj ostaju u krvi, „zgušnjavaju se”. Onkotski pritisak krvi koja stiže u aferentne arteriole je oko 28 mmHg, taj pritisak raste do oko 36 mmHg u eferentnim arteriolama. Pretpostavljeni onkotski pritisak plazme glomerularnih kapilara je oko 32 mmHg.

Nakon pasivne ultrafiltracije kroz GBM, primarna mokraća, odnosno ultrafiltrat plazme prolazi kroz sistem tubula bubrega i menja svoj sastav da bi se konačno pretvorio u definitivnu mokraću. Od 180 litara krvne plazme koja se kroz GBM izfiltrira u toku 24 časa, do sabirnih kanalića se reapsorbuje 98,5-99 % primarnog ultrafiltrata; definitivne mokraće se formira oko 1500 ml tokom 24 časa.²⁹

1.3. Akutno bubrežno oštećenje

1.3.1. Definicija

Naglašeno je da postoji više od 30 definicija ABO, a neke od njih su prikazane u tabeli 2.⁹ Takođe, vrlo je raznovrsna i terminologija u ovoj oblasti. Najpre pominje se akutna renalna insuficijencija (*acute renal insufficiency* engl.), odnosno akutna bubrežna nedostatnost, zatim akutno bubrežno zatajivanje (*acute renal failure*, engl.), termin koji bi označavao nagli, potpuni gubitak bubrežne insuficijencije. Na kraju, danas najprihvaćeniji i najrašireniji termin je akutno bubrežno oštećenje (ABO) (*acute kidney injury*, engl.), koji se pominje od 2004.godine. Cilj uvođenja ovog termina u praksu je da se naglasi da je ABI spektar naglog gubitka funkcije bubrega, koji se odigrava u vremenu i podrazumeva nekoliko stadijuma zatajivanja bubrežne funkcije, koji lako prelaze jedan u drugi. Dakle, nastanak ABO je proces, koji se kod različitih bolesnika zadržava na različitim stadijumima u zavisnosti koliko je jaka bila noksa koja je dovela do oštećenja bubrega, koliko dugo je trajala, da li su mere prevencije i terapije bile adekvatne i pravovremene, kao i od drugih faktora.

Definicija	Godina
ABO-akutno bubrežno oštećenje; ARI-akutna renalna insuficijencija	
RIFLE definicija akutne renalne insuficijencije (ARI), koja umesto termina ARI koristi termin akutno bubrežno oštećenje (ABO)(engl. Acute kidney injury) uključujući ceo spektar i opisuje stadijume ABO: RIFLE akronim-R (risk)-rizik, I (injury)-povreda, lezija, F (failure)-zatajivanje, L (Loss)-gubitak funkcije, E (end stage)-poslednji stadijum bubrežnog oboljenja ³²	2004.
ARI je sindrom koji se karakteriše naglim smanjenjem GF (tokom nekoliko časova, odnosno dana), retencijom azotnih materija i poremećajem u zapremini ekstracelularne tečnosti i acidobazne ravnoteže ³³	2001.
ABO je naglo (u toku od 48 časova) smanjenje bubrežne funkcije definisano povišenjem serumskog kreatinina za 26,4 $\mu\text{mol/l}$ ili više, odnosno povišenje serumskog kreatinina 1,5 puta više od baznih vrednosti; ili oligurija od 0,5 ml/kg telesne mase satne diureze tokom 6 časova. ³⁴	2007.
ARI koja se javlja posle hirurške intervencije se definiše kao izračunato smanjenje klirensa kreatinina od 50 ml/min ili niže u periodu od 7 dana postoperativno. Osnov za ovu definiciju leži u činjenici da ovo predstavlja oko 40 % sniženje klirensa kreatinina u odnosu na preoperativne vrednosti i da zahteva korekcije doza medikamenata ³⁵	2007
ARI: povišenje serumskog kreatinina na vrednosti više od 177 $\mu\text{mol/l}$ kod bolesnika sa prethodnom urednom bubrežnom funkcijom ili povišenje serumskog kreatinina za više od 50 % u odnosu na početnu (za bolesnike sa blagom do umerenom hroničnom insuficijencijom kod kojih je početni serumski kreatinin pre epizode ARI bio ispod 264 $\mu\text{mol/l}$). ³⁶	1996.
ABO se definiše kao serumski kreatinin viši od 120 $\mu\text{mol/l}$ ili urea viša od 8 mmol/l i/ili dvadesetčetvorčasovna produkcija urina manja od 800 ml ili manje od 200 ml urina za 6 časova. Daje, razlikuje se i sledeći stepen ABL, a to je akutno bubrežno zatajivanje sa kreatininom preko 240 $\mu\text{mol/l}$ i teško akutno bubrežno zatajivanje sa potrebom za terapijom bubrežne zamene. Posebno naglašeni kriterijumi za akutizaciju nekog od stepena hronične bubrežne insuficijencije. ²³⁷	2001.

Tabela 1.2. Različite definicije ABO³²⁻⁷

Definisanje ABO nije lako i veliki broj definicija koje postoje su, možda, razlog zbog kojeg se podaci o učestalosti i smrtnosti od ABO toliko razlikuju u literaturi. Idealna definicija bi trebala da bude specifična (prepozna samo slučajeve ABO) i senzitivna (da prepozna sve slučajeve ABO), odnosno da su kriterijumi koji se koriste za prepoznavanje bolesnika sa ABO jasni, specifični, senzitivni, primenljivi u kliničkoj praksi, određeni u vremenu.⁹

Usled nedostataka dotadašnjih definicija 2004.godine je formirana radna grupa eksperata koji se bave problemom ABO sa ciljem da se definiše ABI (*Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, engl.*). Rezultat su tzv. RIFLE kriterijumi za akutnu bubrežnu leziju.³² Prema RIFLE kriterijumima postoji 3 kategorije-stadijuma ABO-R (*risk, engl.-rizik*), I (*injury, engl.-oštećenje, lezija*), F (*failure, engl.-zatajivanje, nedostatnost*) i dve kategorije ishoda ABO-L (*loss, engl.-gubitak*) i E (*End stage kidney disease, engl-terminalno bubrežno oboljenje*). (Tabela 3.)

R I F L E	Serumski kreatinin	Diureza
<i>Risk</i> -rizik	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje serumskog kreatinina više od 1,5 x u odnosu na bazne vrednosti ili • Sniženje jačine glomerularne filtracije (JGF) za više od 25 % 	Diureza < 0,5 ml/kg TM tokom 6 časova
<i>Injury</i> -oštećenje	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje serumskog kreatinina više od 2 x u odnosu na bazne vrednosti ili • Sniženje JGF za više od 50 % 	Diureza < 0,5 ml/kg TM tokom 12 časova
<i>Failure</i> -insuficijencija	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje serumskog kreatinina više od 3 x u odnosu na bazne vrednosti, ili serumski kreatinin viši od 350 µmol/l sa akutnim povišenjem od 44 µmol/l ili • Sniženje JGF za više od 75 % 	Diureza < 0,3 ml/kg TM tokom 24 časa ili anurija tokom 12 časova
<i>Loss</i> -Gubitak bubrežne funkcije	Potpuni gubitak bubrežne funkcije u vremenskom periodu koji je duži od 4 nedelje	
<i>End stage kidney disease</i> - Terminalna faza bubrežne bolesti	Potpuni gubitak bubrežne funkcije tokom više od 3 meseca	

**Tabela 1.3. RIFLE kriterijumi za postavljanje dijagnoze različitih stepena ABO. TM-
telesna masa³²**

ABO se definiše kao naglo smanjenje bubrežne funkcije koje se razvija tokom perioda od nekoliko časova do nekoliko dana usled čega dolazi do akumulacije azotnih materija (urea, kreatinin) i drugih nemeđljivih produkata metabolizma.¹ Naglo (u toku od 48 časova) smanjenje bubrežne funkcije je definisano povišenjem serumskog kreatinina za 26,4 µmol/l ili više, odnosno povišenje serumskog kreatinina 1,5 puta više od baznih vrednosti; ili oligurija od 0,5 ml/kg telesne mase satne diureze tokom 6 ili više časova.³⁴ Pre postavljanja dijagnoze ABO na osnovu gore navedenih kriterijuma, potrebno je isključiti opstruktivski tip ABO i obezbediti adekvatnu volemitu tj adekvatno nadoknaditi bolesnika tečnostima.³⁴

U definiciju je uključeno praćenje ekskretorne funkcije bubrega, koja je, možda, najbolje poznata i koja se rutinski lako meri i izražava.⁹

Čertov i saradnici su 2005.godine u svom istraživanju utvrdili da i mali porast serumskog kreatinina podrazumeva postojanje značajne bubrežne disfunkcije.³⁸ Povišenje serumskog kreatinina za 26,4 µmol/l ili više značajno povišava rizik za smrtnost.³⁸ *Acute Kidney injury*

Network (AKIN)- Grupa eksperata za ABO je inkorporirala ovo saznanje u RIFLE kriterijume, i izbacila F i E kategorije ishoda. Revidirani RIFLE kriterijumi prikazani u tabeli 4.

AKIN Stadijum	Kriterijum: Povišenje serumskog kreatinina	Kriterijum: Satna diureza
1	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje serumskog kreatinina za $\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$ ili • za više od 150-199 % (1,5 do 1,9 puta više) od baznih vrednosti 	<ul style="list-style-type: none"> • Manja od 0,5 ml/kg telesne mase tokom 6 do 12 časova
2	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje serumskog kreatinina za više od 200 do 299 % (2 do 2,9 puta više) od baznih vrednosti 	<ul style="list-style-type: none"> • Manja od 0,5 ml/kg telesne mase tokom 12 i više časova
3	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje serumskog kreatinina za više od 300 % (više od 3 puta) od baznih vrednosti ili • Serumski kreatinin jednak ili viši od $354 \mu\text{mol/l}$ sa akutnim povišenjem od najmanje $44 \mu\text{mol/l}$. • Svi bolesnici kod kojih je započeta terapija bubrežne zamene (TBZ) • Za bolesnike koji su mlađi od 18 godina: sniženje pretpostavljene jačine glomerularne filtracije na vrednosti jednake ili niže od $35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ telesne površine 	<ul style="list-style-type: none"> • Manja od 0,3 ml/kg telesne mase tokom 24 ili više časova • Anurija tokom 12 i više časova

Tabela 1.4. Klasifikacija ABO prema AKIN kriterijumima^{34,39}

1.3.2. Patofiziologija akutnog bubrežnog oštećenja

Etiološki, ABO se deli na prerenalni, renalni i postrenalni tip, odnosno govorimo o tzv. cirkulacijskom ABO, parenhimskom ABO i opstruktivskom ABO.⁴⁰ Najčešće je cirkulacijsko ABO (oko 70 % svih slučajeva), zatim parenhimsko ABO (25 %), a najređi je opstruktivski tip ABO (5 %).⁴¹ U oko 80 % slučajeva ABO je oligurijskog tipa, odnosno praćena oligoanurijom, dok je u 20 % slučajeva ABO zapremina izlučene mokraće u toku dana veća od 500 mililitara te govorimo o neoligurijskom ABO.⁴¹

Prerenalno (Cirkulacijsko) ABO	Renalno (parenhimsko, intrinzično) ABO	Postrenalno (Opstrukijsko) ABO
<p>Deplecija intravaskularnog volumena</p> <ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinalni gubici (dijareja, povraćanje, enterokutane fistule...) • renalni gubici (diuretska terapija) • opekotine • krvarenje • redistribucija volumena (gubici u „treći prostor“, pankreatitis, ciroza, hypoalbuminemija) <p>Smanjenje bubrežnog perfuzionog pritiska (Promene u rezistenciji bubrežnih krvnih sudova)</p> <ul style="list-style-type: none"> • septični šok • vazodilatatorni medikamenti (antihipertenzivi, anestetici) • vazokonstrukcija aferentne arteriole glomerula (hiperkalcemija, noradrenalin, amfotericin B, ciklosporin) • vazodilatacija eferentne glomerularne arteriole • hepatorenalni sindrom <p>Sniženje minutnog srčanog volumena</p> <ul style="list-style-type: none"> • kongestivna srčana insuficijencija • ishemija miokarda • tamponada perikarda • plućna hipertenzija • mehanička ventilacija pluća <p>Hiperviskozni sindrom (vrlo retko)</p> <ul style="list-style-type: none"> • multipli mijelom • makroglobulinemija • policitemija 	<p>Akutna tubularna nekroza</p> <ul style="list-style-type: none"> • ishemijska • toksična <ul style="list-style-type: none"> ✓ medikamentozna ✓ jodni kontrast ✓ rabdomioliza ✓ masivna hemoliza ✓ sindrom lize tumora <p>Akutni intersticijalni nefritis</p> <ul style="list-style-type: none"> • medikamentozni • povezan sa infekcijom • sistemske bolesti vezivnog tkiva (sistemski eritematoidni lupus) • malignitet <p>Akutni glomerulonefritis</p> <ul style="list-style-type: none"> • postinfektivni • sistemski vaskulitis • trombotična trombocitopenična purpura/hemolitičko-uremički sindrom • rapidno progresivni glomerulonefritis <p>Vaskularna oboljenja</p> <ul style="list-style-type: none"> • ateroembolijska bolest • tromboza renalne arterije ili vene • disekcija renalne arterije • maligna hipertenzija <p>Hepatorenalni sindrom</p> <p>Povišen intraabdominalni pritisak (Sindrom abdominalnog kompartmana)</p> <p>Intratubularno taloženje materija</p> <ul style="list-style-type: none"> • proteini u multiplom mijelomu • urat • oksalat • aciklovir • metotreksat • sulfonamidi 	<p>Opstrukcija protoka mokraće na nivou <u>gornjeg</u> urinarnog trakta</p> <ul style="list-style-type: none"> • nefrolitijaza, ureterolitijaza • hematoma • aortna aneurizma • neoplazma • krvni ugrušci kod masivne hematurije • retroperitonealna fibroza <p>Opstrukcija protoka mokraće na nivou <u>donjeg</u> urinarnog trakta</p> <ul style="list-style-type: none"> • strikture uretre, membrane, fimozis • hematoma • benigna hiperplazija prostate • neurogena bešika • masivna hematurija iz bešike sa stvaranjem krvnih ugrušaka • neoplazma • malpozicija urinarnog katetera <p>Resorpcija mokraće u cirkulaciju preko peritoneuma ili retroperitonealnog prostora usled traume, tumora ili neadekvatnih hirurških anastomoza</p>

Tabela 1.5. Etiološki faktori ABO.^{42-44.}

1.3.2.1. Cirkulacijsko i parenhimsko akutno bubrežno oštećenje usled ishemije- Autoregulacioni bubrežni mehanizmi u uslovima sniženog sistemskog pritiska i njihovo iscrpljivanje

Prerenalni tip ABO se javlja u stanjima šoka, odnosno insuficijencije cirkulacije, bilo da je u pitanju hipovolemijski, kardiogeni ili distributivni tip šoka.⁴⁰ Zajednička karakteristika svih tipova šoka je pojava hipotenzije, koja dovodi do smanjivanja filtracionog pritiska. Da bi se održala glomerularna filtracija, dolazi do aktiviranja autoregulacionih mehanizama. Protok krvi kroz bubrege iznosi oko jednu petinu minutnog volumena srca i prilagođen je funkcionalnim potrebama nefrona; na gram bubrežnog tkiva protok krvi iznosi čak 4,0 ml/g/min što je nekoliko puta više od metabolički aktivnih tkiva kao što su srce i mozak.⁴⁵

Svaki teži poremećaj sistemskog krvotoka (odnosno šokno stanje-insuficijencija cirkulacije) utiče i na protok krvi kroz bubrege, odnosno dolazi do smanjenja perfuzije bubrega i prerenalne insuficijencije bubrega.⁴⁶ U početku smanjenja protoka krvi kroz bubrege, autoregulacioni mehanizmi bubrega pokušavaju da održe JGF, ekskreciju supstanci i koncentrisanje mokraće, dakle da se održe osnovne funkcije bubrega.^{46,47} Uprkos smanjivanju perfuzije, ovi adaptacioni mehanizmi uspevaju neko vreme da održe bubrežnu funkciju. Prilikom pada sistemskog TA, pada i pritisak u glomerulima, odnosno pada filtracioni pritisak, što smanjuje JGF. Aktiviraju se adaptacioni mehanizmi u cilju održavanja protoka kroz glomerule vazodilatacijom aferentne arteriole i vazokonstrikcijom eferentne arteriole: prilikom pada sistemskog pritiska miogenim refleksom ili delovanjem tubuloglomerularne sprege sistema jukstaglomerularnog aparata i makule dense dolazi do dilatacije aferentne arteriole, što povećava protok krvi kroz glomerul.^{46,48} Takođe, lokalno, dolazi do stvaranja prostaglandina i azot-oksida, koji imaju vazodilatatorno dejstvo i zaštićuju bubrežnu vaskulaturu od dejstva kateholamina, angiotenzina II i vazopresina čija je uloga centralizacija krvotoka. Lokalno stvoreni angiotenzin II i noradrenalin povećavaju otpor eferentne arteriole i na taj način održavaju JGF.⁴⁷ Kroz GBM filtrira se plazma, koja je skoro potpuno oslobođena proteina. U peritubularne kapilare stiže krv iz eferentne arteriole koja je bogata belančevinama; pritisak u peritubularnim kapilarima se smanjuje jer je eferentna arteriola vazokonstrikovana.⁴⁷ Rezultat ovoga je povećana reapsorpcija tečnosti i elektrolita u peritubularne kapilare, odnosno čuvanje tečnosti i elektrolita u uslovima niskog sistemskog pritiska. Autoregulacioni mehanizmi održavaju JGF konstantom pri vrednostima MAP od 80-180 mmHg.⁴⁷ Van ovih granica, GF je zavisna isključivo od TA. GF se smanjuje kada MAP padne ispod 70 mmHg, a pri vrednostima MAPa od 40-50 mmHg GF potpuno prestaje.⁴⁹ U slučaju značajnijeg pada MAP, koji se tokom vremena ne popravlja, ili se čak snižava, autoregulacioni mehanizmi se iscrpljuju. Dolazi do još jače aktivacije simpatičkog nervnog sistema i dodatne lokalne produkcije angiotenzina II što doprinosi vazokonstrikciji

aferentne arteriole.⁴⁶ Pada JGF i dolazi do zadržavanja azotnih jedinjenja uree i kreatinina, odnosno javlja se azotemija. Takođe, dolazi do smanjenja filtracije jona natrijuma i zadržavanja vode što povećava zapreminu ekstracelularne tečnosti. Zbog ishemije bubrega i simpatičke stimulacije oslobađa se više renina, angiotenzina i aldosterona, a zbog povećanja osmolalnosti plazme i smanjenja zapremine krvi pojačano se luči antidiuretički hormon (ADH).⁵⁰ Zbog smanjenja GF javlja se oligurija, u Henleovu petlju dolazi manja količina ultrafiltrata. Pod dejstvom ADH distalni i sabirni tubulusi postaju propusni za vodu, ali i za ureu. Tako, dolazi do povećanja koncentracije uree u serumu.⁵⁰ Tipični nalazi koji diferenciraju prerenalno, renalno i postrenalno ABO su navedeni u tabeli 6.⁵¹

Prerenalno ABO (ŠOK)

- Koncentracija natrijuma u urinu (pojedinačni nasumični uzorak urina) $[\text{Na}^+]_{\text{URIN}} < 20 \text{ mmol/l}$
- Frakciona ekskrecija natrijuma $\text{FE}_{\text{Na}} < 1 \%$
- Odnos koncentracije kreatinina u mokraći i plazmi $[\text{Kreatinin}]_{\text{urin}} / [\text{Kreatinin}]_{\text{plazma}} > 40$
- Urin je hiperosmolaran u odnosu na plazmu $\text{Osm}_{\text{urin}} > 500 \text{ mOsm}$

Renalno ABO (intrinzič, bubreg je nepovratno lediran, patološki supstrat je akutna tubularna nekroza (ATN) čija etiologija može da bude ishemijska ili toksična)

- $[\text{Na}^+]_{\text{URIN}} > 40 \text{ mmol/l}$
- $\text{FE}_{\text{Na}} > 2 \%$
- Odnos koncentracije kreatinina u mokraći i plazmi $[\text{Kreatinin}]_{\text{urin}} / [\text{Kreatinin}]_{\text{plazma}} < 20$
- Urin je izoosmolaran ili hipoosmolaran u odnosu na plazmu $\text{Osm}_{\text{urin}} < 350 \text{ mOsm}$

Postrenalno ABO (Opstrukcijsko ABO)

- Akutno postrenalno ABO-vrednosti $[\text{Na}^+]_{\text{URIN}}$ i FE_{Na} kao za prerenalno ABO
- Hronično postrenalno ABO-vrednosti $[\text{Na}^+]_{\text{URIN}}$ i FE_{Na} kao za renalno ABO

Tabela 1.6. Razlikovanje prerenalnog, renalnog i postrenalnog ABO na osnovu koncentracije natrijumovih jona u urinu, frakcione ekskrecije natrijuma i osmolarnosti urina

U slučajevima prerenalnog uzroka ABO, sa smanjenjem GF dolazi do povišenja reapsorpcije natrijuma, odnosno njegove smanjene sekrecije u tubulskom sistemu bubrega. Iz ovog razloga, u slučajevima oligurije i ABO, koncentracija natrijuma u pojedinačnom uzorku urina je niža od 20 mmol/l.⁵¹ Koncentracija natrijuma u urinu koja je viša od 40 mmol/l ukazuje da je prerenalno

ABO prešlo u intrinzičko, renalno ABO. Ovo ne važi za bolesnike koji dobijaju diuretike, koji imaju određeni stepen hronične bubrežne insuficijencije te imaju obligatne gubitke natrijuma urinom, kao ni kod starijih bolesnika koji takođe mogu da imaju obligatne gubitke natrijuma urinom zbog fiziološkog starenja bubrega i njegovih funkcija.⁵²

Frakciona ekskrecija natrijuma u urinu (FENa) je frakcija (deo) natrijuma filtriranog u primarni ultrafiltrat koji dospeva u definitivni filtrat odnosno urin. Izračunava se kao odnos klirensa natrijuma sa klirensom kreatinina prema sledećoj formuli:⁵³

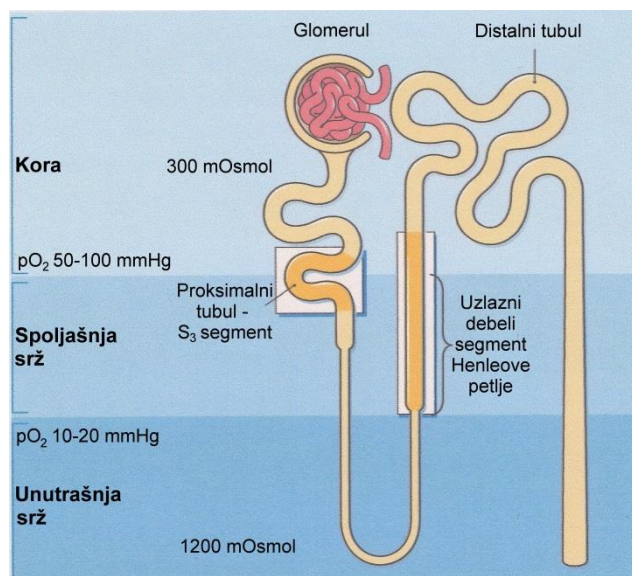
$$FE_{Na} = ([Na]_{urin} / [Na]_{plazma}) / ([kreatinin]_{urin} / [kreatinin]_{plazma}) \times 100$$

Formula 1.2. Izračunavanje frakcione ekskrecije natrijuma (FENa) [Na]_{urin} koncentracija natrijuma u urinu, [Na]_{plazma} koncentracija natrijuma u plazmi, [kreatinin]_{urin} koncentracija kreatinina u urinu, [kreatinin]_{plazma} koncentracija kreatinina u plazmi

Normalna vrednost za FENa je manje od 1 %, tj manje od 1 % natrijuma koji se filtrira kroz glomerule dospeva u definitivni urin. U slučajevima oligurije, kada je izračunata FENa niža od 1 %, radi se o prerenalnom ABO, a ukoliko je FENa viša od 2 %, prerenalno ABO je prešlo u renalno ABO. FENa je jedan od najpouzdanijih parametara za diferenciranje prerrenalnog ABO od renalnog ABO, ali se teško izvodi te stoga nije popularan.⁵³

Ukoliko se stanje niskog protoka krvi kroz bubrege ne popravlja, a autoregulatorni bubrežni mehanizmi ne mogu da održe GF, produbljuje se ishemija bubrega i javlja se ishemijsko oštećenje. Cirkulacijsko ABO prelazi u parenhimsku ABO, javlja se **akutna tubularna nekroza (ATN) ishemijskog tipa**. Postishemijska tubularna nekroza nadovezuje se na prerenalno (cirkulacijsko) ABO.

Postoji nekoliko razloga zbog čega su pojedini delovi nefrona posebno osetljivi na ishemiju. Krvni protok kroz bubrežno tkivo nije uniforman, pojedini delovi parenhima su bolje vaskularizovani. Tako je korteks mnogo bolje vaskularizovan od medule te je parcijalni pritisak kiseonika u tkivu korteksa oko 50-100 mmHg, za razliku od medule u kojoj je parcijalni pritisak kiseonika oko 10-15 mmHg.⁵⁴ Segment S3 proksimalnog tubula i uzlazni debeli segment Henleove petlje dobijaju najmanje kiseonika (slika 1.7. Delovi nefrona, sa tkivnim parcijalnim pritiscima kiseonika i njihova osetljivost na hipoksiju)



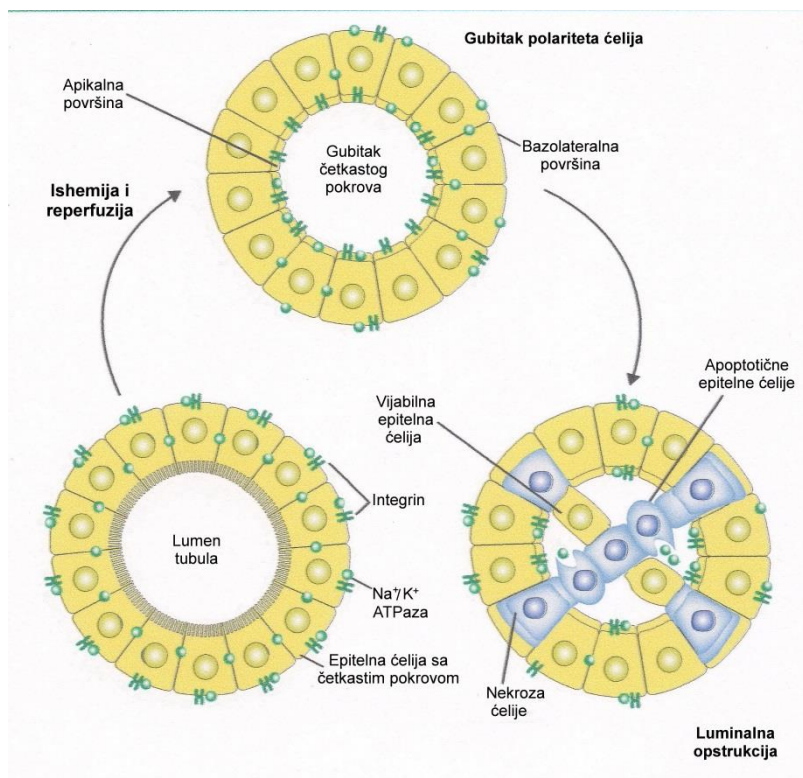
Slika 1.7. Delovi nefrona koji su najosetljiviji na ishemiju: S3 segment proksimalnog tubula i debeli ascendentni krak Henleove petlje.⁵⁴

Ćelije proksimalnog tubula su metabolički vrlo aktivne, zavisne od stalnog dotoka kiseonika, što ih dodatno čini više osetljivim na ishemiju, odnosno hipoksiju.⁵⁵

Inflamacija ima značajnu ulogu u patogenezi lezije parenhimskih ćelija bubrega u toku akutne tubularne nekroze. Naime, u toku reperfuzije, endotelne, epitelne ćelije, kao i leukociti oslobađaju medijatore zapaljenja što uzrokuje inflamatornu leziju.⁵⁵⁻⁵⁷

Patoanatomski promene u vidu nekroze se vide duž celog nefrona, ali se oštećenja ćelija proksimalnih tubula dešavaju prva i najizraženija su, jer ovaj deo nefrona koristi veliku količinu adenzin-trifosfata (ATP) za vrlo izražene transportne funkcije. Kako se smanjuje koncentracija ATPa u ćelijama proksimalnih tubula, raste citosolska koncentracija kalcijumovih jona što je ključni momenat za započinjanje nekroze ćelije (kalcijumovi joni započinju mnoge enzimske reakcije, dakle započinje proces samouništenja ćelije).⁴⁶ Kako transportna funkcija proksimalnih tubulskih ćelija slabi, natrijumovi joni ne mogu da se reapsorbuju iz tubula i raste njihova koncentracija u definitivnom urinu.⁵¹ (pogledati nalaz FENa u tabeli 1.6.) Dolazi do poremećaja u citoskeletu i adhezivnim molekulama između pojedinačnih ćelija tubula, što dovodi do slabljenja međućelijskih veza; tubularna tečnost može da se cedi u tkivo bubrega i nastaje edem tkiva.⁴⁶ Takođe dolazi i do stvaranja celularnog edema. U bubrežnim tubulusima se nakupljaju ostaci nekrotičnih tubularnih ćelija. Dolazi do zapušavanja tubulusa i povišavanja intratubularnog pritiska, što retrogradno smanjuje GF.⁵⁸

Na slici 1.8 su prikazana dešavanja u akutnoj tubularnoj nekrozi ishemijskog tipa:



Slika 1.8. Promene u tubulskom delu nefrona tokom ishemijske akutne tubularne nekroze: gubitak polariteta ćelija, redistribucija integrina i Na/K ATPaze prema apikalnom polu, gubitak četkastog pokrova, nekroza, apoptoza ćelija, nekrotične ćelije “otpadaju” prema tubularnom lumeni i učestvuju u formiranju cilindara.⁵⁸

Značajno je napomenuti da postoje različita stanja u kojima su narušeni autoregulacioni mehanizmi održavanja GF. U Tabeli 1.7 prikazani su faktori koji značajno slabe autoregulacione bubrežne mehanizme i čine da je bubrežni pritisak vrlo osetljiv na čak i manji pad arterijskog pritiska:

Faktori koji doprinose povećanoj osetljivosti bubrega na hipoperfuziju

Nemogućnost snižavanja otpora aferentne arteriole-rezultat je odsustvo vazodilatacije aferentne arteriole pri snižavanju MAP

Strukturne promene u bubrežnim arteriolama i malim arterijama

- Starije životno doba
- Ateroskleroza
- Dugotrajna višegodišnja hipertenzija
- Hronične bubrežne bolesti
- Maligna hipertenzija koja brzo dovodi do promena na krvnim sudovima bubrega

Smanjenje produkcije vazodilatatornih prostaglandina

- Terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, uključujući i selektivne COX-2 inhibitore

Vazokonstrikcija aferentne arteriole

- Sepsa
- Hiperkalcemija
- Hepatorenalni sindrom
- Terapija ciklosporinom, takrolimusom ili davanje jednog kontrasta prilikom dijagnostičkih i interventnih radioloških procedura

Nemogućnost povećanja otpora eferentne arteriole

- Medikamentozna terapija inhibitorima angiotenzin-konvertaze ili blokatorima angiotenzinskih receptora

Stenoza renalne arterije

Tabela 1.7. Faktori koji doprinose povećanoj osetljivosti bubrega na hipoperfuziju⁴⁶

1.3.2.2. Nefrotoksični tip parenhimskog akutnog bubrežnog oštećenja

Drugi tip ATN je toksični.⁵⁹ Toksični tip ATN nastaje delovanjem različitih supstanci na ćelije proksimalnih tubula i nastaje difuzna nekroza tubulskih ćelija. Nefrotoksične supstance koje mogu da izazovu ATN su aminoglikozidi, jodni kontrast, neki anestetici (danas više nisu u upotrebi-metoksifluran, enfluran), organski rastvarači (ugljen-tetrahlorid), jedinjenja teških metala (soli zlata, žive, olova, arsena).^{59,60} Mioglobin se takođe povezuje sa nefrotoksičnim dejstvom na proksimalne tubulske ćelije, ali i taloženjem u distalnim tubulusima kada je u suvišku i kada je urin acidotičan.⁵⁹ Više reči o nefrotoksičnom tipu ATN će biti prilikom razmatranja medikamentoznog ABO i aminoglikozidima kao jednom od etiološkog faktora ATN.

1.3.2.3. Postrenalno (opstruktivsko) akutno bubrežno oštećenje

Najvažniji etiološki faktori opstruktivskog ABO prikazani su u Tabeli 1.5. Opstrukcija u mokraćnom sistemu uzrokuje povišenje intratubulskog pritiska, te dolazi do smanjenja neto filtracionog pritiska, što se jasno vidi iz jednačine $p_f = p_g - p_b - p_{go}$, gde je p_b pritisak u Boumanovom prostoru, koji se u slučaju opstrukcije povišava (Formula 1.1) Refleksno, dolazi do konstrikcije aferentne arteriole i snižavanja pritiska u glomerulu (p_g).⁶¹ Duže trajanje obostranog začepljenja izaziva ireverzibilne promene-dilataciju, atrofiju, intersticijalnu fibrozu; nakon oko nedelju do mesec dana opstrukcije, ukoliko se ukloni etiološki faktor postrenalnog ABO, GF može da se oporavi na vrednosti oko 30 do 50 % od normalnih vrednosti.⁶¹ Opstruktivski tip ABO je češći je u određenoj populacionoj grupi bolesnika kao što su stariji muškarci sa hipertrofijom prostate, bolesnici sa unilateralnom nefrektomijom, sa malignitetom u maloj karlici itd.^{62,63} Najvažnije posledice opstruktivskog ABO koje se javljaju nakon otklanjanja prepreke su postopstruktivna diureza i hiperkalijemijska hiperhloremijska tubularna acidoza.⁵⁸

Zapremina postopstruktivne diureze se kreće od 4 litra do čak 10 i više litara, nastaje zbog poremećaja tubulskog transporta i uzrokuje dehidraciju i elektrolitne poremećaje kod bolesnika stoga je potrebno pažljivo praćenje i adekvatna nadoknada tečnosti i elektrolita.⁵⁸ Opstrukcija mokraćnog sistema mora da se isključi kod svakog bolesnika koji je oligoanuričan.

1.3.3. Pojedini tipovi akutnog bubrežnog oštećenja

1.3.3.1. Akutno bubrežno oštećenje uzrokovano medikamentima

ABO uzrokovano medikamentima, u daljem tekstu medikamentozno akutno bubrežno oštećenje (mABO) se javlja u oko 15-25 % svih slučajeva ABO.^{4,13,64-6.}

Zahvaljujući velikom protoku krvi kroz bubreg i značajnoj frakciji filtracije plazme, medikamenti se filtriraju kroz glomerul, mnogi se i sekretuju, a potom koncentrišu u meduli, te je ovo razlog nefrotoksičnosti; tubulociti su najizloženiiji dejstvu različitih nefrotoksina.⁶⁷

Faktori koji potenciraju nefrotoksičnost medikamentata mogu da se podele na faktore koje se odnose na medikament i faktore koje se odnose na karakteristike bolesnika:

Faktori koji se odnose na medikament:

- Intrinzičko svojstvo nefrotoksičnosti
- Visoke doze uz nepodešen interval davanja leka
- Dugotrajno davanje leka
- Put i brzina davanja
- Ponovljena ekspozicija medikamentu
- Istovremena aplikacija više medikamentata sa nefrotoksičnim svojstvima

Faktori koji se odnose na bolesnika:

- Starost bolesnika
- Komorbiditet (postojeća bubrežna, jetrena insuficijencija, diabetes mellitus, hronična kardijalna insuficijencija, multipli mijelom, transplantirani bubreg)
- Insuficijencija cirkulacije tj šokno stanje (hipovolemijski, kardiogeni, septični)
- Acidoza
- Hiperurikemija^{67,68}

Mehanizmi kojim nastaje mABO mogu da deluju na prerenalnom, renalnom i postrenalnom nivou, ovo je podela potpuno identična patofiziološkoj podeli ABO. Medikament koji dovodi do mABO može na više načina, tj na više nivoa da deluje u isto vreme i da izazove nastanak mABO, ali obično grupe lekova imaju dominantni način uzrokovanja mABO. U Tabeli 1.7. prikazani su najčešći medikamenti koji uzrokuju mABO, klasifikovani prema dominantnom načinu izazivanja mABO.

Patofiziološki mehanizmi mABO	Medikamenti
Prerenalni	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), inhibitori ciklooksigenaze-2(ICOX-2), inhibitori angiotenzin-konvertaze (ACE-inhibitori), inhibitori angiotenzinskih receptora, ciklosporin, takrolimus, jodni kontrast, diuretici
Renalni	
<i>Akutna tubularna nekroza</i>	Aminoglikozidi, amfotericin B, jodni kontrast, antiretrovirusni medikamenti, cisplatina, zoledronat, kokain
<i>Akutni intersticijalni nefritis</i>	Antimikrovni lekovi (penicilini, cefalosporini, sulfonamidi, ciprofloksacin, vankomicin, makrolidi, tetraciklini, rifampicin), NSAIL, ICOX-2, inhibitori protonske pumpe, antiepileptici (valproična kiselina, fenitoin), inhibitori histaminskih H ₂ receptora (cimetidin, ranitidin), diuretici, kokain
<i>Glomerulonefritis</i>	NSAIL, ampicilin, rifampicin, litijum, penicilamin, hidralazin, jedinjenja zlata, žive, heroin
Postrenalni	Aciklovir, metotreksat, sulfadijazin, foskarnet, indinavir, tenofovir, sulfonamidi, triamteren, vitamin C u visokim dozama, efedrin
Drugi mehanizmi	
Osmotska nefroza -klasifikacija na osnovu patohistološkog nalaza	Intravenski imunoglobulini, rastvori skroba, manitol, jodni kontrast

Tabela 1.8. Patofiziološki mehanizmi mABO sa predstavnicima medikamenata⁶⁹

Kod **prerenalnog mABO** medikament odgovoran za nastanak ABO deluje na autoregulacione mehanizme koji su odgovorni za održavanje glomerularne filtracije konstantnom. Ovo se pre svega odnosi na vazodilataciju aferentne i vazokonstrukciju eferentne arteriole u uslovima hipotenzije, odnosno hipovolemije. Bubrežna sinteza prostaglandina sa vazodilatatornim efektima (prostaglandin D₂ (PgD₂), PgE₂, PgI₂) je vrlo značajan mehanizam prezervacije GF u uslovima hipovolemije, hipotenzije i ishemije bubrega.⁴⁹ S obzirom da su za vazodilataciju aferentne arteriole odgovorni lokalno stvoreni prostaglandini i to dejstvom enzima ciklooksigenaze-1 (COX-1), nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su jedni od medikamenata koji su odgovorni za izazivanje mABO. Enzim ciklooksigenaza-2 (COX-2) se stvara u uslovima zapaljenja, dok je COX-1 uvek prisutna u tkivima i odgovorna je za sintezu

vazodilatatornih prostaglandina. Kada su u praksu uvedeni NSAIL koji blokiraju predominantno COX-2, verovalo se da ovi lekovi ne izazivaju mABO, međutim, slučajevi mABO su se javljali.⁷⁰ Ustvari, svi postojeći NSAIL mogu da se povežu sa nastankom mABO i uvek ih je potrebno koristiti u strogim indikacijama i najkraće moguće vreme kod bolesnika koji su pod rizikom od nastanka mABO. Inhibitori enzima angiotenzin konvertaze (ACE inhibitori), kao što im ime kaže, inhibiraju stvaranje angiotenzina II delujući na enzim angiotenzin-konvertazu. Za vazokonstrikciju eferentne arteriole koja se dešava u uslovima hipovolemije i koja je odgovorna je za održavanje glomerularne filtracije u fiziološkim vrednostima najvećim delom je odgovoran angiotenzin II.⁶⁹ U uslovima hipoperfuzije bubrega kod bolesnika koji su na terapiji ACE inhibitorima izostaje vazokonstrikcija eferentne arteriole i dolazi do smanjenja GF. Bolesnici koji su pod naročitim rizikom za nastanak mABO u toku davanja NSAIL i ACE-inhibitora su oni koji već uzimaju neki nefrotoksični medikament, imaju neki od stepena hronične bubrežne insuficijencije, teži oblik srčane insuficijencije, sepsu, hipovolemični su, kao i stariji bolesnici^{71,72}

U **parenhimskom** obliku mABO odgovorni medikament može na više načina da izazove ABO i to izazivajući ATN, akutni intersticijalni nefritis ili glomerulonefritis.⁶⁹ Medikamenti koji mogu da izazovu ATN, a koji se često koriste na odeljenjima intenzivnog lečenja su aminoglikozidi (AG). Od AG, najveći nefrotoksični potencijal ima neomicin, koji se danas retko koristi, dok je streptomycin najmanje nefrotoksičan. Gentamicin, amikacin i tobramicin imaju intermedijarni potencijal za uzrokovanje mABO⁷³⁻⁵

mABO izazvano AG se obično javlja pet do deset dana nakon započinjanja terapije, bilo da terapija još uvek traje ili je završena.^{69,76} Tipično je neoligurijsko, a tubulska oštećenja se klinički ponašaju kao nefrogeni insipidni dijabetes, tubulska proteinurija, Fankonijev sindrom, hipomagnezemija i hipokalijemija.^{76,77}

AG se u nepromenjenom obliku filtriraju kroz GBM, zatim dospevaju u tubulocite reapsorpcijom iz primarnog ultrafiltrata plazme. AG kao katjoni se vezuju za fosfolipide membrane četkastog pokrova tubulocita, endocitozom dospevaju u ćeliju gde se sekvstriraju u lizozomima. Unutar tubulocita interaguju sa intraćelijskim ciljnim mestima, a to su, opet fosfolidi svih membrana organela, te dolazi do poremećaja biofizičkih karakteristika istih; rezultat je poremećaj unutarćelijskih procesa, sinteze proteina, curenje enzima iz lizozoma, poremećaj funkcije mitohondrija itd.⁷⁶ Kao što je već naglašeno, diureza je u većini slučajeva AG-indukovanog mABO očuvana, a javlja se porast azotnih materija kao i hipokalijemija i hipomagnezemija. Pravi indikator nastanka mABO uzrokovanog aminoglikozidima nije porast serumskog kreatinina, već pojava većeg broja cilindara u sedimentu urina.⁷⁸ Zbog dominantno koncentracijsko-zavisnog antibakterijskog učinka i postojanja postantibiotskog efekta, dokazano

je da se AG sa podjednakom uspešnošću mogu koristiti jednom dnevno, što dozvoljava opadanje tubulske intraćelijske koncentracije AG i tako minimizira nefrotoksičnost.⁷⁹

Postrenalno mABO je u osnovi opstruktivsko ABO u toku kojeg dolazi do taloženja medikamenta u tubulima, bubrežnoj čašici ili distalnijim delovima urinarnog trakta. Medikamenti koji se povezuju sa ovim tipom mABO (tabela 1.8) se u visokom procentu filtruju u primarnu ultrafiltrat u nepromenjenom obliku, a u uslovima dehidracije dolazi do njihovog taloženja i opstrukcije tubulskog sistema. Dakle, sprečavanje dehidracije je osnovni način prevencije mABO postrenalnog tipa.

1.3.3.2. Renalni efekti rastvora skroba (HES)

Rastvori hidroksietil skroba (HES), kao predstavnici sintetskih koloidnih rastvora, danas imaju vrlo sužene indikacije. Naime, više studija je ukazalo da postoji statistički značajno povišenje incidence ABO kod bolesnika koji su dobijali rastvore HES, što se posebno odnosi na bolesnike sa sepsom.⁸⁰ Vodič za lečenje sepse iz 2012. preporučuje da se rastvori HES ne koriste u cilju nadoknade tečnosti kod bolesnika sa sepsom.⁸¹ Danas rastvori HES imaju ulogu u cilju nadoknade cirkulatornog volumena kod bolesnika sa krvarenjem, u slučaju kada rastvori kristaloida ne postižu zadovoljavajući efekat.⁸⁰

1.3.3.3. Kontrastna nefropatija

Kontrastna nefropatija (KN) je poseban oblik mABO koji nastaje nakon davanja jednog kontrasta (JK) prilikom radioloških procedura: nakon pregleda kompjuterizovanom tomografijom (CT) sa kontrastom, nakon angiografskih dijagnostičkih i terapijskih procedura. JK sredstva za intravensku upotrebu se danas vrlo često upotrebljavaju u savremenoj medicini, broj pregleda u toku kojih se koriste JK se procenjuje na oko 75 miliona u celom svetu na godišnjem nivou.⁸² Učestalost KN se razlikuje u različitim grupama pacijenata, tako je kod bolesnika bez prethodnog bubrežnog oboljenja njena incidenca između 0 i 5 %, kod bolesnika sa već postojećim bubrežnim oboljenjima se kreće između 12 i 27 %, a kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj proceduri čak 50 %.⁸³⁻⁵ Ukoliko posmatramo akutnu bubrežnu insuficijenciju koja se pojavila u toku hospitalizacije (engl. *Hospital-acquired acute renal insufficiency*-akutna renalna insuficijencija stečena u bolnici), kod čak trećine bolesnika sa ovom vrstom akutne renalne insuficijencije, uzrok je KN.^{4,86} KN se kod bolesnika dijagnostikuje ukoliko u toku tri dana nakon davanja JK dođe do porasta serumske koncentracije kreatinina za 25 % u odnosu na bazne vrednosti, odnosno do apsolutnog povećanja kreatinina za 44 $\mu\text{mol/l}$.⁸⁷ Postoji više vrsta JK, najznačajnija podela je na

osnovu osmolarnosti: visokoosmolarni, niskoosmolarni, izoosmolarni JK; smatra se da je rizik od KN mnogo niži ukoliko se upotrebljavaju niskoosmolarni JK, a posebno izoosmolarni JK.⁸⁷ JK imaju nisku lipofilnost i u malom procentu se vezuju za proteine plazme, te nakon intravenskog davanja vrlo brzo prolaze kapilarne membrane i dospevaju u ekstracelularne prostore svih tkiva organa, a najbrže u organima koji su dobro prokrvljeni. Ne dolazi do intraćelijskog preuzimanja JK, osim proksimalnih tubulskih ćelija bubrega.⁸⁸ Izlučuju se bubrezima u nepromenjenom obliku, sa poluvremenom eliminacije od 2 časa.⁸⁹ Od ovoga odstupaju u slučajevima značajnijeg oštećenja bubrežne funkcije, kada dolazi do povećavanja njihovog metabolizma u jetri, enterohepatičke recirkulacije i izlučivanja putem žuči.⁹⁰ U bubrezima se slobodno filtriraju u primarni ultrafiltrat mokraće, s obzirom da se u malom procentu vezuju za proteine plazme, te je inicijalno njihova koncentracija u primarnoj mokraći slična koncentraciji u plazmi. Kako dolazi do reapsorpcije vode u tubulskom sistemu, dolazi do koncentrisanja JK unutar tubulske tečnosti te je njihova koncentracija oko 50 do 100 puta veća od koncentracije u plazmi. S obzirom da su molekule JK osmotski aktivne, povlače vodu, te povećavaju intratubulski pritisak (jednačina $p_f = p_g - p_b - p_{go}$), gde JK povećava tubulski pritisak, koji retrogradno povećava pritisak u Boumanovoj kapsuli, označen u jednačini kao p_b , što sve ima za rezultat smanjivanje filtracionog pritiska p_f . Zbog tubuloglomerularne ravnoteže, s obzirom da u tubulskoj tečnosti, sa većom količinom vode koju je vezao JK do distalnog tubula stiže i veća količina natrijumovih jon, refleksno dolazi do smanjivanja JGF.⁸⁷ Kontrastna nefropatije spada u tzv. osmotsku nefropatiju na osnovu patohistološke slike postojanja vakuola koje sadrže JK, a koje mogu da se vide u citoplazmi proksimalnih tubulskih ćelija čak i do 28 dana posle davanja JK.^{69,87} Smatra se da JN izaziva nefropatiju na više načina, odnosno putem više mehanizama, a to su vazokonstrikacija bubrežne mikrocirkulacije cirkulacije direktnim dejstvom ili lokalnim promenama u ćelijskom metabolizmu kalcijuma, promenama u produkciji endotelina i adenozina, direktan nefrotoksični efekat i izazivanje ATN, stvaranje slobodnih radikala i reperfuziona lezija, promene intrarenalnih pritisaka (tubulski pritisak, pritisak intersticijuma), agregacija eritrocita u medularnoj cirkulaciji.^{87,91-3} Kao i za svako oboljenje, postoje faktori rizika koji doprinose nastanku KN. Karakteristike bolesnika koje su prepoznate kao faktori rizika su postojeće prethodno bubrežno oboljenje, dijabetes, infarkt miokarda, upotreba intraaortne balon pumpe, kongestivna srčana insuficijencija, hipovolemija, hipertenzija, starost, dok su karakteristike JN koje su od značaja osmolarnost JK i zapremina JN koja je data pacijentu.⁹⁴ Što se tiče kliničkog toka KN, u početku se često javlja poliurija, vršne vrednosti kreatinina se viđaju oko 4 dana nakon davanja JN, u sledećih 10-14 dana serumski kreatinin pada na bazne vrednosti kod bolesnika bez prethodnog bubrežnog oboljenja.⁹⁵ Međutim, kod nekih bolesnika potreba za hemodijalizom ostaje trajna.⁹⁴ Iako literaturni navodi sugerišu da je tok KN benignan, ipak je rizik od komplikacija u toku bolničkog lečenja veći, lečenje je duže. Neke studije su pokazale da je smrtnost bolesnika koji su razvili KN 34 %, u

odnosu na smrtnost od 7 % kod bolesnika bez ove komplikacije.⁹⁶ Vrlo je važno napomenuti, da, iako je dijagnoza KN nekada vrlo jasna i laka, diferencijalno dijagnostički uvek treba isključiti ishemijsku i ateroembolijsku etiologiju ABO.⁹⁴

1.3.3.4. Akutno bubrežno oštećenje u sepsi

Zajednička karakteristika hipovolemijskog stanja, kardijalne insuficijencije, sepse, stanja povezana sa velikim gubitkom krvi je postojanje insuficijencije cirkulacije, odnosno šoka, te je ishemija obeležena kao glavna odgovorna za nastanak ABO u svim navedenim poremećajima. Međutim, da stvari nisu tako jednostavne ukazuje više istraživanja koja su dokazala nastanak ABO u uslovima sepse kada je protok krvi kroz bubrege čak povišen i kada nije bilo dokazanih perioda hemodinamske nestabilnosti kod bolesnika koji su razvili ABO.⁹⁷⁻⁹⁹ Citološke promene koje se dešavaju u tubulskim ćelijama bubrega u toku sepse mogu da se izazovu koristeći kulture proksimalnih tubulskih ćelija kojima se dodaje plazma bolesnika sa sepsom.¹⁰⁰ Predložena teorija koja objašnjava nastanak ABO kod bolesnika sa sepsom sugerise da su promene na bubregu rezultat inflamatorne lezije koja potiče od inflamatornih medijatora (lipopolisaharid bakterija, citokini inflamatornih ćelija itd), poremećaja na nivou mikrocirkulacije i promenama u mitohondrijama tubulskih ćelija koje reaguju na inflamatorni signal.¹⁰¹ Protok krvi kroz bubrege je vrlo velik i zbog toga su bubrezi naročito izloženi, „zapljusnuti“, velikom količinom inflamatornih medijatora, produkata bakterija koji pokreću inflamatorni odgovor i citokina porekla imunih ćelija. Ovi medijatori deluju na mnoge tipove receptora koji su eksprimirani na tubulskim ćelijama, ćelijama epitela i endotela bubrega (npr. *Toll-Like receptors*), pokrećući inflamatorni odgovor u ćeliji.¹⁰² Promene u mikrocirkulaciji bubrega koje se dešavaju u inflamaciji, delimično uzrokovane i povećanom produkcijom azotoksida, menjaju regionalnu raspodelu cirkulacije uzrokujući da u delovima bubrežnom parenhima dolazi do nastanka stanja „intermitentnog protoka“ krvi umesto kontinuiranog.¹⁰³⁻⁵ Ovo uzrokuje hipoperfuziju i hipoksiju u nekim regionima bubrežnog parenhima; inflamatorna lezija i hipoksija zajedno utiču na parenhimske ćelije u kojima dolazi do promena u mitohondrijama, vakuolizacije ćelija, smanjivanja potrošnje energije, apoptoze ćelija, autofagije između ćelija, autofagije organela, „uspavljanja“ ćelija.¹⁰⁶⁻⁸

U ABO u sepsi postoji i regionalna razlika u citološkim promenama odražavajući razlike u mikrocirkulaciji i „količini“ inflamatornih medijatora koji su zapljusnili parenhimske ćelije.¹⁰¹ Smatra se da su sve ove promene adaptacija parenhimskih ćelija bubrega na stres.

1.3.3.5. Hepatorenalni sindrom

ABO koje nastaje u hepatorenalnom sindromu (HRSy) zaslužuje poseban osvrt s obzirom na specifičnu etiopatogenezu. Još 1932.godine Helvig i Šuc opisuju „bubrežno-jetreni sindrom“, dok je 1956.godine HRSy opisan kao teška ABI u okviru terminalne jetrene insuficijencije, bez patohistoloških promena u bubrežnom tkivu.^{109,110}

HRSy se definiše kao nastanak renalne insuficijencije kod bolesnika sa terminalnom jetrenom insuficijencijom u odsustvu drugih uzroka.¹¹¹

Vrlo je važno da se istakne da se do dijagnoze HRSy dolazi isključivanjem ostalih mogućih uzroka ABO kod pacijenta sa cirozom. Najak i saradnici su tipove ABO kod pacijenata sa cirozom podelili na sledeći način:¹¹²

- Tip ABO kod pacijenta sa cirozom:
 - ✚ Funkcionalno ABO koje može da bude ABO koje reaguje na terapijsku nadoknadu cirkulatornog volumena i ABO koje ne reaguje na terapijsku nadoknadu cirkulatornog volumena. Histoloških promena tkiva bubrega nema
 - ✚ Strukturno ABO sa jasnim histološkim promenama bubrežnog tkiva u koju spadaju ATN bilo ishemijska, bilo toksična i oboljenja glomerula.

HRSy bi prema ovoj podeli spadao u funkcionalno ABO koje ne reaguje na terapijsku nadoknadu cirkulatornog volumena.¹¹²

HRSy je specifični oblik ABO koji se javlja kod pacijenata/bolesnika u terminalnoj jetrenoj insuficijenciji i karakterišu ga sistemska i splahnhička vazodilatacija uz vazokonstrikciju bubrežne mikrocirkulacije. Histološki, bubrežno tkivo je intaktno.^{113,114} Smatra se da centralnu ulogu u nastanku HRSy ima portalna hipertenzija i sledstvena lezija endotela u splahnhičkoj cirkulaciji u toku koje dolazi do povećavanja aktivnosti sintetaze azot-oksida (NO-sintetaza).¹¹⁵⁻

⁷ Takođe, smatra se da važnu ulogu u nastanku HRSy ima i translokacija bakterija kroz zid creva, pokretanje imunog odgovora u retikuloendotelnom sistemu gastrointestinalnog trakta i lučenje vazodilatatornih supstanci i proinflamatornih citokina što sve dovodi do splahnhičke i sistemske vazodilatacije.¹¹⁸ Vazodilatacija na periferiji uzrokuje povećavanje minutnog srčanog volumena što u početku održava bubrežni protok krvi. U nekom momentu vazodilatacija preovladava, pada glomerularna filtracija i aktiviraju se simpatički nervni sistem, sistem renin-angiotenzin-aldosteron, dolazi do porasta lučenja vazopresina; ovi procesi dovode do izražene vazokonstrikcije bubrežne mikrovaskulature što sve vodi ka nastanku ABO.¹¹⁹

Dijagnostički kriterijumi za HRSy su:

- ✚ Ciroza sa ascitesom
- ✚ Smanjenje GF sa serumskim kreatininom iznad 133 $\mu\text{mol/l}$
- ✚ Odsustvo šoknog stanja, gubitaka cirkulatornog volumena, nefrotoksina, vazodilatatornog šoka
- ✚ Odsustvo poboljšanja stanja nakon davanja albumina u dozi od 1 g/kg telesne mase/24 časa (maksimalno 100 g albumina dnevno) i obustave davanja diuretika tokom 48 časova
- ✚ Odsustvo dokaza za parenhimatozno bubrežno oboljenje: proteinurija manja od 0,5 g/dan, hematurija manja od 50 eritrocita/ mm^3 , ultrazvučni pregled bubrega u granicama normale^{120,121}

Klasično, opisuje se dva tipa HRSy. HRSy tip 1 može da nastane i spontano, međutim, često može da se javi nakon spontanog bakterijskog peritonitisa, smanjenje bubrežne funkcije je progresivno i koncentracija serumskog kreatinina se udvostručava za dve nedelje i raste na vrednosti iznad 226 $\mu\text{mol/l}$. Kod HRSy tip 2 dolazi do sporijeg pada bubrežne funkcije, kreatinin raste na vrednosti iznad 133 $\mu\text{mol/l}$, obično se javlja kod bolesnika sa terapijski rezistentnim ascitesom.¹²¹ Prosečno preživljavanje bolesnika sa HRSy tip 1 je oko mesec dana, dok je preživljavanje pacijenata sa HRSy tip 2 duže, oko pola godine.^{118,120} Prema nekim autorima postoji još dva tipa HRSy. HRSy tip 3 predstavlja varijantu HRSy, bilo tip 1 ili 2 koji se javlja kod bolesnika sa bilo akutnom bilo hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Tip 4 HRSy predstavlja HRSy koji se javlja u akutnoj jetrenoj insuficijenciji.¹²²

1.3.3.6. Kardiorenalni sindrom

Kardiorenalni sindrom (KRSy) je poremećaj koji se javlja u slučaju insuficijencije srca ili bubrega pri čemu insuficijenti organ utiče na funkcionisanje onog drugog organa.¹²³

Postoji pet tipova KRSy:

1. KRSy tip 1 je se javlja prilikom naglog pogoršanja srčane funkcije zbog akutnog kardiogenog edema ili dekompenzacije hronične srčane insuficijencije. U slučajevima kada leva komora postiže vrlo nisku ejectionu frakciju, ABO može da se očekuje i u 70% slučajeva bolesnika sa kardiogenim edemom.¹²⁴ Patogenetski, u KRSy tip 1 javlja se stanje niskog minutnog srčanog volumena zbog loše funkcije leve komore i hipoperfuzije bubrega, takođe javlja se i venska kongestija bubrežnih krvnih sudova što sve doprinosi nastanku ABO.¹²⁵

2. KRSy tip 2. (hronični tip KRSy) se javlja u slučajevima hronične srčane insuficijencije pri čemu se disfunkcija bubrega u obliku hronične bubrežne insuficijencije (HBI) javlja kod oko 25 % bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom.¹²⁶ Patogenetski na podlozi promena u makro i mikrovaskulaturi bubrega i stalnim prisustvom smanjene perfuzije bubrega razvija se hronična bubrežna disfunkcija.¹²⁶
3. U KRSy tip 3 (akutni renokardijalni sindrom) primarno dolazi do ABO koje utiče na nastanak akutne disfunkcije srca: srčane dekompenzacije, aritmije ili ishemije.¹²⁵ Patogenetski sve promene koje se javljaju u ABO, posebno u težim oblicima (F-failure-zatajivanje), mogu da utiču na srčanu funkciju. Tako, hipervolemija može da izazove akutni plućni edem u slučaju slabljenja srčane funkcije, hiperkalijemija je potencijalno aritmogena, acidemija ima negativno inotropno i aritmogeno dejstvo, takođe izaziva plućnu vazokonstrikciju koja može da izazove dekompenzaciju desne komore.¹²⁷⁻⁹ U slučajevima izrazito povećane aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron koja izaziva retenciju natrijuma i tečnosti i povišenu perifernu arterijsku rezistenciju (npr. kod stenozе bubrežnih arterija) javlja se dijastolna disfunkcija srca i povećane potrebe miokarda za kiseonikom što može da precipitira ishemiju.¹³⁰
4. KRSy tip 4 (hronični renokardijalni sindrom) se javlja u slučajevima HBI koja utiče na nastanak srčane disfunkcije (dijastolna disfunkcija, hipertrofija komora, ishemija) Bolesnici sa HBI su pod velikim rizikom od nastanka kardiovaskularnih komplikacija; u petom stadijumu HBI više od 50 % bolesnika umire od kardiovaskularnih komplikacija.^{131,132}
5. Takozvani sekundarni kardioresnalni sindrom, odnosno KRSy tip 5 se javlja u slučajevima akutne ili hronične disfunkcije organskih sistema koji utiču na nastanak srčane i bubrežne disfunkcije (npr. sistemske bolesti vezivnog tkiva, dijabetes, amiloidoza, vaskulitisi, sepsa).¹²⁵

Tipovi KRSy koji su značajni prilikom razmatranja ABO su KRSy tip 1, 3 i 5. Patofiziološka zbivanja u KRSy tipa 1 i 3 su prilično jasna, dok su dešavanja u KRSy tip 5, koji se javlja naprimer u sepsi ili septičnom šoku još uvek nedovoljno objašnjena.

1.3.3.7. Akutno bubrežno oštećenje u sindromu abdominalnog kompartmana

Odeljak (kompartman) dela tela je prostor sa definisanim granicama i definisanom zapreminom u kojoj se nalazi sadržaj kompartmana. U odeljku vlada određeni pritisak. Sindrom kompartmana se najčešće vezuje za „crush“ povrede, obično donjih ekstremiteta, u toku kojeg dolazi do povećanja pritiska u odeljku koji je ograničen sa miofascijalnim slojem i sa kosti što

dovodi do kompromitacije krvotoka i ishemije organa koji se nalaze u odeljku. Referentna vrednost intraabdominalnog pritiska (IAP) je od 5-7 mmHg.^{133,134}

Intraabdominalna hipertenzija (IAH) postoji ako je prilikom ponovljenih merenja IAP viši od 12 mmHg, dok se sindrom abdominalnog kompartmana (SAK) definiše kao IAP viši od 20 mmHg (nekoliko merenja) uz postojanje disfunkcije organa, odnosno organskih sistema.¹³⁴ Smatra se da se IAH javlja kod oko 60 % svih bolesnika koji se leče na odeljenjima intenzivne terapije hirurškog i interdisciplinarnog tipa, dok je učestalost SAKa oko 12 %.¹³⁵ Bolesnici sa sepsom imaju učestalost IAH, odnosno SAK 85 % i 30 %, respektivno.¹³⁶ U zavisnosti od mesta patološkog procesa, SAK može da bude primarni, kada se patološki supstrat nalazi u abdominalnoj duplji (npr. akutni pankreatitis, ileus) ili sekundarni, kada neko stanje van abdominalne duplje izaziva povišenje IAP (npr. teška sepsa, cirkularne opekotine oko abdomena, masivna nadoknada krvnim derivatima, *capillary leakage syndrome*).^{133,137,138}

Prilikom razmatranja stanja IAH, potrebno je definisati dve veličine, abdominalni perfuzioni pritisak (APP) i filtracioni gradijent (FG). APP je jednak razlici srednjeg arterijskog pritiska (MAP) i IAP, niske vrednosti APP su nezavisni prediktor smrtnosti kod bolesnika sa IAH/SAK. Terapijski cilj u SAK je održavanje APP iznad 60 mmHg.¹³³ Filtracioni gradijent je jednak razlici APP i proksimalnog tubulskog pritiska.¹³⁴ Disfunkcija bubrega u IAH nastaje iz tri razloga. Prvo, dolazi do ishemije bubrega jer se smanjuje APP i pokreću se autoregulatorni mehanizmi bubrežnog krvotoka sa ciljem održavanja JGF koji nisu neiscrpnici. Prilikom povišenja IAP na vrednosti od 20 mmHg, dolazi do povišenja vaskularne rezistencije bubrežnih krvnih sudova za preko 500 %, a protok krvi kroz bubrežnu arteriju pada na 65 % od baznih vrednosti.^{139,140} Drugo, IAP se prenosi na odvodni tubulski sistem bubrega; retrogradno dolazi do povišenja proksimalnog intratubulskog pritiska, te postoje sledeći odnosi:¹³³

$$\mathbf{FG = APP - PTP; \quad APP = MAP - IAP}$$

$$\mathbf{FG = (MAP - IAP) - PTP; \quad PTP = IAP}$$

$$\mathbf{FG = MAP - IAP - IAP}$$

$$\mathbf{FG = MAP - 2IAP}$$

Formula 1.3. Jednačine koje objašnjavaju odnos filtracionog gradijenta, intraabdominalnog pritiska, srednjeg arterijskog pritiska gde su FG-filtracioni gradijent, PTP-proksimalni tubulski pritisak, MAP-srednji pritisak, APP-abdominalni perfuzioni pritisak, IAP-intraabdominalni pritisak

Treće, IAP se prenosi na venski sistem bubrega, te dolazi do venske kongestije, što snižava filtracioni glomerulski pritisak. Povišenje venskog pritiska svih abdominalnih organa kompromituje mikrocirkulaciju, dolazi do povišenja kapilarnog pritiska, otežane reapsorpcije

ekstracelularne tečnosti i stvaranja edema tkiva. Ovo dodatno povišava IAP; dakle patofiziološka zbivanja u IAH i SAK predstavljaju pozitivnu povratnu spregu. Smatra se da povišenje IAP iznad 10-15 mmHg započinje mikrocirkulatorne promene u abdominalnim organima.^{133,141}

1.3.3.8. Akutno bubrežno oštećenje u rabdomiolizi

Rabdomioliza je stanje koje nastaje usled nekroze poprečnoprugastih mišićnih ćelija što karakteriše otpuštanje sadržaja iz nekrotičnih ćelija u cirkulaciju i sledstvenu endogenu intoksikaciju materijama koje se nalaze intracelularno.¹⁴² Supstance koje se oslobađaju u cirkulaciju su elektroliti, mioglobin i mnogi drugi proteini iz sarkoplazmatičnog retikuluma (enzimi-koriste se kao indikatori rabdomiolize: kreatin kinaza, aldolaza, laktat-dehidrogenaza, alanin aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza). Faktori koji uzrokuju rabdomiolizu se podeljeni u 8 grupa, deveta grupa podrazumeva idiopatske uzroke:

- Trauma-„crush“ sindrom
- Dugotrajne mišićne kontrakcije-težak fizički napor, alkoholni apstinencijalni sindrom
- Hipoksija poprečnoprugastih miocita-periferna arterijska okluzivna bolest, tromboembolija, dugotrajni pritisak na ekstremitet uz gubitak svesti
- Genetski defekti enzima koji učestvuju u metabolizmu ugljenih hidrata (glikoliza, glikogenoliza), lipida, pentoza-fosfat metaboličkom putu, mitohondrijalni poremećaji itd
- Infekcije-*Cockasckie* virusi, influenza A i B, HIV, *Legionella*, stafilokokne, streptokokne infekcije, mešovite infekcije mekog tkiva, gasna gangrena
- Promene telesne temperature-toplotni udar, maligna hipertermija, maligni neuroleptički sindrom, hipotermija
- Metabolički i elektrolitni poremećaji-hipokalijemija, hipofosfatemija, hipokalcemija, hiperosmolarna stanja, dijabetesna ketoacidoza
- Medikamenti i toksini-hipolipemici (statini, fibrati), alkohol, heroin, kokain i drugi
- Idiopatski uzroci¹⁴²

Patogenetski mehanizam nastanka rabdomiolize je direktna lezija sarkoplazmatičnog retikuluma (trauma, toksični inzult, endogena intoksikacija produktima metabolizma ćelije) ili deplecija adenozin tri-fosfata (ATP) što dovodi do povećanja intracelularne koncentracije kalcijumovih jona i nekroze ćelije.^{143,144} Rabdomioliza je etiološki faktor ABO kod oko 7-10 % svih bolesnika sa ABO.¹⁴⁵ Sa druge strane, ABO se javlja u skoro 50 % slučajeva bolesnika sa rabdomiolizom.¹⁴⁵ Smrtnost kod bolesnika sa rabdomiolizom kod kojih se javilo ABO je značajno veća u odnosu na bolesnike koji nisu razvili ABO i iznosi oko 60 %, odnosno 22 %

respektivno.^{146,147} Za nastanak ABO u rabdomiolizi odgovoran je mioglobin (protein zagasito crvene boje, pripada grupi hem proteina, sa Fe^{++} kao kofaktorom, prenosilac je kiseonika u mišićnim ćelijama poprečno-prugaste muskulature i srca, molekulske mase 17,8 kDa, daje urinu crvenskasto braon boju, koja se javlja kada mu je koncentracija u krvi viša od 100 mg/dl) koji se oslobađa iz poprečoprugastih miocita, slobodno se filtrira kroz GBM, a zatim endocitozom ulazi u tubulske ćelije gde se metaboliše.¹⁴² Smatra se da mioglobin izaziva ABO delujući direktno toksično na tubulske ćelije kada je u suvišku, izazivajući vazokonstrikciju bubrežnih krvnih sudova što dovodi do ishemijske lezije i praveći opstrukciju prilikom precipitacije u lumenu tubula.¹⁴⁸ Pretpostavlja se da je direktni citotoksični efekat dominantan na proksimalne tubulske ćelije, a da se taloženje mioglobina dešava u distalnim tubulima. Hipovolemija i acidotičan urin favorizuju nefrotoksičnost mioglobina.¹⁴⁹

1.3.3.9. Akutno bubrežno oštećenje kod starih

Proces starenja neumitno zahvata sve organske sisteme čoveka, uključujući i bubrege. Fiziološko starenje bubrega podrazumeva promene u njima koje su vrlo slične promenama koje postepeno nastaju prilikom progresije HBI.^{150,151} Morfološke i funkcijske promene koje se mogu videti u „ostarelim“ bubrezima su prikazane u Tabeli 1.9.¹⁵⁰⁻⁶

<p>Morfološke promene koje se javljaju prilikom starenja bubrega</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smanjenje ukupne mase bubrega-na autopsijskim nalazima osoba u osmoj deceniji sa normalnim bubrezima, prosečno smanjivanje mase bubrega je za oko 19 % kod muškaraca i oko 9 % kod žena u odnosu na bubrege u trećoj deceniji • Smanjenje ukupnog broja glomerula-posle četrdesete godine života tokom svake sledeće decenije života broj nefrona se smanjuje za 10 %, dakle 1 % svake godine života • Promene na glomerulusu: smanjenje broja epitelnih ćelija, povećanje broja mezangijalnih ćelija, skleroza • Atrofija glomerularnih kapilara • Hijalinoza aferentne arteriole • Promene na tubulima: smanjenje broja i dužine proksimalnih tubula, stvaranje divertikuluma i cisti distalnih tubulusa • Fibroza bubrežnog intersticijuma • Ateroskleroza i vazokonstrikcija arterijskih krvnih sudova bubrega
<p>Funkcijske promene koje se javljaju prilikom starenja bubrega</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smanjenje bubrežnog protoka krvi-posledica ateroskleroze i stanja vazokonstrikcije bubrežnog krvnih sudova-sa 80 godina života protok krvi kroz bubrege je oko 300 ml/min, u dvadesetim godinama života protok je oko 600 ml/min • Smanjenje jačine i koeficijenta glomerularne filtracije • Smanjenje koncentracionog i dilucionog kapaciteta bubrega-između ostaloga prilikom starenja bubrega smanjuje se osetljivost bubrega na antidiuretički hormon, koncentraciona sposobnost bubrega kod zdravih tridesetogodišnjaka omogućava dostizanje osmolalnosti mokraće od 1200 mosm/kg vode, dok je kod starih ljudi najviša osmolalnost urina koja može da se dostigne oko 900 mosm/kg vode. • Promena osetljivosti krvnih sudova bubrega na dejstvo endogenih vazokonstrikatora i vazodilatatora

Tabela 9. Morfološke i funkcionalne promene kod starih¹⁵⁰⁻⁶

Direktna posledica svih ovih promena kod „ostarelih“ bubrega je smanjena funkcijska rezerva bubrega i smanjenje autoregulatornih kapaciteta bitnih u uslovima poremećene homeostaze.^{46,157-9}

Više od 50 procenata bolesnika koji se leče na odeljenjima intenzivne terapije imaju 65 i više godina, a s obzirom na trend starenja stanovništva i povećavanja broja starijih ljudi na planeti, za očekivati je povećavanje udela osoba preko 65 godina koji se leče na odeljenjima intenzivnog lečenja.¹⁶⁰ U nekim ispitivanjima dokazano je da je starost preko 65 godina nezavisan faktor nastanka ABO kod bolesnika koji se leče na odeljenju intenzivne terapije.¹⁶¹

Osim prirodne tendencije smanjenja funkcijske rezerve bubrega i kapaciteta autoregulacije kod starih osoba, postoje i drugi značajni faktori koji doprinose da se kod starijih ljudi češće javlja ABO. Neki od njih koji su značajni su prisustvo konkomitantnih srčanih i jetrenih oboljenja, dijabetesa, češće uzimanje nefrootksičnih medikamenata, smanjena imunokompetentnost koja dovodi do češće pojave sepse i sledstvenog ABO.¹⁶² Međuzavisnost ovih faktora i njihov uticaj na nastanak ABO kod starijih ljudi prikazani su na Slici 1.9.



Slika 1.9. Akutno bubrežno oštećenje kod starijih bolesnika-međuzavisnost faktora

1.3.4. Procena bubrežne funkcije: serumski kreatinin, urea i noviji potencijalni biomarkeri akutnog bubrežnog oštećenja

1.3.4.1. Procena bubrežne funkcije: kreatinin, klirens kreatinina, urea

Prilikom postavljanja dijagnoze ABO, kao i klasifikacije težine ABO, koristi se serumska koncentracija kreatinina. Kreatinin je produkt metabolizma kreatin-fosfata u mišićima; njegova koncentracija zavisi direktno od količine mišićne mase. Kreatinin je azotno, neisparljivo jedinjenje koje se iz organizma izbacuje isključivo bubrežima i to pre svega GF i u mnogo manjoj meri tubulskom sekrecijom; ni u jednom tubulskom segmentu se ne reapsorbuje.^{163,164} Produkcija kreatinina je relativno konstantna i iznosi oko 20-25 mg kreatinina/kg telesne mase za muškarca i 15-20 mg kreatinina/kg telesne mase za žene u toku jednog dana.¹⁶⁴ Kako starenjem dolazi do gubitka mišićne mase, dnevna produkcija kreatinina kod starih osoba može da padne na vrednosti 10 mg kreatinina/kg telesne mase. Uz ovu činjenicu i ostale promene koje se dešavaju u „bubrezima koji stare“, kod starih osoba malo povišenje kreatinina može da predstavlja mnogo veće smanjenje JGF.¹⁶⁴

Referentna vrednost serumskog kreatinina je 50-110 $\mu\text{mol/l}$.¹⁶⁵ U uslovima konstantnosti mišićne mase, serumski kreatinin je dobar pokazatelj JGF. Svaki porast kreatinina za dva puta više od početne vrednosti označava snižavanje JGF za 50 %.¹⁶⁴ U slučaju pojave anurije, odnosno pojave kategorije F akutne bubrežne lezije (klasa 3 prema AKIN kriterijumima), svaki dan dolazi do porasta kreatinina za 90 do 180 $\mu\text{mol/l}$.¹⁶⁵ Klirens (engl. *clearance*-čišćenje) je indirektno merljiva zapremina plazme koje se zahvaljujući radom bubrega oslobodi neke materije u jedinici vremena tako što je bubreg iz krvi premesti u mokraću.¹⁶⁶

Referentne vrednosti klirensa kreatinina u trećoj deceniji života iznose:

- Za muškarce oko 125 ml/min/1,73 m² telesne površine
- Za žene oko 110 ml/min/1,73 m² telesne površine¹⁶⁷

Klirens kreatinina je dobar pokazatelj bubrežne funkcije osim u srednje teškim stepenima HBI kada tubulska sekrecija učestvuje čak sa 50 % u ukupnom izlučivanju kreatinina iz čovekovog organizma; tada klirens kreatinina precenjuje ukupnu bubrežnu funkciju.¹⁶⁶ U jedinicama intenzivnog lečenja često se koristi sledeća formula (Kokroft Golt-*Cockcroft-Gault*) pomoću koje se procenjuje klirens kreatinina na osnovu serumske koncentracije kreatinina.¹⁶⁸⁻

$$C_{cr}=100 \times [(140-\text{starost u godinama}) \times \text{telesna masa}] / (72 \times S_{cr}) \times 0,85 \text{ (u slučaju ženskog pola)}$$

Gde je C_{cr} klirens kreatinina izražen u ml/min, S_{cr} serumski kreatinin u mg/dl, ili ukoliko je kreatinin izražen u $\mu\text{mol/l}$:

$$C_{cr}=[(140-\text{starost u godinama}) \times \text{telesna masa}] / 0,814 \times S_{cr} \times 0,85 \text{ (u slučaju ženskog pola)}$$

Urea je azotno jedinjenje, koje nastaje kao krajnji razgradni produkt belančevina i sintetise se u jetri u ciklusu ureogeneze.¹⁷¹ Male je molekulske mase, sa svojstvima i lipofilnosti i hidrofilnosti, lako prolaze sve ćelijske membrane i slobodno se filtrira u primarnu mokraću. Put molekula uree kroz bubrege je složen i uključuje: pasivnu filtraciju kroz GBM, zatim pasivnu proksimalnu tubulsku reapsorpciju, zatim redifuziju uree iz ushodnog kraka Henlejeve petlje natrag u srž bubrega u cilju povećavanja hiperosmolarnosti srži i aktivnu distalnu tubulsku sekreciju iz krvi u mokraću.¹⁷² Referentna vrednost uree u krvi je 3,0-6,5 mmol/l, a pored bubrežne insuficijencije, do porasta uree u krvi dolazi i prilikom katabolizma proteina u čovekovom organizmu kao što se dešava prilikom gastrointestinalnog krvarenja, infarkta miokarda ili bilo kakve nekroze ćelija u organizmu naprimer usled delovanja medikamenata-citostatika, u toku sepse, nakon teške traume, davanja kortikosteroida itd.^{171,173}

1.3.4.2. Noviji biomarkeri bubrežne funkcije u akutnoj bubrežnoj insuficijenciji

Tradicionalni markeri bubrežne funkcije su satna diureza, serumski kreatinin i urea. Vrednosti satne diureze i serumskog kreatinina se koriste za postavljanje dijagnoze različitih klasa ABO.³² Međutim, ovi markeri imaju značajna ograničenja. Npr serumska koncentracija kreatinina zavisi od starosti, pola, tipa ishrane, mišićne mase, uzimanja određenih medikamenata. Sekrecija kreatinina doprinosi klirensu kreatinina od 10 % do čak 50 % što može da maskira smanjenje JGF.¹⁷⁴ Takođe, vrednosti serumskog kreatinina se povisuju kada JGF padne za 50 %, i povišenje kreatinina „kasni” i 24 časa nakon što je JGF pala.¹⁷⁵ Urea ima kompleksan put izlučivanja preko bubrega i ne može se koristiti za ranu detekciju nastanka ABO, a satna diureza je zavisna od velikog broja činilaca, npr volemije, TA, davanja diuretika, itd.¹⁷⁶ Poslednjih godina istražuje se veliki broj potencijalnih biomarkera bubrežne funkcije u ABO. Idealan biomarker bi trebao da izdvoji bolesnike kod kojih će se razviti ABO rano nakon delovanja štetne nokse sa visokom senzitivnošću i specifičnošću. Neki od potencijalnih

biomarkera predstavljaju materije koje sintetišu sve ćelije organizma sa jedrom i koje se konstantnom brzinom sekretuju u krv, a njihova serumska koncentracija ne zavisi od mišićne mase i pola (cistatin C), ili su to materije koje vode poreklo od tubulskih ćelija i luče se u urin nakon delovanja štetne nokse na bubreg (lipokalin porekla želatinaze neutrofila ili lipokalin 2, interleukin-18, jetreni tip proteina koji vezuje masne kiseline (*liver-type fatty acids binding protein*), molekul porekla bubrežne lezije (*kidney-injury molecule-1*), netrin-1 i mnogi drugi).¹⁷⁵ Da li će i koji od ovih biomarkera zameniti serumski kreatinin prilikom rane dijagnostike ABO pokazaće vreme. Cistatin C, možda, ima najviše šanse da zameni serumsku koncentraciju kreatinina prilikom dijagnostike ABO. Cistatin C je neglikozilirani cisteinski inhibitor proteaza, koga luče sve ćelije čovekovog organizma konstantnom brzinom i čija je koncentracija u plazmi nezavisna od pola, mišićne mase i stanja hidriranosti organizma.^{177,178} Glomerularnom filtracijom prelazi u primarni ultrafiltrat da bi ga proksimalne tubulske ćelije u potpunosti reapsorbovale; u normalnim okolnostima sva količina cistatina C iz primarne mokraće je reapsorbovana. Plazma koncentracija cistatina C raste u slučaju snižavanja JGF, takođe, cistatin C se pojavljuje u definitivnoj mokraći nakon delovanja štetne nokse na bubrege. Koncentracija cistatina C u plazmi ranije raste u slučaju pada JGF ukoliko ga uporedimo sa kreatininom.^{176,179-182} Pomoću plazmatske koncentracije cistatina C moguće je sledećom formulom izračunati JGF:¹⁸³

$$\text{JGF (ml/min)} = 74,8 \times (\text{cistatin C [mg/ml]})^{-1,33}$$

1.3.5. Klinička slika akutnog bubrežnog oštećenja

1.3.5.1. Izloženost i podložnost akutnom bubrežnom oštećenju

AKIN mreža ukazuje na to da bolesnici mogu da budu izloženi faktorima (oboljenjima, stanjima, noksama) koji mogu da utiču na nastanak ABO i da imaju podložnost za nastanak ABO, što je prikazano u tabeli:

Izloženost činiocu koji može da bude etiološki faktor ABO	Podložnost (unutrašnje svojstvo bolesnika koji je izložen etiološkom faktoru ABO)
Sepsa	Dehidracija, deplecija volumena
Teška bolest	Bolesnici starije životne dobi
Cirkulatorni šok	Ženski pol
Opekotine	Crna rasa
Trauma	Postojanje nekog stepena hronične bubrežne insuficijencije
Kardiohirurgija (<i>Bypass</i>)	Hronična oboljenja srca, jetre i pluća
Nekardijalna hirurgija: Veliki operativni zahvati	Diabetes mellitus
Nefrotoksični medikamenti	Maligna oboljenja
Primena jodnog kontrasta	Anemija
Otrovne biljke i životinje	

Tabela 1.10. Izloženost i podložnost³⁹

Bolesnici kod kojih se javi ABO su pod povećanim rizikom od smrtnog ishoda.³⁸ Dakle, moglo bi se reći da su svi bolesnici sa ABO kritično oboleli i čak i malo povišenje kreatinina podrazumeva značajan poremećaj bubrežne funkcije.³⁸ U Tabeli 1.10. predstavljeni su faktori izloženosti i podložnosti za nastanak ABO; nabrojana su najznačajnija stanja i faktori rizika koji upućuju na povećanu učestalost ABO kod izloženih bolesnika. Da li će kod nekog bolesnika doći do razvoja ABO zavisi od mnogo faktora. Pre svega tu su karakteristike bolesnika koje predstavljaju faktore rizika za nastanak ABO, da pomenemo samo neke od njih-starost, konkomitantna oboljenja, uzimanje nefrotoksičnih medikamenata, postojanje nekog od stepena HBI. Da bi bolesnici razvili neki od stepena ABO, izloženi su nekoj noksi (Tabela 1.10.) koja značajno utiče na bubrežnu funkciju i pokreće autoregulacione mehanizme bubrega čija je uloga da očuvaju glomerularnu filtraciju. Ukoliko je noksa vrlo jaka ili dugo traje ili je kasno započeto sa terapijskim merama, javlja se ABO. Prilikom nastanka ABO, sve funkcije bubrega su pogođene; sa višim stepenom ABO, svakako se povećava i celokupan uticaj disfunkcije bubrega na ukupno funkcionisanje čovekovog organizma. U odnosu na faktore koji je uzrokuju, ABO se deli na cirkulacijsko, parenhimsko te opstruktivsko ABO. Važno je napomenuti da se kod kritično obolelih često javljaju udruženo različiti faktori koji dovode do ABO, te se, možda, može govoriti i o „mešovitim” oblicima ABO u odnosu na uzročne faktore, s tim da je, svakako, jedan faktor dominantan. Tako imamo bolesnika koji je npr. u hipovolemijskom šoku i kod koga se primenjuje neka interventna radiološka procedura i daje JK. Zatim, uzimanje nefrotoksičnih medikamenata je relativno često te oni mogu da doprinesu nastanku ABO kod dehidriranih bolesnika.

1.3.5.2. Simptomatologija i biohemijski parametri u akutnom bubrežnom oštećenju

U Tabeli 1.11. prikazano je kretanje određenih laboratorijskih parametara u ABL i odgovarajuća simptomatologija odnosno klinička slika koja se javlja kod bolesnika sa ABL:

Laboratorijski parameter	Kretanje u ABO	Klinička slika, simptomatologija
<i>Urea, kreatinin, mokraćna kiselina</i>	Povišenje; na osnovu kreatinina u serumu različiti stepeni težine ABO	Gastrointestinalni poremećaji i tegobe Uremijski fetor Somnolencija, encefalopatija, kognitivna disfunkcija Anemija (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) Smanjeno preživljavanje eritrocita Disfunkcija trombocita Viša incidence infekcija Perikarditis
$[Na^+]$	Hiponatremija	Inicijalno postoji snižena koncentraciona sposobnost bubrega, zatim se javlja retencija vode Unos vode je viši od mogućnosti izlučivanja Povišena je produkcija endogene metaboličke vode Ekstracelularni natrijum ulazi u ćelije izmenjujući se sa kalijumom
$[K^+]$	Hiperkalijemija	Posledica nemogućnosti sekrecije kalijumovih jona u bubrega, zatim acidoze, povišenog katabolizma Simptomatologija: malaksalost, slabost, parestezije, aritmije
$[Ca^{++}]$	Hipokalcemija	Posledica vezivanja kalcijuma sa fosfatim koji su u suvišku, ali i rezistencije na dejstvo parathormona što dovodi do smanjivanja oslobađanja kalcijuma iz kostiju Ima proaritmijsko dejstvo naročito sa postojećom hiperkalijemijom
<i>Fosfat</i>	Hiperfosfatemija	Posledica je osim smanjene mogućnosti izlučivanja putem bubrega i zbog povećanog katabolizma u kojem se stvaraju fosfati
<i>Anjonski zjap</i>	Povećanje	Svakodnevno se u organizmu čoveka stvara suvišak od 50-100 mmol vodonikovih jona koji bi trebalo da se izbace bubrezima. U ABO zbog katabolizma dolazi do povećanja stvaranja H^+ jona porekla organskih anjona, fosfata, sulfata itd Metabolička acidoza bubrežnog porekla: anjonski zjap $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) > 16 \text{ mmol/l}$

Tabela 1.11. Neki laboratorijski parametri u akutnom bubrežnom oštećenju i odgovarajuća simptomatologija i poremećaji^{184,185}

Svi organski sistemi su pogođeni u ABO te postoje sledeći poremećaji po organskim sistemima:¹⁸⁶⁻⁸

- Kardiovaskularni: hipervolemija, hipertenzija, aritmije, perikarditis, akutna insuficijencija leve komore usled retencije vode, elektrolitnih poremećaja, uremijskih toksina, pokretanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron¹⁸⁶
- Centralni nervni sistem: encefalopatija-somnolencija, sopor, agitiranost, dezorijentacija, delirijum, koma, konvulzije, motorna slabost, otežan govor, meningizam usled uremijskih toksina, metaboličkih i elektrolitnih poremećaja
- Gastrointestinalni (GIT) sistem: muka, povraćanje, paralitički ileus, singultus, gastrointestinalno krvarenje zbog uticaja uremijskih toksina, hipervolemijom koja uzrokuje tkivni edem, elektrolitnih poremećaja
- Hematološke: normocitna, normohromna anemija zbog skraćenog životnog veka eritrocita, hemodilucije, uticaja toksina na eritrocitopoezu i povećanu krhkost eritrocita, smanjenu sintezu eritropoetina; hipohromna, mikrocitna usled pojave GIT krvarenja, trombocitopenija i funkcionalne promene trombocita usled delovanja uremijskih toksina
- Uticaj ABO na imune ćelije i inatni imunitet dovodi do češćih infekcija tokom ABO.
- Endokrinološki poremećaji: bubreg je mesto sinteze eritropoetina, renina i kalcitriola, a metabolišu se u njemu parathormon, insulin, glukagon, gastrin, hormon rasta, prolaktin, TSH, ADH, oksitocin, bradikinin, angiotenzin. U ABO dolazi do poremećaja svih ovih hormona, npr hiperfosfatemija koja se javlja zbog smanjenog izlučivanja povišava parathormon, insulinemija može da raste jer se u normalnim uslovima insulin reapsorbuje u proksimalnim tubulskim ćelijama gde se metaboliše.

1.3.5.3. Tok parenhimskog akutnog bubrežnog oštećenja

Tok ABO trećeg stepena prema AKIN kriterijumima odnosno F stepena prema RIFLE kriterijumima podrazumeva postojanje određenih faza odnosno stadijuma, te razlikujemo:^{189,190}

- **Inicijalnu fazu** koja podrazumeva period od delovanja nokse do ispoljene ABO, traje od nekoliko sati do nekoliko dana. Bubreg je pod dejstvom nokse (pogledati patofiziologiju ABO), dolazi do razvoja ATN koja može biti ishemijskog ili toksičnog tipa. Diureza se postepeno smanjuje od oligurije do anurije. U nekim tipovima ABO, sa toksičnom ATN u podlozi, može da se javi poliurijski tip ABO, odnosno ABO sa održanom diurezom

- **Fazu održavanja** odnosno **oligoanurijsku** fazu karakteriše oligoanurija, gubitak svih funkcija bubrega sa svojim posledicama po organske sisteme. Trajanje ovog stadijuma može da bude različito, obično od 7 do 21 dan.
- **Fazu oporavka** koja se deli na **stadijum rane diureze** (4 do 7 dana) kada se tokom nekoliko dana javlja postepeno povećanje dnevne diureze, te postojanje glomerulsko-tubulska neravnoteže, azotne materije su još uvek visoke. Diureza se povećava, na stadijum rane diureze se nastavlja **stadijum kasne diureze** koji može da traje od 7-10 dana i kojeg karakteriše povećanje diureze, pojava poliurije, snižavanje azotnih materija u krvi. Zbog poliurije u ovoj fazi su mogući elektrolitni gubici putem urina te je potrebno pažljiva nadoknada istih.

1.3.5.4. Diferencijalna dijagnoza akutnog bubrežnog oštećenja

Prilikom postavljanja diferencijalne dijagnoze ABO potrebno je odgovoriti na sledeća pitanja:¹⁹¹

Da li je bubrežno oštećenje akutno, hronično ili akutizacija hroničnog bubrežnog oštećenja?

Da li postoje znaci opstrukcije, odnosno postrenalno ABO?

Da li postoji apsolutna ili relativna hipovolemija, odnosno da li postoji prerenalno ABO?

Da li postoje znaci zahvatanja bubrežnog parenhima osim ATN?

Da li postoji značajna vaskularna okluzija bubrežnih krvnih sudova?

Da bi se odgovorilo na ova pitanja, potrebno je uraditi određene dijagnostičke procedure, počevši od anamneze, pregleda bolesnika, pa do laboratorijskih i radioloških pretraga.

Diferencijalno dijagnostički algoritam kod postavljanja dijagnoze ABO je sledeći:¹⁹¹

AKUTNO, HRONIČNO ILI AKUTIZACIJA HRONIČNOG BUBREŽNOG

OŠTEĆENJA:

ANAMNEZA, KLINIČKI PREGLED

PRETHODNI SERUMSKI KREATININ

ULTRAZVUK BUBREGA-MALI BUBREZI karakteristični za HBI

ZNACI OPSTRUKCIJE, ODNOSNO ZASTOJ U ODVOĐENJU URINA-POSTERALNO ABO

PROVERA POZICIJE URINARNOG KATETERA UKOLIKO JE PLASIRAN

KLINIČKI PREGLED: PALPABILNA I BOLNA DISTENDIRANA MOKRAČNA BEŠIKA

ULTRAZVUČNI PREGLED-MOKRAČNA BEŠIKA ISPUNJENA URINOM, HIDRONEFROZA, UVEĆANA PROSTATA, KONKREMENTI

EUVOLEMIJA, HIPOVOLEMIJA (apsolutna ili relativna) ILI HIPERVOLEMIJA

ANAMNEZA: UNOS TEČNOSTI, POVRAĆANJE, PROLIV, POJAVA OTOKA

KLINIČKI PREGLED-ZNACI DEHIDRACIJE, EDEMI, ANASARKA, IZRAŽENOST VENSkih KRVNIH SUDOVA VRATA, AUAKULTATORNI NALAZ NA PLUĆIMA, EDEM KONJUNKTIVA

ARTERIJSKI PRITISAK, PULS, CENTRALNI VENSki PRITISAK, PLUĆNI OKLUZIVNI PRITISAK

DISPROPORCIJA U PORASTU NIVOVA UREE I KREATININA

KONCENTRACIJA NATRIJUMA U URINU-VAŽAN PODATAK UZIMANJE DIURETIKA

"FLUID CHALLENGE"-DAVANJE BOLUSA TEČNOSTI, 500 ml KRISTALOIDA ILI 250 ml KOLOIDNIH RASTVORA

DA LI POSTOJE ZNACI PARENHIMSKIH BOLESTI BUBREGA (OSIM AKUTNE TUBULARNE NEKROZE)

ANAMNEZA I KLINIČKI PREGLED: VASKULTISI, GLOMERULONEFRITISI

MIKROSKOPSKI PREGLED URINA: IZLUŽENI ERITROCITI, ERITROCITNI CILINDRI, EOZINOFILURIJA

DA LI JE DOŠLO DO OKLUZIJE KRVNOG SUDA BUBREGA?

ATEROSKLEROTSKA BOLEST

ASIMETRIJA BUBREGA

BOL U LUMBALNOM PREDELU

MAKROSKOPSKA HEMATURIJA

ANURIJA

Tabela 1.12. Diferencijalno dijagnostički algoritam kod ABO¹⁹¹

1.3.6. Prediktivni faktori za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja

Da li će neko oboljenje nastati ili ne zavisi od kompleksne interakcije između faktora koji se odnose na bolesnika (faktori koji su svojstvo bolesnika npr. u slučaju ABO, starost, prethodna oboljenja bubrega, srčana oboljenja, uzimanje nefrotoksičnih medikamenata može da poveća rizik od nastanka ABO) i izloženosti činiocima koji uzrokuju ABO (hipotenzija, stepen i dužina trajanja hipotenzije, sepsa itd).¹⁹²

Postoji veliki broj istraživanja koja su se bavila ispitivanjem faktora rizika za nastanak ABO. Pri tome, populacija bolesnika je različita i postoje studije koje su se bavile istraživanjem ABO kod hirurških bolesnika, zatim bolesnika lečenih u interdisciplinarnim odeljenjima intenzivnog lečenja (*medical intensive care patients*), bolesnika nakon određenih hirurških zahvata npr.

nakon gastrektomije ili resekcije pluća ili kod septičnih bolesnika.^{35,193-7} Rezultati istraživanja ukazuju da može da se izdvoji veliki broj faktora koji imaju prediktivnu moć za nastanak ABO. Neki od faktora su:

- Starije životno doba^{196,198}
- Više vrednosti bodovnih sistema kojima se opisuje težina stanja kritično obolelih¹⁹⁹
- Upotreba vazopresornih medikamenata intraoperativno i postoperativno; ukupna doza vazopresornih medikamenata koje je kritično oboleli dobio³⁵
- Hipertenzija kao propratno oboljenje kod bolesnika^{194,196,197}
- Periferna arterijska okluzivna bolest.^{35,194}
- Urgentni hirurški zahvat³⁵
- Intraoperativno davanje rastvora hidroksietil-skroba¹⁹⁴
- Preoperativno uzimanje inhibitora angiotenzin-konvertaze i blokatora angiotenzinskih receptora^{194,195}
- Primena diuretika^{35,197}
- Oligurija u sklopu hipotenzije i primene vazopresornih medikamenata²⁰⁰
- Acidoza prvog dana hospitalizacije¹⁹³

Što se tiče nastanka ABO kod bolesnika sa teškom sepsom ili septičnim šokom, primećeno je da su faktori rizika koji ukazuju na povećanu mogućnost nastanka ABO sledeći: postojanje intraabdominalne sepse, neadekvatna inicijalna antibiotska terapija, prethodno uzimanje ACE inhibitora, starije životno doba, pozitivne hemokulture itd^{195,198}

Cartin-Ceba i saradnici su u svojoj meta-analizi identifikovali sledeće faktore koji se povezuju sa nastankom ABO kod kritično obolelih: starije životno doba, dijabetes kao propratno oboljenje, hipertenzija kao propratno oboljenje, postojanje određenog stepena hronične bubrežne insuficijencije tj, viših vrednosti kreatinina, srčana insuficijencija, postojanje sepse odnosno sistemskog inflamatornog odgovora, primena nefrotoksičnih medikamenata, upotreba vazopresora, više vrednosti skorova koji opisuju težinu oboljenja/stanja kritično obolelih, urgentni hirurški zahvat, rizični hirurški zahvati, upotreba intraaortne balon pumpe i duže vreme primene kardiopulmonalnog bajpasa.¹⁹⁹

Kakva je stvarna povezanost navedenih faktora sa nastankom ABO ponekad nije sasvim jasna. Npr. primena vazopresora je skopčana sa povećanom incidencijom nastanka ABO kod bolesnika. Vazopresorni medikamenti se primenjuju kod kritično obolelih koji su pored nadoknade cirkulatornog volumena hemodinamski nestabilni, tj hipotenzivni. Očigledno su bolesnici kod koji je potrebna primena vazopresornih medikamenata „bolesniji” od ostalih, te je ustvari perzistentna hipotenzija povezana sa većom incidencijom nastanka ABO.

Prepoznavanje prediktivnih faktora nastanka ABO može da doprinese ranijem započinjanju adekvatnih terapijskih mera.

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja:

- Utvrđivanje incidence akutnog bubrežnog oštećenja na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine u toku 2011.godine prema klasama akutnog bubrežnog oštećenja kod bolesnika koji su hospitalizovani najkraće 48 časova.
- Utvrđivanje učestalosti sepsa kao etiološkog faktora akutnog bubrežnog oštećenja kod bolesnika sa akutnim bubrežnim oštećenjem koji su hospitalizovani tokom 2011.godine najkraće 48 časova na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine.
- Utvrđivanje prediktivnih faktora nastanka akutne bubrežne insuficijencije koji su prisutni kod bolesnika tokom prvih 24 časa hospitalizacije na odeljenju intenzivnog lečenja i njihovo uključivanje u bodovni sistem stratifikacije rizika akutne bubrežne insuficijencije.

2.2. Hipoteze:

- Kod više od 20 % bolesnika lečenih na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine tokom 2011.godine postoji neki od oblika akutnog bubrežnog oštećenja već na prijemu ili u toku prvih 24 časa hospitalizacije
- Kod više od 40 % bolesnika sa akutnim bubrežnim oštećenjem lečenih na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine tokom 2011.godine etiološki faktor je sepsa

- Faktori koji imaju značajnu prediktivnu vrednost u toku prva 24 časa hospitalizacije na odeljenju intenzivnog lečenja za nastanak akutne bubrežne insuficijencije su starost (preko 60 godina), konkomitantna srčana oboljenja, hipotenzija, oligurija, hiperkalijemija, metabolička acidoza, primena vazotropnih lekova

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Formiranje uzorka, kriterijumi za uključivanje, neuključivanje i isključivanje iz studije

Ispitivanje je zamišljeno kao retrospektivno-prospektivna kohortna opservaciona studija koja će uključiti bolesnike koji su hospitalizovani na odeljenju intenzivnog lečenja najkraće 48 časova, a koji su primljeni na ovakvo odeljenje preko urgentne službe, odnosno zbog akutnog pogoršanja stanja.

U **retrospektivnom delu** u bazu podataka biće uneti parametri za bolesnike koji su lečeni na Odeljenju intenzivne terapije Klinike za anesteziju i intenzivnu terapiju KC Vojvodine (KCV) u period od januara 2010. do avgusta 2010., zatim za bolesnike lečene u periodu od avgusta 2010. do decembra 2011. na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra KCV. Odeljenje intenzivne terapije Klinike za anestezije i intenzivnu terapiju je do avgusta 2010.godine bilo bazno odeljenje intenzivnog lečenja za sve bolesnike koji su zahtevali pre svega mehaničku ventilatornu potporu, a koji su hospitalizovani kao hitni slučajevi ili je došlo do pogoršanja opšteg stanja te su prebačeni na ovo odeljenje sa neke od klinika KCV. Nakon 20.avgusta 2010., kada je otvorena nova zgrada Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine, ovakvi bolesnici se hospitalizuju na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra KCV.

Baza podataka će se upotpuniti **prospektivnim praćenjem** bolesnika lečenih na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra KCV najkraće 48 časova tokom perioda od januara do juna 2012.godine.

Tako, dobiće se **ukupan uzorak**, koji će sadržati ispitanike iz tri godine-2010, 2011 i 2012.

Na **uzorku-kohorti bolesnika iz 2011.godine**, a koji će činiti svi bolesnici koji su hospitalizovani najkraće 48 časova na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra KCV tokom 2011.godine prema kriterijumima za uključivanje, neuključivanje i isključivanje, istraživaće se incidenca ABO, starosna i polna struktura ispitanika, etiologija ABO.

Na **ukupnom uzorku** istraživaće se parametri kod bolesnika koji su potencijalni prediktori nastanka ABO.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

U retrospektivnom delu istraživanja uključeni su:

- Bolesnici koji su lečeni najkraće 48 časova na Odeljenju intenzivne terapije (OIT) Klinike za anesteziju i intenzivnu terapiju Kliničkog centra Vojvodine tokom perioda od 01.januara 2010.do 20.avgusta 2010. godine, a koji su primljeni preko hitne službe ili kao hitan premeštaj sa neke od klinika Kliničkog centra Vojvodine zbog pogoršanja stanja
- Bolesnici koji su lečeni na Odeljenju reanimacije (OR) Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine najkraće 48 časova od 20.avgusta 2010.godine do 31.12.2011.godine

U prospektivnom delu istraživanja uključeni su:

- Bolesnici koji su lečeni na OR Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine najkraće 48 časova u periodu od 01.01. do 30.06.2012.godine.

Kriterijumi za neuključivanje u studiju:

- Bolesnici sa teškim moždanim oštećenjem, odnosno moždanom smrću ili terminalnom fazom maligne bolesti
- Bolesnici sa hroničnom bubrežnom bolešću u terminalnom stadijumu na hroničnoj terapiji zamene bubrežne funkcije

Oba kriterijuma se odnose i na prospektivni i na retrospektivni deo istraživanja

Kriterijuma za isključivanje iz studije:

- Bolesnici koji su nakon inicijalnog zbrinjavanja na OIT ili OR transportovani u drugu ustanovu van Kliničkog centra Vojvodine nakon 96 časova od prijema.

Kriterijum se odnosi i na prospektivni i na retrospektivni deo istraživanja

3.2. Varijable od značaja za istraživanje

Medicinska dokumentacija koja će se koristiti i u retrospektivnom i u prospektivnom delu ispitivanja podrazumeva: istorije bolesti, dnevne terapijske liste i liste vitalnih i laboratorijskih parametara. Iz medicinske dokumentacije za svakog ispitanika će se verifikovati sledeći parametri/varijable:

- **Starost**
- **Pol**
- **Telesna masa**
- **Prijemna dijagnoza**
- **Godina hospitalizacije**
- **Anamnestički/heteroanamnestički podaci o hroničnim oboljenjima i hroničnoj terapiji kod ispitanika:**
 - **Pratna oboljenja:**, hipertenzija, srčana (ishemijska bolest srca (sindrom grudne angine, stabilni i nestabilni, preležani infarkt miokarda), hronična srčana insuficijencija, odnosno kongestivna srčana insuficijencija (najčešće ishemijskog porekla), značajna valvularna oboljenja-simptomatska i sa smanjenom ejakcionom frakcijom leve komore), plućna, jetrena, diabetes mellitus tip I i II, periferna arterijska okluzivna bolest, uzimanje medikamenata: ACE inhibitori, beta-blokatori, kalcijumski antagonisti)
- **Podaci o transportu bolesnika iz druge ustanove ili prijemu sa drugog odeljenja/klinike Kliničkog centra Vojvodine**
- **APACHE II skor**-koji se izračunava nakon 24 časa hospitalizacije²⁰¹⁻³: Ovaj scoring sistem u svoje izračunavanje uključuje sledećih deset parametara koji opisuju funkcionisanje različitih organskih sistema čoveka: temperatura tela, srednji arterijski pritisak, frekvencija srčanog rada, frekvencija disanja, oksigenacija arterijske krvi, pH arterijske krvi, serumski koncentracija natrijuma, serumski koncentracija kalijuma, kreatinin, hematokrit, broj leukocita i vrednost Glazgov koma skale kod bolesnika.²¹⁵ Sledeći korak u izračunavanju je dodavanje bodova za godine starosti te bodova ukoliko postoji ozbiljno hronično oboljenje kod bolesnika koje znatnije ugrožava život. Što se dobije veći skor, preživljavanje kod bolesnika je manje; za akutnu fiziologiju, odnosno bolje reći patofiziologiju unose se najlošije vrednosti za datih deset varijabli
- **Arterijski pritisak (TA):** sistolni (SAP), dijastolni (DAP) i srednji (MAP) pritisak u tri vremenske tačke: na prijemu- 0 h, nakon 6 časova-6 h i nakon 24 časa hospitalizacije-

24 h. U vremenskoj tački 0 h obično je u pitanju TA izmeren neinvazivnom metodom, dok je u sledećim tačkama TA izmerena invazivnom metodom nakon kanulacije arterije

- **Diureza** prvih 6 časova-aritmetička sredina zapremine satne diureze tokom 6 časova izražena u mililitrim na čas po kilogramu telesne mase
- **Primena vazopresora u toku prvih 24 časa hospitalizacije**
- **Prisustvo acidoze bubrežnog porekla u toku prvih 24 časa hospitalizacije:** U našem istraživanju, metabolička acidoza bubrežnog porekla je identifikovana kada je pH arterijske krvi bio ispod 7,3, kada su bikarbonati bili ispod 24 mmol/l, bazni eksces manji od -2 mmol/l, uz visok anjonski manjak (viši od 18 mmol/l); potrebno je isključiti postojanje ketoacidoze i laktatne acidoze, kao i unošenje toksina (metanol, etilen-glikol, salicilati i paraldehyd).²⁰⁴
- **Koncentracija uree u krvi na prijemu u mmol/l [urea_{0h}]**
- **Koncentracija uree u krvi nakon 24 časa [urea_{24h}]**
- **Koncentracija uree u krvi nakon 48 časova**
- **Odnos [urea_{0h}]/ [urea_{24h}]**
- **Maksimalna koncentracija kalijuma u krvi u prvih 24 časa hospitalizacije [K⁺_{max}]**
- **Maksimalna koncentracija laktata u arterijskoj krvi u prvih 24 časa hospitalizacije**
- **Koncentracija laktata u arterijskoj krvi nakon 24 časa hospitalizacije**
- **Administracija nefrotoksičnih medikamenata tokom hospitalizacije**
- **Davanje furosemda u toku prvih 24 časa hospitalizacije u cilju provokacije diureze:** Od ukupne grupe ispitanika izdvojiće se grupa ispitanika koji su u toku prvih 24 časa hospitalizacije primali intravenski jednokratnu dozu furosemda-intravenski bolus furosemda (IBF) i zabeležiće se satna diureza nakon jednog i dva časa posle davanja IBF; izabraće se momenat davanja furosemda kada je centralni venski pritisak bio najmanje 10 milimetara živinog stuba, a srednji arterijski pritisak najmanje 65 mmHg; upoređivanje satne diureze nakon davanja IBF kod grupe ispitanika kod kojih se javilo ABO i onih kod kojih se nije javilo ABO.
- **Najniža koncentracija hemoglobina u toku prvih 24 časa hospitalizacije**
- **Nastanak ABO**
- **Etiologija ABO**
- **Ishod lečenja bolesnika**
- **Dužina lečenja**

Nastanak ABO će se verifikovati pomoću RIFLE klasifikacionog sistema. Identifikovaće se prisustvo faktora kod svakog ispitanika u odnosu na priloženi upitnik, kao i etiologija ABO kod

svakog ispitanika kod kojeg se ABO javila. Etiologija verifikovanog ABO će se utvrđivati prisustvom precipitirajućeg faktora tj. šoknog stanja (septični šok, kardiogeni, hipovolemijski, hemoragijski) ili primene nefrotoksičnih medikamenata. Za istraživanje su najbitniji prediktivni faktori koji su prisutni kod bolesnika u toku prvih 24 časa hospitalizacije na Odeljenju intenzivnog lečenja. Mogući prediktivni faktori podrazumevaju karakteristike bolesnika koje postoje pre prijema na odeljenje intenzivnog lečenja (starost, konkomitantana hronična oboljenja), parametri stanja bolesnika u toku prvih 24 časa hospitalizacije (sistolni, dijastolni, srednji arterijski pritisak, satna diureza, kalijemija, koncentracija uree, acidobazni status, laktati), kao i odgovor na terapijske intervencije (primena diuretika u cilju provokacije diureze)

Nakon perioda od 24 časa, obratiće se pažnja na tok lečenja, vreme kada će se javiti ABO i u kom stepenu.

Nakon popunjavanja upitnika pristupiće se izradi baze i statističkoj obradi podataka.

Retrospektivno ispitivanje podrazmeva odabir i unošenje u bazu značajnih podataka iz medicinske dokumentacije i odnosi se na bolesnike lečene na Odeljenju intenzivne terapije Klinike za anesteziju i intenzivnu terapiju, kao i bolesnike lečene na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra za gore navedeni period.

Prospektivno ispitivanje koje se odnosi na bolesnike koji će biti lečeni od januara do kraja juna 2012.godine na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra podrazmeva: nakon uvrštavanja ispitanika u ispitivanje sledi praćenje do završetka hospitalizacije na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra. Tokom ispitivanja koristiće se merenje različitih varijabli: diureza, arterijski pritisak invazivnim merenjem, laboratorijski podaci koji će biti dobijeni standardnim merenjima: vrednost uree, kreatinina, kalijemije, dužina hospitalizacije i mnoge druge.

Potencijalni prediktori akutne renalna insuficijencije: starost preko 60 godina, prisustvo hipertenzije, periferne arterijske okluzivne bolesti, diabetes mellitus tip 1, diabetes mellitus tip 2, uzimanje ACE inhibitora, beta blokatora, kalcijumskih antagonista, transport iz drugog bolničkog centra/poluintenzivne/druge Klinike, vrednost APACHE II skora, SAP 0h, DAP 0h, MAP 0h, SAP 6h, DAP 6h, MAP 6h SAP 24h, DAP 24h, MAP 24h, Diureza prvih 6 h ml/kg/min, primena vazopresora prvih 24 h, urea 0/urea 24 h, urea 24 h/urea 48 h, K + max, prisutvo acidoze bubrežnog porekla, laktati max 24 h, laktati nakon 24 h iznad 2 mmol/l, najniži Hb prvih 24 h, najniži Hct prvih 24 h.

3.3. Statistička analiza

Prikupljeni podaci su obrađeni standardnim deskriptivnim metodama za kontinuirane varijable pomoću prosečnih vrednosti, standardne devijacije, minimalnih i maksimalnih vrednostih, odnosno apsolutnom frekvencijom pojavljivanja i pripadajućim procentima. Određen je relativni rizik, 95% interval poverenja. Kontinuirane vrednosti su predstavljene pomoću pravougaonih grafikona sa medijanom i interkvartalnim rasponom.

Poređenje prosečnih vrednosti je urađeno Studentovim t-testom, ili Man-Vitnijevim U testom u zavisnosti od distribucije podataka. Kategoričke varijable su poređene Hi-kvadrat testom i Fišerovim tačnim testom.

Jednofaktorska analiza varijanse sa ponovljenim merenjima je korištena za utvrđivanje razlika intervalnih promenljivih u toku ispitivanog vremena.

Jačina povezanosti potencijalnih prediktorskih varijabli za pojavu akutnog bubrežnog oštećenja analizirana je i opisana univarijantnom logističkom regresijom. Za izvođenje modela predviđanja temeljenog na prikupljenim podacima primenjena je multivarijantna logistička regresija. Klinički i statistički značajne ($p < 0,05$) prediktorske varijable su uključene u početni model multivarijantne logističke regresije, te su odabrane one vrednosti čiji je logistički koeficijent (Wald) veći od 1,0. Koristili smo metodu eliminacije (brisanje najmanje značajnih faktora) do konačnog modela gde smo zadržali faktore rizika sa $p < 0,05$. Konačni model je predstavljen regresionim koeficijentom, značajnošću p omerom rizika i 95% intervalom poverenja za omer rizika. Izračunata je pozitivna i negativna prediktivna vrednost, osetljivost i specifičnost.

Određene su granične tačke na osnovu ROC analize za dobijene značajne prediktore iz multivarijacione logističke regresije. Zatim su značajne vrednosti obeležene sa 1, a one koje nisu obeležene su 0. Ponovo je urađena multivarijantna logistička regresija za prediktore akutne renalne insuficijencije sa graničnim tačkama i izračunati su i pridruženi bodovi (bodovi scoring sistema) tako što je najnižem β koeficijentu dodeljena vrednost 2. Svaki sledeći β koeficijent se delio sa apsolutnom vrednošću β_{\min} i pomnožio sa 2, a zatim se dobijena vrednost zaokruživala na najbliži ceo broj (ref).²⁰⁵

Za svakog bolesnika izračunat skor.

Statistička analiza je izvršena pomoću statističkog paketa IBM SPSS 20 Statistics. Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički, a statistička značajnost određivana je na nivou $p < 0,05$.

4. REZULTATI

Rezultati su prikazani u četiri dela. U prvom delu obrađena je kohorta bolesnika koji su lečeni najkraće 48 časova tokom 2011.godine na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine. Prikazane su epidemiološke karakteristike: incidenca akutnog bubrežnog oštećenja, struktura bolesnika, etiologija akutnog bubrežnog oštećenja (ABO) i druge.

U drugom delu prikazani su ispitanici koji su primili jednokratnu intravensku dozu furosemida u cilju provokacije diureze, a istraživane su razlike u odgovoru bolesnika sa ABO i onih koji nisu razvili ABO.

Treći deo prikazuje celokupan uzorak: strukturu ispitanika po polu i starosti, incidencu ABO, ishod i dužinu lečenja, primenu nefrotoksičnih medikamenata

Četvrti deo prikazuje pojedine varijable/parametre koji su potencijalni prediktori nastanka ABO; u ovom delu je prikazan i prognostički model za predikciju nastanka ABO kod bolesnika

4.1. KOHORTA BOLESNIKA HOSPITALIZOVANIH NAJKRAĆE 48 ČASOVA NA ODELJENJU REANIMACIJE URGENTNOG CENTRA KLINIČKOG CENTRA VOJVODINE TOKOM 2011.GODINE

4.1.1. Polna i starosna struktura bolesnika u 2011. godini

Polna i starosna struktura je predstavljena na tabeli 1, a raspodela vrednosti na slici 1.

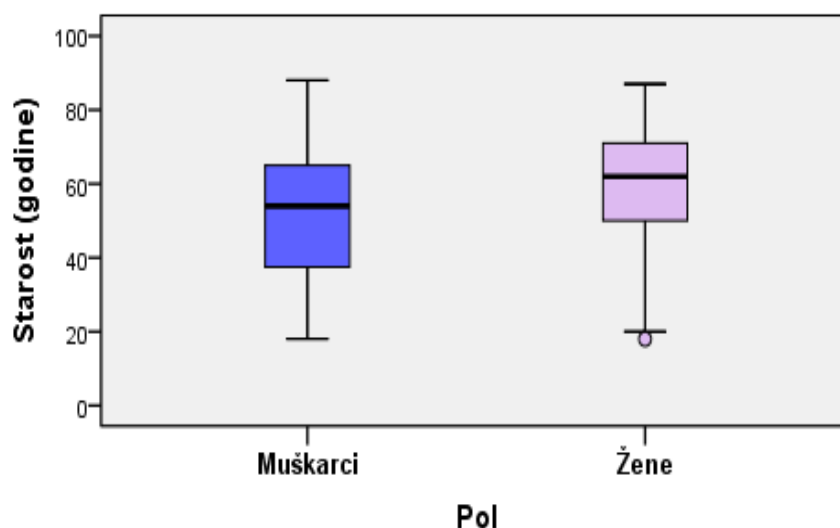
Tabela 4.1. Godine života ispitanika u odnosu na pol i u ukupno uzorku u 2011. godini

	N (%) [†]	\bar{X} [‡]	SD	Min	Max
Muško	132 (68)***	51,70	18,544	18	88
Žensko	62 (32)	58,47*	17,234	18	87
Ukupno	194 (100)	53,86	18,366	18	88

[†] χ^2 test; [‡]t-test; ***p<0,001; *p<0,05

U toku 2011. godine (Tabela 4.1.) ukupno je ispitano 194 bolesnika prosečne starosti $53,86 \pm 18,366$ godina. Muškaraca (132/194) je bilo statistički značajno više ($\chi^2=25,258$; $df=1$; $p=0,000$) nego žena (62/194). Žene su bile statsitički značajno starije od muškaraca ($t = -2,425$; $p = 0,016$).

Sa slike 4.1. se uočava negativna raspodela godina života bolesnika. Kod žena raspodela je znatna. U obe grupe je bio veći broj ispitanika koji su bili stariji od prosečne vrednosti. Kod muškaraca medijana je iznosila 54 godine, a interkvartalni raspon 28 (37,25-65,00) godina. Kod žena medijana je bila 62 godine ali je interkvartalni raspon bio manji 22 (49,75-71,25) godine. Jedna četvrtina muškaraca je bila mlađa od 37 godina, dok je kod žena bila mlađa od 50 godina. Preko 75. percentila, odnosno jedna četvrtina muškaravca je bila starija od 65 godina, dok se kod žena ta granica pomerila na 71 godinu (Slika 4.1.).



Slika 4.1. Raspodela godina života bolesnika 2011. godine po polu

4.1.2. Učestalost akutnog bubrežnog oštećenja u toku 2011. godine

Učestalost ABO tokom 2011.godine na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine prema klasama ABO kod bolesnika koji su hospitalizovani najkraće 48 časova je prikazana u tabeli 4.2 i na slici 4.2.

Tabela 4.2 ABO i najviše klase rizika, oštećenja i potpunog otkazivanja funkcije bubrega u toku 2011. godine u ukupnom uzorku

	DA		NE		χ^2	p
	N	%	N	%		
ABO	64	32,0	130	67,0	22,454	0,000
R _{max}	22	11,3	172	88,7	115,979	0,000
I _{max}	18	9,3	176	90,7	128,680	0,000
F _{max}	24	12,4	170	87,6	109,876	0,000

U toku 2011. godine na Odeljenju za reanimaciju Urgentnog Kliničkog centra Vojvodine u toku 2011. godine ABO se pojavilo kod 64 (32%) bolesnika. Kod 22 (11,3%) pacijenata postojala je klasa R. Klasa I se pojavila kod 18 (9,3%), a kod 24 (12,4%) pacijenata je došlo do potpunog otkazivanja bubrega (klasa F).

Statistički značajno ($p < 0,001$) veći broj ispitanika je bio bez ABO, ali i bez rizika, povreda ili potpunog otkazivanja funkcije bubrega (Tabela 2).

Iz klase R u klasu I je došlo do progresije bolesti kod 21 bolesnika, a kod 8 bolesnika bolest je prešla u klasu F. Direktno iz klase R u klasu F bolest je prešla kod 2 bolesnika, a iz klase I u klasu F kod 7 bolesnika (Slika 4.2).



Slika 4.2 Broj ispitanika u u toku 2011. godine u odnosu na klase ABO

4.1.3. Deskriptivna statistika za godine života ispitanika u odnosu na ABO u ukupnom uzorku i po polu

Prosečne vrednosti godina života ispitanika u ukupnom uzorku i po polu kod kojih se razvilo ABO i onih kod kojih nije došlo do razvoja bolesti predstavljene su na tabeli 4.3.

Tabela 4.3 Deskriptivna statistika za godine života ispitanika u odnosu na ABO u ukupnom uzorku i po polu

Pol	ABO	N	\bar{X}	SD	t-test (p)
Muškarci	NE	90	47,16	17,686	-4,398 (0,000)
	DA	42	61,43	16,657	
Žene	NE	40	53,43	17,888	-3,798 (0,000)
	DA	22	67,64	11,487	
Ukupno	NE	130	49,08	17,916	-5,854 (0,000)
	DA	64	63,56	15,277	

Bolesnici koji su imali ABO su bili statistički značajno stariji ($p < 0,001$) od bolesnika koji nisu u ukupnom uzorku i kod oba pola (Tabela 4.3).

4.1.4. Razvoj klasa ABO po danima na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine u 2011. godini

Razvoj klasa ABO po danima na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine u 2011. godini je predstavljen u tabeli 4.4.

Na odeljenje reanimacije UC KCV je primljeno 28 (62,22%) od 45 bolesnika kod kojih se razvila klasa R. U prva tri dana klasa R je postojala kod 93,33% bolesnika. Sa klasom I na odeljenje je primljeno 13/33 (39,39%). Nakon tri dana klasa I se razvila kod 28/33 (84,85%) bolesnika. Od 24 bolesnika kod kojih je došlo do potpunog otkazivanja bubrega jedna trećina (33,33%) je primljena na odeljenje sa reanimacijom sa razvijenom bolešću. Prvog dana bolest se razvila kod 50% bolesnika, a nakon trećeg dana kod 17/24 (70,83%) (Tabela 4.4).

Na prijemu ili u toku prvih 24 časa hospitalizacije, ABO imalo je 25,25 % ispitanika.

Tabela 4.4 Razvoj klasa R, I i F ABO po danima na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine u 2011. godini

Dan	Klasa R			Klasa I			Klasa F		
	N	Procenat	KP	N	Procenat	KP	N	Procenat	KP
0	28	62,22	62,22	13	39,39	39,39	8	33,33	33,33
1	9	20,00	82,22	6	18,18	57,58	4	16,67	50,00
2	1	2,22	84,44	4	12,12	69,70	2	8,33	58,33
3	4	8,89	93,33	5	15,15	84,85	3	12,50	70,83
4	1	2,22	95,56	2	6,06	90,91	3	12,50	83,33
6	0	0,00	0,00	1	3,03	93,94	1	4,17	87,50
7	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	1	4,17	91,67
9	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	1	4,17	95,83
10	1	2,22	97,78	1	3,03	96,97	0	0,00	0,00
11	1	2,22	100	1	3,03	100	0	0,00	0,00
13	0	0,00		0	0		1	4,17	100
Ukupno	45	100		33	100		24	100	

N- broj bolesnika kod kojih se razvila bolest; KP-Kumulativni procenat

4.1.5. Učestalost pojedinačnih oboljenja (prijemnih dijagnoza) u odnosu na pol

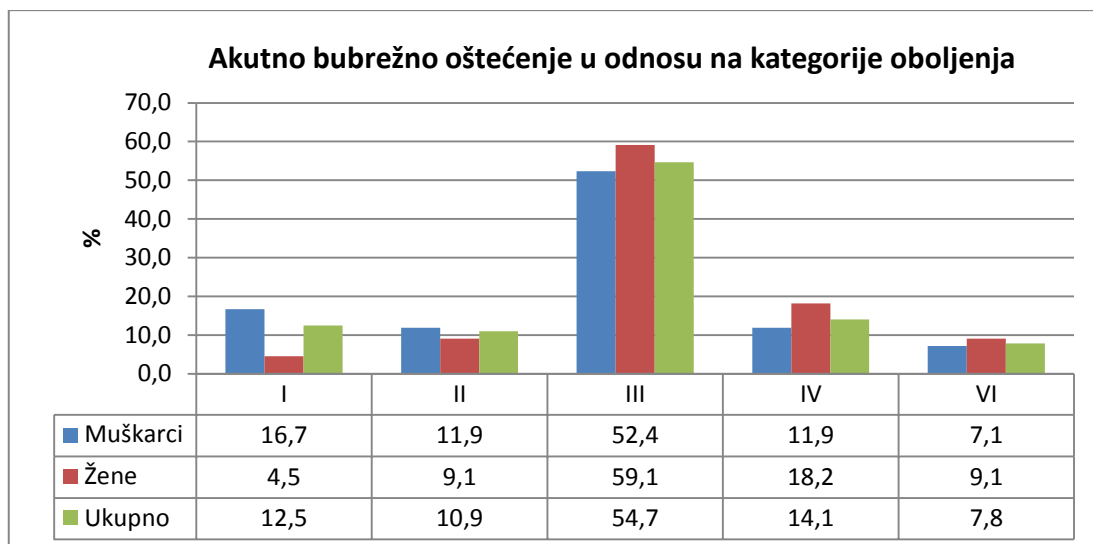
Učestalost oboljenja kod bolesnika sa ABO u ukupnom uzorku i po polu je predstavljena u tabeli 4.5, a u odnosu na kategorije ABO na slici 4.3.

Više od polovine ispitanika (54,7%) koji kod kojih se razvila akutna renalna insuficijencija je imalo sepsu. Akutni pankreatitis nije imao ni jedan ispitanik. (Tabela 4.5 i slika 4.3).

Tabela 4.5 Učestalost oboljenja kod bolesnika sa ABO

Oboljenje	Muškarci		Žene		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
AAA + Hemoragija	4	9,5	2	9,1	6	9,4
Hemoragija	1	2,4	2	9,1	3	4,7
Kraniocerebralna povreda	2	4,8	0	0,0	2	3,1
Politrauma	6	14,3	1	4,5	7	10,9
Politrauma+kraniocerebralna povreda	1	2,4	0	0,0	1	1,6
Rabdomioliza+Elektrokucija	1	2,4	0	0,0	1	1,6
SAH	3	7,1	2	9,1	5	7,8
Sepsa	22	52,4	13	59,1	35	54,7
Influenza A-ARDS	1	2,4	0	0,0	1	1,6
Postoperativno-SIRS	1	2,4	2	9,1	3	4,7
Ukupno	42	100	21	100	64	100

AAA-Aneurizma abdominalne aorte

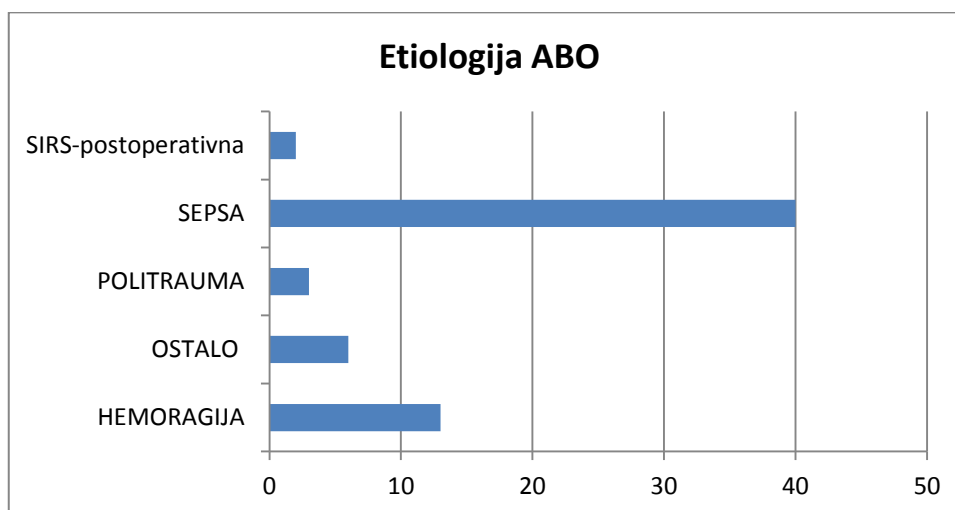


Slika 4.3 Procenat bolesnika koji su imali razvijeno ABO ukupnog uzorka i po polu u odnosu na kategorije oboljevanja

I- Politrauma, Politrauma+kranio-cerebralna povreda, Trauma-hemoragija; **II-** SAH, kranio-cerebralna povreda; **III-** Sepsa; **IV-** AAA+hemoragija, hemoragija **V-** Pancreatitis acuta, **VI-** Intoxicatio, Influenza A, Postoperativno-SIRS, Rabdomioliza + elektrokcija

4.1.6. Etiološki faktori ABO

Etiološki faktori ABO su predstavljeni na slici 4.4.



Slika 4.4 Etiološki faktori ABO

Od 64 bolesnika kod kojih je razvijena akutna renalna insuficijencija 40 (62,5%) je imalo sepsu kao etiološki faktor (Slika 4.4).

4.1.7. APACHE II skor

Težina sveukupnog stanja bolesnika u ukupnom uzorku i po polu je predstavljena u tabeli 4.6, a u odnosu na ABO u tabeli 4.7.

Tabela 4.6 APACHE II skor

	N	\bar{X}	SD	Značajnost†
Muškarci	132	13,61	6,458	ns
Žene	62	15,34	6,806	
Ukupno	194	14,16	6,603	

† t- test; ns- nije bilo statistički značajnih razlika

Iz tabele 4.6 se uočava da prosečna vrednost APACHE II skora je bila $14,16 \pm 6,603$. Veću prosečnu vrednost ($15,34 \pm 6,806$) su imale žene nego muškarci ($13,61 \pm 6,458$), ali razlika nije bila statistički značajna ($t = -1,705$; $p = 0,090$).

Tabela 4.7. APACHE II skor u odnosu na ABO

ABO	N	\bar{X}	SD	Značajnost†
DA	64	18,89	6,116	***
NE	130	11,84	5,516	

† t- test; *** $p < 0,001$

Statistički značajno veću prosečnu vrednost APACHE II skora (Tabela 4.7) su imali ispitanici koji imaju ABO u odnosu na bolesnike koji nemaju ABO ($t = -8,074$; $p = 0,000$).

4.2. UZORAK ISPITANIKA KOJI SU PRIMILI JEDNOKRATNU INTRAVENSKU DOZU FUROSEMIDA U CILJU PROVOKACIJE DIUREZE

4.2.1. Prosečne doze furosemida date za provokaciju diureze

Kod bolesnika koji su dobili furosemid ABO se razvilo kod 77/156 (49,4%) bolesnika. Kod trećine bolesnika 52/156 (33,3%) je postojala klasa R, klasa I se pojavila kod 44/156 (28,2%) i potpuno otkazivanje bubrega kod 30/156 (19,2%) bolesnika.

Tabela 4.8. Deskriptivna statistika doze furosemida mg/kg u odnosu na ABO

	NE	DA
Standardna devijacija	0,087	0,139
95% IP (DG-GG)	0,142-0,181	0,187-0,249
Medijana	0,140	0,200
Minimum	0,045	0,059
Maksimum	0,600	0,860
Man-Vitnijev U test $Z = -2,756$; $p = 0,006$		
95% IP (DG-GG)- 95% Interval poverenja (donja granica-gornja granica)		

Bolesnici kod kojih se razvilo ABO su dobili statistički značajno ($p < 0,01$) veću dozu furosemida. Raspodela prosečnih vrednosti doza furosemida je značajno pozitivno-asimetrična, što ukazuje na to da je bilo više bolesnika koji su primili nižu dozu Furosemida od prosečne vrednosti. Polovina bolesnika kod kojih se nije razvilo ABO je dobila do 0,14 mg/kg furosemida, dok je kod onih kod kojih je razvijeno ABO doza bila do 0,20 mg/kg (Tabela 4.8).

4.2.2. Satna diureza pre davanja furosemida i 1 i 2 časa nakon davanja furosemida

Tabela 4.9. Prosečne vrednosti satne diureze pre furosemida, 1h i 2 h posle furosemida kod bolesnika bez (NE) i sa (DA) ABO (sve kategorije zajedno)

ABO	NE		DA		Značajnost [†]
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Pre Furosemida ml/kg	0,776	0,474	0,470	0,385	0,000
1 h posle Furosemida ml/kg/h/mg	0,377	0,235	0,172	0,199	0,000
2 h posle Furosemida ml/kg/h/mg	0,316	0,279	0,153	0,203	0,000

[†]Man- Vitnijerv U test;

Statistički značajno ($p < 0,001$) su niže vrednosti satne diureze pre furosemida, 1h i 2 h posle furosemida kod bolesnika kod kojih je došlo do razvoja ABO nego kod onih kod kojih nije došlo do razvoja bolesti (Tabela 4.9).

Prosečna količina urina nakon koje je davan furosemid, kao i zapremina urina nakon 1časa i 2 časa posle davanja furosemida su statistički značajno ($p < 0,001$) veće kod ispitanika kod kojih se nije razvilo ABO nego kod onih kod kojih jeste. Značajno nižu prosečnu zapreminu urina ($p < 0,001$) pre davanja furosemida, kao i 1 čas i 2 časa posle furosemida su imali bolesnici kod kojih je došlo do razvoja klase I i kojima su potpuno otkazali bubrezi (klasa F) u odnosu na ispitanike kod kojih nije došlo da razvijanja bolesti (Tabela 4.9).

U tabeli 4.10 su predstavljene prosečne vrednosti količine urina nakon koje je davan furosemid, zatim 1h i 2 h posle furosemida u odnosu na na najviše dostignute kategorije ABO: R_{\max} , I_{\max} i F_{\max} .

Tabela 4.10. Prosečne vrednosti količine urina nakon koje je davan furosemid, 1h i 2 h posle furosemida u odnosu na najviše kategorije akutnog bubrežnog rizika, bubrežnih lezija i potpuno otkazivanje bubrega

	NE		DA		Značajnost
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Klasa R_{\max}[‡]					
PRE Furosemida ml/kg	0,635	0,473	0,573	0,037	0,704
1 h posle Furosemida ml/kg/h/mg	0,274	0,254	0,285	0,151	0,194
2 h posle Furosemida ml/kg/h/mg	0,228	0,254	0,275	0,273	0,126
Klasa I_{\max}[‡]					
PRE Furosemida ml/kg	0,635	0,473	0,573	0,367	0,335
1 h posle Furosemida ml/kg/h/mg	0,274	0,254	0,284	0,152	0,011
2 h posle Furosemida ml/kg/h/mg	0,228	0,204	0,275	0,203	0,137
Klasa F_{\max}[‡]					
PRE Furosemida ml/kg	0,696	0,448	0,326	0,375	0,000
1 h posle Furosemida ml/kg/h/mg	0,323	0,232	0,074	0,158	0,000
2 h posle Furosemida ml/kg/h/mg	0,281	0,264	0,044	0,068	0,000

[‡]Man- Vitnijet U test;

Vrednosti količine urina nakon koje je davan furosemid, 1 h i 2 h posle furosemida kod kojih se javila kategorija R ABO se nisu značajno razlikovale od ispitanika bez oboljenja. Kod bolesnika kod kojih se razvilo potpuno otkazivanje bubrega su imali značajno niže količine urina pre furosemida i 1 h i 2 h posle furosemida (Tabela 4.10).

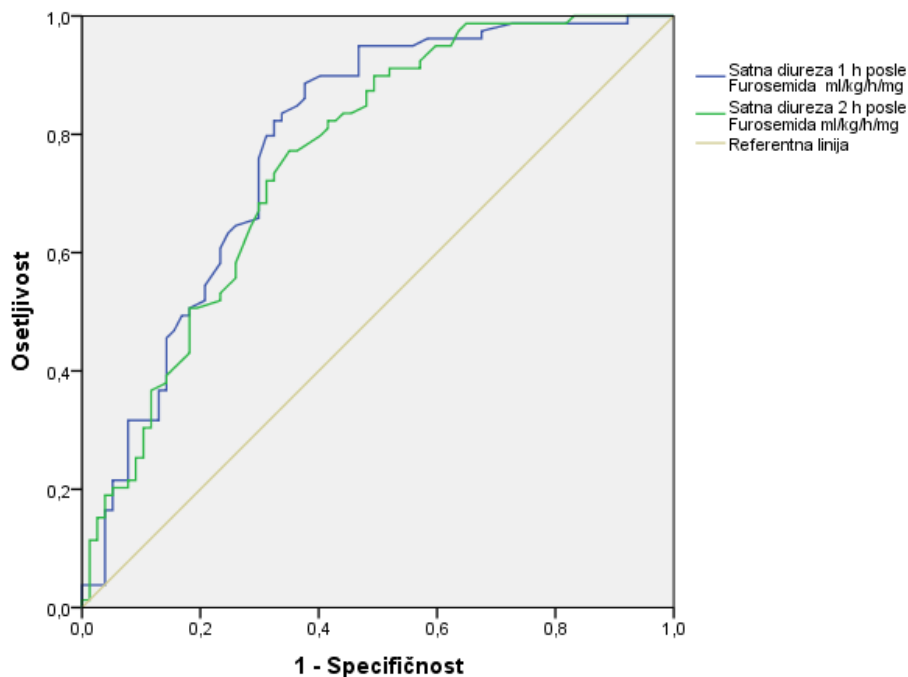
4.2.3. ROC analiza za korelaciju satne diureze 1 čas i 2 časa nakon davanja furosemida i pojave ABO

Rezultati ROC analize za korelaciju satne diureze 1 h i 2 h nakon davanja furosemida i oboljevanja od ABO su predstavljeni u tabeli 4.11 i na slici 4.5.

**Tabela 4.11. Satna diureza 1h i 2 h posle Furosemida
(ml/kg/h/mg)**

	1 h posle Furosemida	2 h posle Furosemida
AUC	0,796	0,770
95% IP	0,725-0,867	0,697-0,844
Osetljivost	0,823	0,722
Specifičnost	0,675	0,688
Rez tačka	0,165	0,158

AUC- površina ispod krive; 95% IP- 95% Interval poverenja



Slika 4.5 ROC kriva za korelaciju satne diureze 1h i 2 h nakon davanja furosemida i oboljevanja od ABO

Satna diureza 1 h po furosemidu nešto bolje razdvaja bolesnike sa ABO od bolesnika kod kojih se nije razvilo ABO (površina ispod krive je 0,796) nego 2 h po (površina ispod krive je 0,770). Jedan h po furosemidu osetljivost satne diureze je bila 0,823, a specifičnost 0,675 za diurezu od 0,165 ml/kg/h/mg. Nakon 2 h po furosemidu osetljivost se smanjila na 0,722, a specifičnost povećala na 0,688 (Slika 4.5, Tabela 4.11).

4.3. UKUPAN UZORAK OD 251 ISPITANIKA: 2010, 2011. i 2012.godina

Godina	Broj ispitanika	%
2010.	31	12,4
2011.	194	77,3
2012.	26	10,4
	251	100

Tabela 4.12. Prikaz broja ispitanika prema godini hospitalizacije

4.3.1. Učestalost ABO

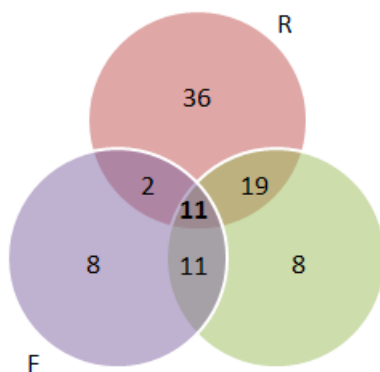
Tabela 4.13. ABO sa maksimalno postignutim kategorijama R, I, F

	DA		NE		χ^2	p
	n	%	n	%		
ABO	95	37,8	156	62,2	14,825	0,000
R _{max}	36	14,3	215	85,7	127,653	0,000
I _{max}	27	10,8	224	89,2	154,618	0,000
F _{max}	32	12,7	219	87,3	139,319	0,000

ABO-akutno bubrežno oštećenje

ABO se pojavila kod 95 (37,8%) ispitanika. Kod 36 (14,3%) ispitanika postojao je rizik. Klasu I je imalo 27 (10,8%), a kod 32 (12,7%) ispitanika je došlo do potpunog otkazivanja bubrega-klasa F.

Sa slike 4.6 se uočava da je do progresije bolesne iz klase R u klasu I došlo kod 30 bolesnika, ali je zatim bolest prešla u klasu F kod 11 bolesnika. Bolest je u klasu F progredirala iz klase R kod 2 bolesnika, a iz klase I kod 11.



Slika 4.5 Broj ispitanika u odnosu na klase ABO

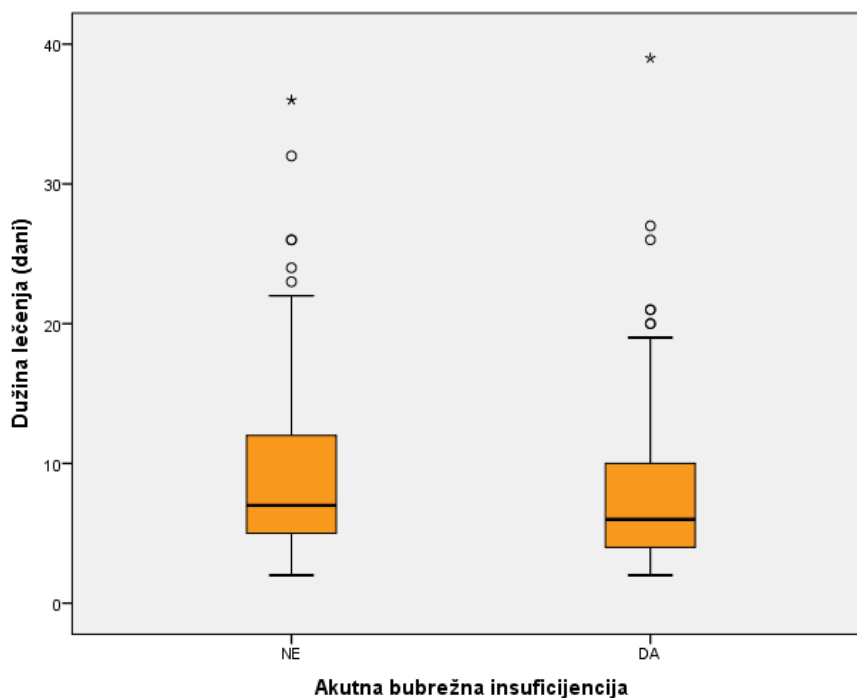
4.3.2. Dužina lečenja

Dužina hospitalizacije u ukupnom uzorku i u odnosu na ABO je data u tabeli 4.17, a raspodela dana hospitalizacije na slici 4.7.

Tabela 4.14. Dužina hospitalizacije u ukupnom uzorku i u odnosu na ABO

	Akutno bubrežno oštećenje		Ukupno (N=251)	Značajnost [†]
	DA (N=95)	NE(N=156)		
X (SD)	8,40 (6,432)	9,03 (5,967)	8,79 (6,138)	
Medijana IR(opseg)	6,5 7(4-10,5)	7 7(5-12)	7 7(4-11)	ns
Min	2	2	2	
Max	39	36	39	

[†] Man-Vitnijev U test; ns- nema statističke značajnosti; IR interkvartilni raspon; opseg- (25 percentil-75 percentil)



Slika 4.7. Raspodela dana hospitalizacije u odnosu na akutnu bubrežnu insuficijenciju tj. akutno bubrežno oštećenje

Hospitalizacija bolesnika je bila od 2 do 39 dana i u proseku je iznosila 8,79 dana. Prosečna dužina lečenja bolesnika koji su imali ABO (8,4 dana) je bila nešto kraća od prosečne dužine hospitalizacije bolesnika bez ABO (9 dana). Medijana dana lečenja bolesnika sa ABO je iznosila 6,5 dana, a bez 7 dana, ali razlika nije bila statistički značajna ($Z = -1,543$; $p = 0,123$). Raspodela dana lečenja je značajno pozitivno asimetrična, što znači da je bilo više bolesnika sa manje dana boravka na Odeljenju intenzivnog lečenja od prosečne vrednosti. U obe grupe je bilo po pet bolesnika koji su značajno duže bili hospitalizovani od ostalih ispitanika (Tabela 4.14 i slika 4.7.).

4.3.3. Ishod lečenja

Postojala je statistički značajna razlika između bolesnika koji su imali ABO u odnosu na ishod ($\chi^2 = 21,587$ df =1; p = 0,000).

Tabela 4.15. Preživljavanje u odnosu na ABO - N (procenat)

	EXITUS	PREMEŠTAJ	Značajnost [†]
Akutno bubrežno oštećenje			
DA	32 (33,7)	63 (66,3)	0,002
NE	15 (9,6)	142 (90,4)	0,000
Ukupno	47 (18,7)	204 (81,3)	0,000
Značajnost [†]	0,013	0,000	

[†] Hi- kvadrat test

Sa tabele 4.15 se može uočiti da nešto više od jedne trećine bolesnika 32/95 (33,7%) koji su imali ABO nije preživela. Od 156 bolesnika bez ABO, 15 (9,6%) nije preživelo. Broj bolesnika koji nisu preživeli je bio statistički značajno veći u grupi sa ABO ($\chi^2=6,149$; df=1; p=0,013).

4.3.4. Preživljavanje u odnosu na kategorije ABO

Preživljavanje u odnosu na razvijene kategorije ABO je predstavljeno u tabeli 4.16.

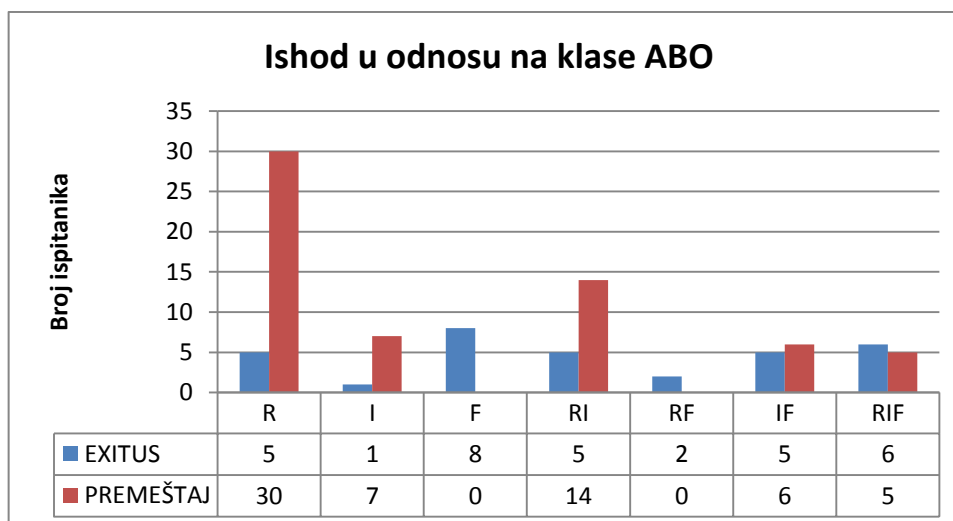
Tabela 4.16. Preživljavanje u odnosu na razvijene kategorije ABO-N (procenat)

	EXITUS	PREMEŠTAJ	Značajnost [†]
R _{max} ^a	5 (13,9)	31(86,1)	0,000
I _{max} ^b	6 (22,2)	21 77,8)	0,004
F _{max} ^c	21 (65,6)	11 (34,4)	0,077
Značajnost [‡]	a/c**; b/c*		

[†] Hi- kvadrat test podudaranja; [‡] Hi- kvadrat test nezavisnosti; * p<0,05; ** p<0,01;

R_{max}- najviša klasa razvijena kod ispitanika je R; I_{max}- najviša klasa koja se razvila je I; F_{max}- potpuno otkazivanja funkcije bubrega.

Od 36 bolesnika kod kojih se razvila klasa R smrtni ishod je bio kod 5 (13,9%). Kod bolesnika sa klasom I smrtni ishod je bio kod 6/27 (22,2%) bolesnika. Smrtni ishod kod potpunog oštećenja bubrega je bio kod 21/33 (65,6%) bolesnika. Rezultati Hi kvadrat testa nezavisnosti su pokazali da je statistički značajno više bolesnika kojima se javilo potpuno otkazivanje bubrega sa smrtnim ishodom od bolesnika sa klasom R ($\chi^2=6,149$; $df=1$; $p=0,005$) i klasom I ($\chi^2=3,230$; $df=1$; $p=0,020$) (Tabela 4.16).



Slika 4.8. Frekvencija ispitanika čiji ishod je bio premeštaj ili smrtni ishod kod svih kategorija ABO

Sa slike 4.8 se uočava da su svi bolesnici koji su imali klasu F (8), ili čija je bolest progredirala iz klase R direktno u F (2) imali smrtni ishod. Od 11 ispitanika čija je bolest od klase R progredirala u klasu I, a onda u klasu F, 6 je imalo smrtni ishod.

4.3.5. Rizik od smrtnog ishoda za kategorije ABO

Rizik od smrtnog ishoda za kategorije ABO- R_{\max} , I_{\max} i F_{\max} predstavljen na tabeli 4.17.

Tabela 4.17. Rizik od smrtnog ishoda za kategorije akutnog bubrežnog oštećenja, lezija i potpunog otkazivanja bubrega

	OR	Relativni rizik	95% Interval poverenja
R_{\max}	1,505	0,700	0,288-1,704
I_{\max}	0,784	1,240	0,530-2,902
F_{\max}	0,071	8,286	4,296-15,983

OR- Unakrsni odnos šansi; R_{\max} , I_{\max} , F_{\max} – najviše postignute kategorije ABO

Ispitanici kod kojih je došlo do progresije ABO iz klase I u višu klasu, 1,2 puta imaju veći rizik od smrtnog ishoda od bolesnika kod kojih nije progrediralo ABO. Kod bolesnika kod kojih bubrezi potpuno otkažu rizik od smrtnog ishoda je 8,3 puta veći nego kod bolesnika kod kojih nije došlo do potpunog otkazivanja bubrega (Tabela 4.17).

4.3.6. Zastupljenost primene nefrotoksičnih medikamenata

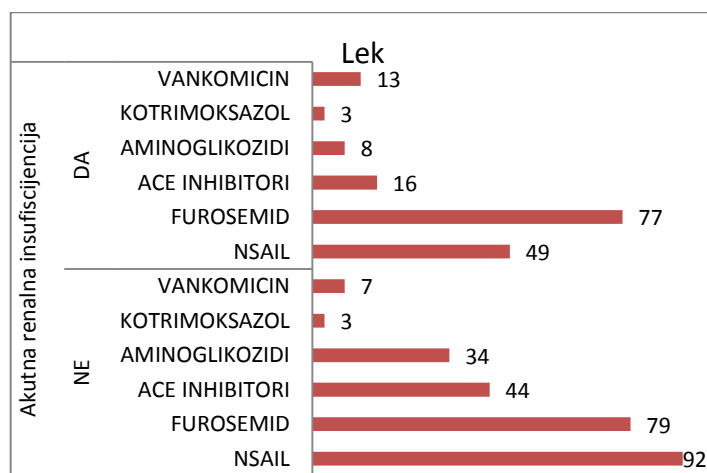
Oko 95% pacijenata je dobijalo nefrotoksične lekove, nezavisno od toga da li imaju ABO ili ne. Razlika je statistički značajna ($p < 0,001$) (Tabela 22).

Tabela 4.18. Nefrotoksični lekovi u ukupnom uzorku i u odnosu na ABO

	Akutno bubrežno oštećenje		Ukupno (N=251)	Značajnost [†]
	DA (N=95)	NE(N=156)		
Nefrotoksični lekovi u toku lečenja				
DA	91 (95,8)	147 (94,2)	238 (94,8)	0,000
NE	4 (4,2)	9 (5,8)	13 (5,2)	0,166
Značajnost [†]	0,000	0,000	0,000	

[†] Hi- kvadrat test

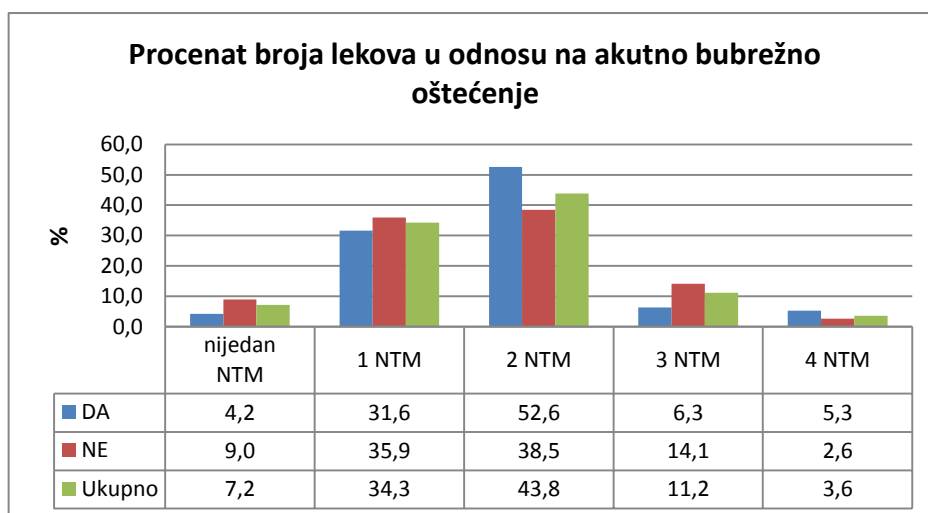
Broj primljenih nefrotoksičnih lekova je predstavljen na slici 4.9.



Slika 4.9. Broj pacijenata koji su dobijali lek u odnosu na akutnu renalnu insuficijenciju, odnosno akutno bubrežno oštećenje

Najzastupljeniji lekovi su bili furosemid i NSAIL, a najmanje korišten lek je bio kotrimoksazol, bez obzira na ABO (Slika 4.9).

U ukupnom uzorku 18 (7,2%) ispitanika nije dobilo nijedan nefrotoksičan lek. Najviše ispitanika 110 (43,8%) je dobilo dva leka, a četiri leka je dobilo samo 9 (3,6%) ispitanika. Više od polovine bolesnika 50 (52,6%) koji su imali ABO su dobili po dva nefrotoksična medikamenta. (Slika 4.10).



Slika 4.10. Učestalost primene različitog broja nefrotoksičnih medikamenata (NTM) u toku hospitalizacije u odnosu na ABO; nijedan NTM, 1 NTM, 2 NTM, 3 NTM, 4 NTM.

4.4. ANALIZA POJEDINIH VARIJABLI KAO POTENCIJALNIH PREDIKTORA AKUTNOG BUBREŽNOG OŠTEĆENJA I PROGNOСТИČKI MODEL NASTANKA AKUTNOG BUBREŽNOG OŠTEĆENJA

4.4.1. Starost ispitanika

Prosečna starost ispitanika koji su imali ABO i onih koji nisu je predstavljena u tabeli 4.19.

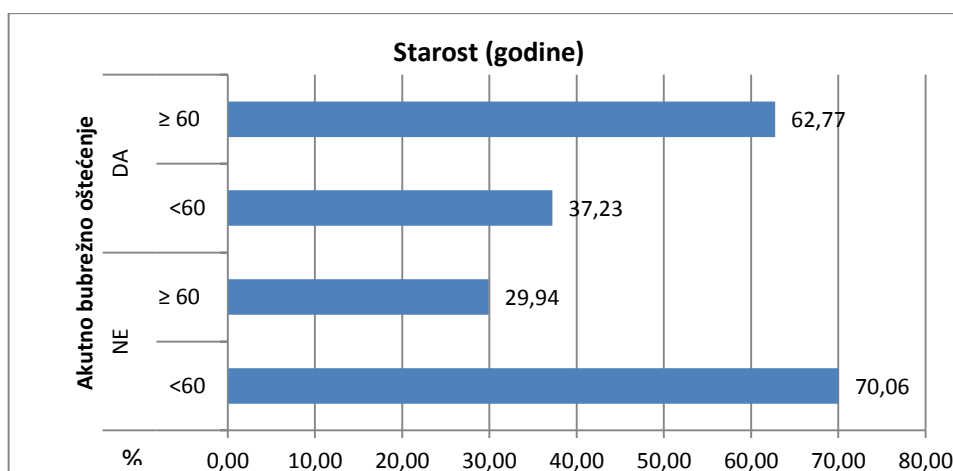
Bolesnici kod kojih je došlo do razvoja ABO su u proseku bili stari $62,44 \pm 14,976$ godina, a bolesnici kod kojih nije došlo do razvoja ABO $47,35 \pm 18,022$ godina. Rezultati t-testa su pokazali da su bolesnici sa razvojem ABO statistički značajno stariji ($t = -7,148$; $p = 0,000$) od bolesnika bez razvoja bolesti (Tabela 4.19).

Tabela 4.19. Prosečna starost ispitanika koji su imali ABO i onih koji nisu

ABO	N	\bar{X}^\dagger	SD
NE	156	47,35	18,022
DA***	95	62,44	14,976

[†] t-test; *** $p < 0,001$

Preko 60% ispitanika koji imaju ABO je starosti 60 i više godina, dok je u grupi ispitanika koji nemaju ABO duplo manje ovakvih bolesnika (Slika 4.11).

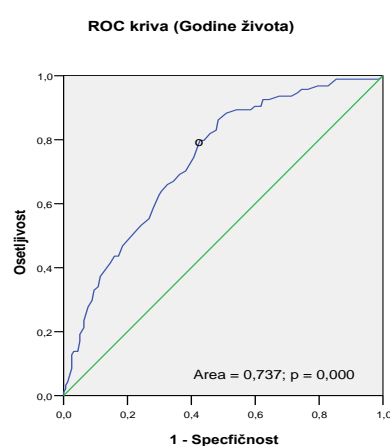


Slika 4.11. Procenat bolesnika starosti do 60 godina i od 60 i više godina u odnosu na ABO

Rezultati hi-kvadrat testa nezavisnosti su pokazali da bolesnici od 60 i više godina statistički značajno češće oboljevaju od ABO od mlađih bolesnika ($\chi^2=24,647$; $df=1$; $p=0,000$).

Bolesnici koji imaju 60 godina ili više imaju 2,3 puta veću šansu da obole od ABO od mlađih bolesnika (RR = 2,306; 95% IP 1,650-3,223).

Na slici 4.12 prikazana je ROC kriva za korelaciju godina života u trenutku ispitivanja i oboljevanja od ABO.



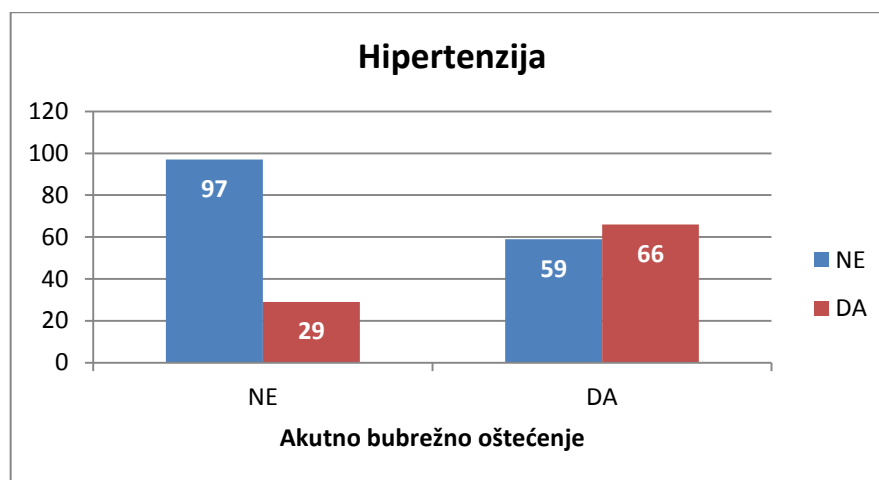
Slika 4.12. ROC kriva za korelaciju godina života u trenutku ispitivanja i oboljevanja od ABO

Analiza ROC krive pokazala je da godine života bolesnika mogu biti marker za ABO. Površina ispod krive je 0,737 (95% Interval poverenja je 0,675-0,799). Najveći indeks osjetljivosti (79,79%) i specifičnosti (57,32%) bio je za 53 godine (Sika 4.12).

Od 109 bolesnika koji su bili mlađi od 53 godine 19 (17,4%) je imalo akutnu renalnu insuficijenciju, a od 142 pacijenta koji su imali 53 i više godina 75 (52,8%) je imalo akutnu renalnu insuficijenciju.

4.4.2. Hipertenzija kao konkomitantno oboljenje

Od 95 bolesnika kod kojih se razvilo ABO, 66 (69,5%) je imalo hipertenziju (Slika 4.13).



Slika 4.13. Frekvencija ispitanika sa ili bez hipertenzije u odnosu na ABO

Postojala je statistički značajna razlika između pacijenata kod kojih je razvijeno ABO i kod onih kod kojih nije u odnosu na hipertenziju ($\chi^2 = 22,414$; $df=1$; $p=0,000$).

ABO se javlja statistički značajnije češće kod bolesnika koji imaju hipertenziju kao konkomitantno oboljenje ($\chi^2 = 14,411$; $df=1$; $p=0,000$).

4.4.3. Hemodinamske varijable SAP, DAP i MAP u vremenskim tačkama na prijemu (0 h), nakon 6 časova (6 h) i nakon 24 časa (24 h) kod ispitanika sa hipertenzijom

Prosečne vrednosti pritiska SAP u ispitivanim vremenima 0 h, 6 h i 24 h kod ispitanika sa hipertenzijom u odnosu na ABO su predstavljene u Tabeli 4.20, a raspodela vrednosti na slici 4.14.

Tabela 4.20 Prosečne vrednosti pritiska SAP (mmHg) u 0 h, 6 h i 24 h kod bolesnika sa hipertenzijom u odnosu na ABO

	DA		NE		Značajnost [†]
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
SAP 0 h ^a	125,44	35,220	146,07	31,245	***
SAP 6 h ^b	117,05	23,496	134,92	22,404	***
SAP 24 h ^c	120,41	20,390	136,18	19,616	***
Značajnost [‡]	ns		a/b*		

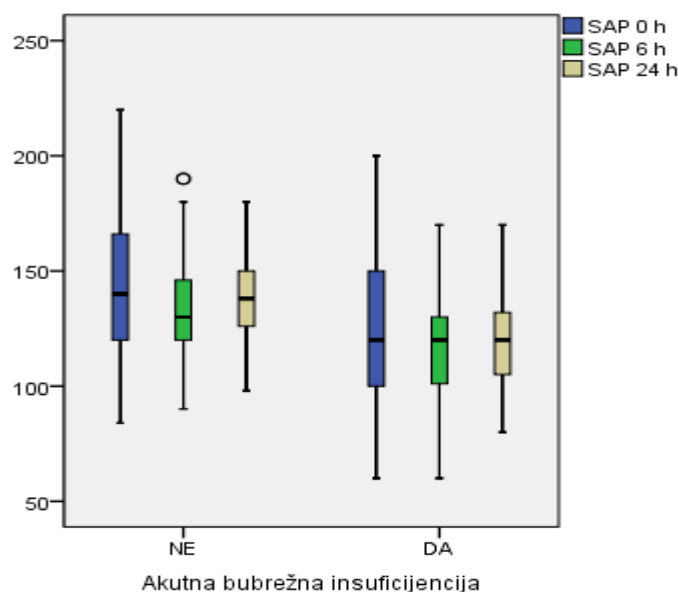
* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; [†] t-test nezavisnih uzoraka; [‡] Jednofaktorska analiza varijanse sa ponovljenim merenjima; DA- bolesnici sa ABO; NE-bolesnici koji nisu razvili ABO

Bolesnici koji su imali hipertenziju i ABO su imali statistički značajno ($p < 0,001$) niže prosečne vrednosti pritiska SAP u svim intervalima od ispitanika sa hipertenzijom koji nisu imali ABO (Tabela 4.20).

Na osnovu rezultata jednofaktorske analize varijanse sa ponovljenim merenjima utvrđeno je da se vrednosti pritiska SAP smanjuju od 0 sati do 6 sati i neznatno se povećava između 6 sati i 24 sata kod bolesnika sa hipertenzijom nezavisno od postojanja ABO, ali je statistički značajno smanjenje bilo jedino od 0 do 6 sati kod bolesnika bez ABO ($p < 0,05$).

Sa slike 4.14 se uočava neznatna pozitivna asimetrija u svim vremenskim intervalima kod ispitanika koji imaju ABO i kod onih koji nisu razvili ABO, što znači da je bilo nešto veći broj bolesnika čije su vrednosti pritiska SAP bile ispod prosečne vrednosti, izuzev vrednosti nakon

24 sata kod pacijenata bez ABO gde je raspodela bila normalna. Vrednosti medijane su veće u svim intervalima kod ispitanika bez ABO.



Slika 4.14. Raspodela vrednosti pritiska SAP u 0h, 6 h i 24 h kod bolesnika koji su imali hipertenziju sa ili bez ABO

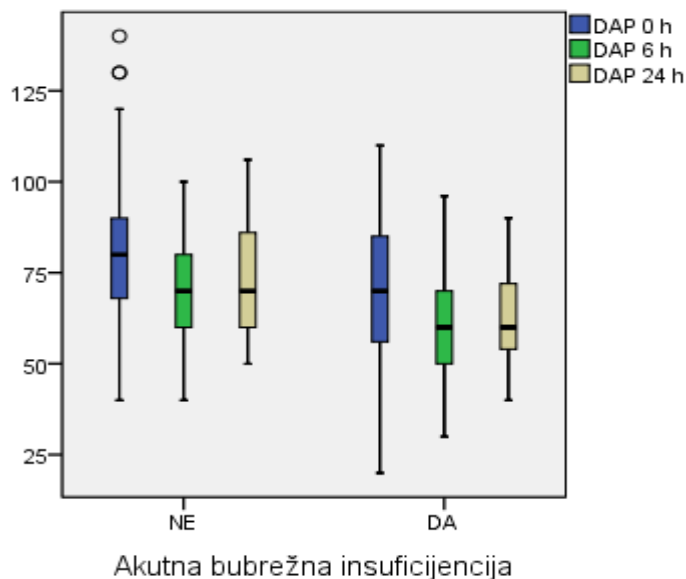
U tabeli 4.21 su predstavljene prosečne vrednosti pritiska DAP u 0 h, 6 h i 24 h kod ispitanika sa hipertenzijom u odnosu na ABO, a raspodela vrednosti na slici 4.9.

Tabela 4.21. Prosečne vrednosti pritiska DAP (mmHg) u 0 h, 6 h i 24 h kod ispitanika sa hipertenzijom u odnosu na ABO

	DA		NE		Značajnost [†]
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
DAP 0 h ^a	69.25	20.438	79.93	22.411	***
DAP 6 h ^b	63.00	14.209	72.49	14.490	***
DAP 24 h ^c	63.31	12.705	72.26	14.708	***
Značajnost [‡]	a/b**; a/c*		a/b,c**		

*p<0,05; ***p<0,001; † t-test nezavisnih uzoraka; ‡ Jednofaktorska analiza varijanse sa ponovljenim merenjima; DA- bolesnici sa ABO; NE-bolesnici koji nisu razvili ABO

Bolesnici sa hipertenzijom koji su imali ABO su imali statistički značajno ($p < 0,001$) niže prosečne vrednosti pritiska DAP od onih koji nisu imali ABO. Prosečne vrednosti pritiska DAP u 0 h su statistički značajno veće od proseka u ostala dva ispitivana vremenska intervala (Tabela 4.11).



Slika 4.15. Raspodela vrednosti pritiska DAP u 0 h, 6 h i 24 h kod bolesnika koji su imali hipertenziju sa ili bez ABO

Medijana pritiska DAP u svim ispitivanim vremenima je većih vrednosti kod ispitanika koji su imali hipertenziju, a nisu imali ABO od onih koji su ga imali. Vrednosti pritiska DAP su bile normalno raspoređene kod svih bolesnika koji su imali hipertenziju bez obzira na ABO (Slika 4.15).

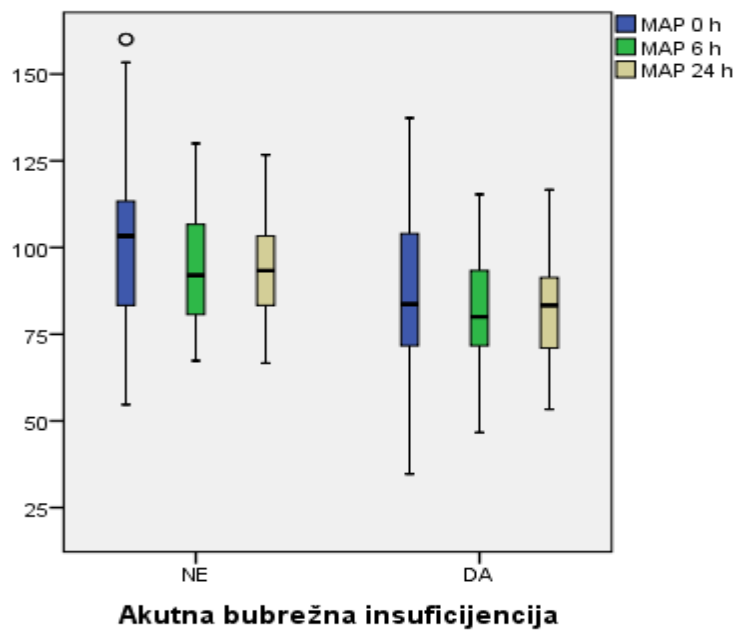
Prosečne vrednosti pritiska MAP u 0 h, 6 h i 24 h kod ispitanika sa hipertenzijom predstavljene su u tabeli 4.22 su statistički značajno veće ($p < 0,001$) kod bolesnika kod kojih se nije razvilo ABO. Vrednosti MAP su se statistički značajno smanjile do 6 h kod svih ispitanika.

Tabela 4.22 Prosečne vrednosti pritiska MAP (mmHg) u 0 h, 6 h i 24 h kod bolesnika sa hipertenzijom u odnosu na ABO

	DA		NE		Značajnost [†]
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
MAP 0 h ^a	87.98	24.530	101.98	23.675	***
MAP 6 h ^b	81.02	15.874	93.30	15.343	***
MAP 24 h ^c	82.34	13.657	93.57	14.577	***
Značajnost [‡]	a/b**		a/b**; a/c*		

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; [†] t-test nezavisnih uzoraka; [‡] Jednofaktorska analiza varijanse sa ponovljenim merenjima; DA- bolesnici sa ABO; NE-bolesnici koji nisu dobili ABO

Raspodela vrednosti pritiska MAP je neznatno pozitivno asimetrična, odnosno u svim vremenskim intervalima je bilo nešto više bolesnika koji su imali niže vrednosti MAP od prosečnih vrednosti. Medijane su bile većih vrednosti kod svih bolesnika koji su imali hipertenziju, a nisu imali ABO, od onih koji su ga imali (Slika 4.16).



Slika 4.16. Raspodela vrednosti pritiska MAP kod bolesnika koji su imali hipertenziju sa ili bez ABO

4.4.4. Hemodinamske varijable SAP, DAP i MAP u vremenskim tačkama na prijemu (0 h), nakon 6 časova (6 h) i nakon 24 časa (24 h) kod svih ispitanika

U tabeli 4.23 su prikazane prosečne vrednosti pritiska SAP, MAP i DAP za sve intervale 0 h, 6 h i 24 h kod svih ispitanika u odnosu na grupu ispitanika koji su dobili ABO i onih koji nisu.

Tabela 4.23. Prosečne vrednosti pritiska SAP, MAP i DAP (mmHg) za sve intervale 0 h, 6 h i 24 h kod svih ispitanika u odnosu na grupu ispitanika koji su dobili ABO i onih koji nisu i razlika između ove dve grupe

	DA		NE		t-test (p)
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
SAP 0 h	122,78	32,998	136,27	28,751	3,295 (0,001)
DAP 0 h	68,08	19,241	76,17	19,736	3,179 (0,002)
MAP 0 h	86,32	23,023	96,21	21,337	3,456 (0,001)
SAP 6 h	114,80	22,890	127,41	21,087	4,448 (0,000)
DAP 6 h	62,27	14,081	69,47	13,144	4,097 (0,000)
MAP 6 h	79,78	15,626	88,79	14,290	4,672 (0,000)
SAP 24 h	119,64	19,810	130,24	18,968	4,220 (0,000)
DAP 24 h	63,73	12,283	69,46	12,705	3,512 (0,001)
MAP 24 h	82,36	13,147	89,72	13,364	4,255 (0,000)

Statistički značajno više vrednosti SAP, DAP i MAP u svim vremenskim intervalima 0 h, 6 h i 24 h su imali ispitanici koji nisu dobili ABO (Tabela 4.23).

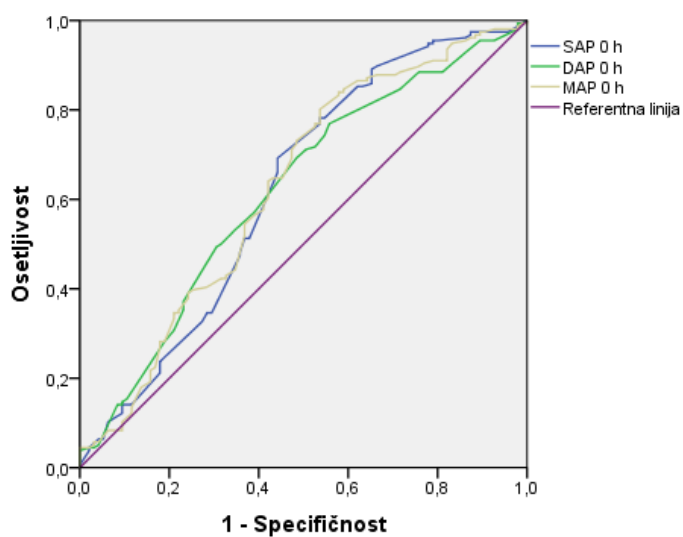
Rezultati ROC analize za vrednosti SAP, DAP i MAP u intervalima 0h, 6 h i 24 h svih ispitanika u odnosu na AKI su predstavljeni u tabeli 4.14, a ROC krive su predstavljene na slikama 4.17-4.19.

Vrednosti SAP, DAP i MAP u intervalima od 0 h, 6 h i 24 h mogu biti loši markeri za diferenciranje ispitanika u odnosu na ABO. Površine ispod krive su veoma ujednačene i kretale su se od 0,617 za DAP 24 h do 0,665 za MAP u 6 h. Analiza ROC krivih pokazala je da je najviši indeks osetljivosti i specifičnosti pritiska SAP u 0 h i 6 h bio za graničnu vrednost od 122 mmHg, a u 24 sata 121 mmHg. Najviši indeks osetljivosti i specifičnosti za DAP se smanjivao od 69 u 0 h do 63 mmHg u 24 h, dok se granična vrednost pritiska MAP od 90 mmHg u 0 h smanjila na 80 u 6 h, ali se povećala granična vrednost na 88 mmHg u 24 h (Tabela 4.24 i slike 4.17-4.19).

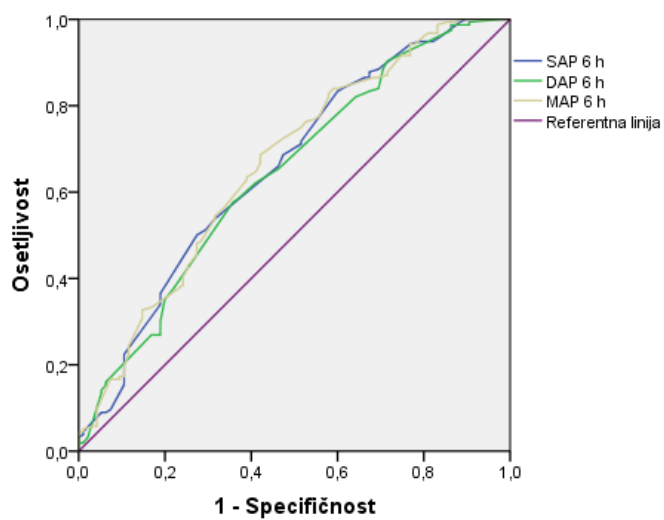
Tabela 4.24 Rezultati ROC analize za vrednosti SAP, DAP i MAP (mmHg) u intervalima 0h, 6 h i 24 h svih ispitanika u odnosu na ABO

	AUC	95% IP	Osetljivost	Specifičnost	Granična vrednost
SAP 0 h	0,623	0,548-0,698	0,692	0,558	122
DAP 0 h	0,620	0,548-0,692	0,692	0,516	69
MAP 0 h	0,628	0,555-0,702	0,641	0,579	90
SAP 6 h	0,657	0,586-0,727	0,538	0,684	122
DAP 6 h	0,643	0,572-0,714	0,577	0,642	64
MAP 6 h	0,665	0,594-0,735	0,686	0,579	80
SAP 24 h	0,654	0,584-0,725	0,635	0,642	121
DAP 24 h	0,617	0,545-0,689	0,571	0,600	63
MAP 24 h	0,645	0,575-0,702	0,564	0,642	88

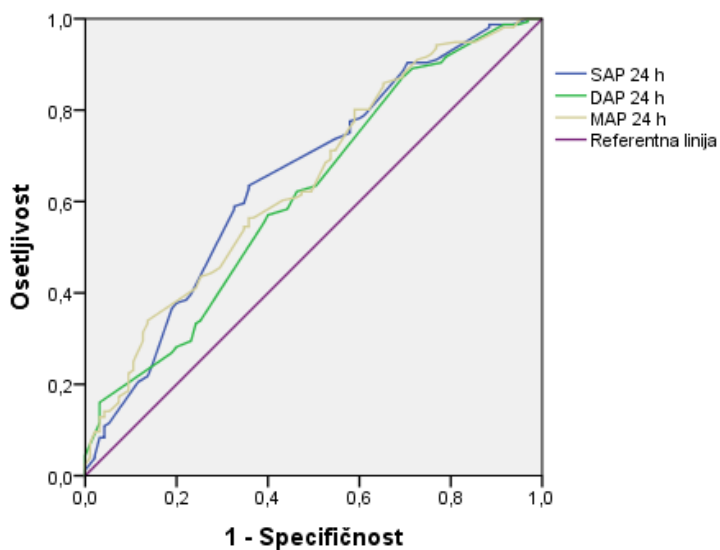
AUC- površina ispod krive; 95% IP- 95% Interval poverenja



Slika 4.17. ROC kriva za korelaciju vrednosti pritiska SAP, DAP i MAP u 0 h, svih ispitanika u odnosu na ABO



Slika 4.18. ROC kriva za korelaciju vrednosti pritiska SAP, DAP i MAP u 6 h, svih ispitanika u odnosu na ABO



Slika 19. ROC kriva za korelaciju vrednosti pritiska SAP, DAP i MAP u 24 h, svih ispitanika u odnosu na ABO

4.4.5. Rezultati ROC analize za hemodinamske varijable arterijskog pritiska u svim vremenskim tačkama za ispitanike sa hipertenzijom i bez hipertenzije

Rezultati ROC analize za vrednosti SAP, DAP i MAP u intervalima 0 h, 6 h i 24 h ispitanika bez hipertenzije u odnosu na ABO su predstavljeni u tabeli 4.15, a sa hipertenzijom u tabeli 4.16. ROC krive za korelaciju vrednosti pritiska SAP, DAP i MAP u 0 h 6 h i 24 h, ispitanika bez hipertenzije i sa hipertenzijom u odnosu na ABO su predstavljene na slikama 4.16-4.18.

Tabela 4.25. Rezultati ROC analize za vrednosti SAP, DAP i MAP (mmHg) u intervalima 0 h, 6 h i 24 h ispitanika bez hipertenzije u odnosu na ABO

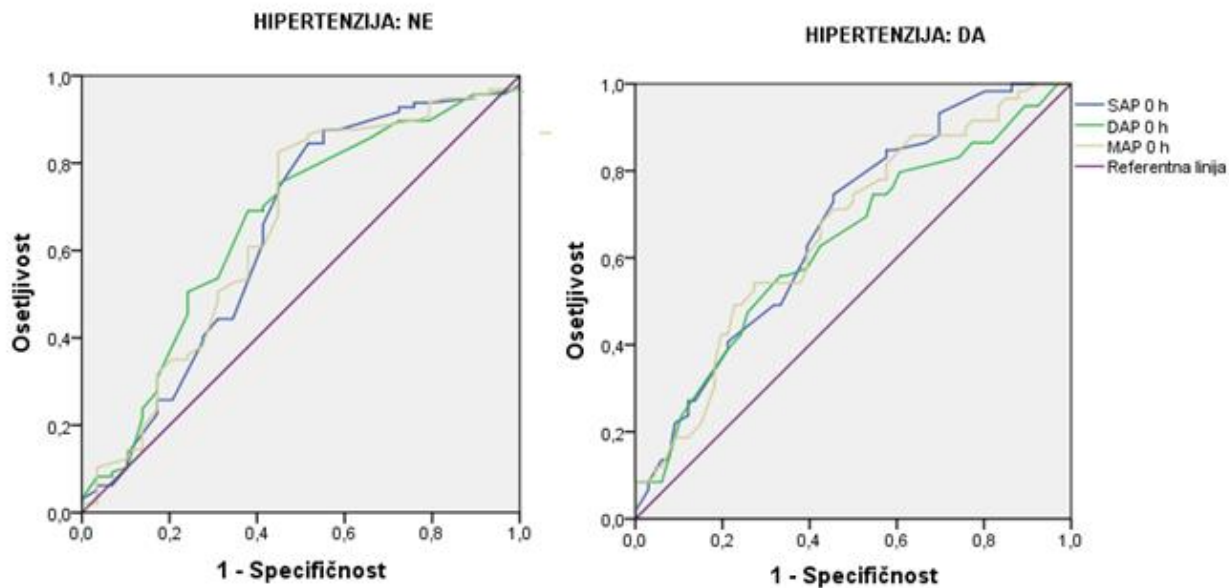
	AUC	95% IP	Osetljivost	Specifičnost	Granična vrednost
SAP 0 h	0,640	0,513-0,767	0,742	0,552	114,000
DAP 0 h	0,660	0,542-0,778	0,691	0,621	69,000
MAP 0 h	0,651	0,527-0,775	0,825	0,552	77,000
SAP 6 h	0,694	0,578-0,810	0,773	0,586	107,000
DAP 6 h	0,660	0,536-0,784	0,588	0,655	65,000
MAP 6 h	0,697	0,577-0,817	0,649	0,690	80,000
SAP 24 h	0,655	0,537-0,773	0,557	0,724	121,000
DAP 24 h	0,586	0,466-0,706	0,536	0,655	69,000
MAP 24 h	0,619	0,502-0,736	0,649	0,517	83,000

AUC- površina ispod krive; 95% IP- 95% Interval poverenja

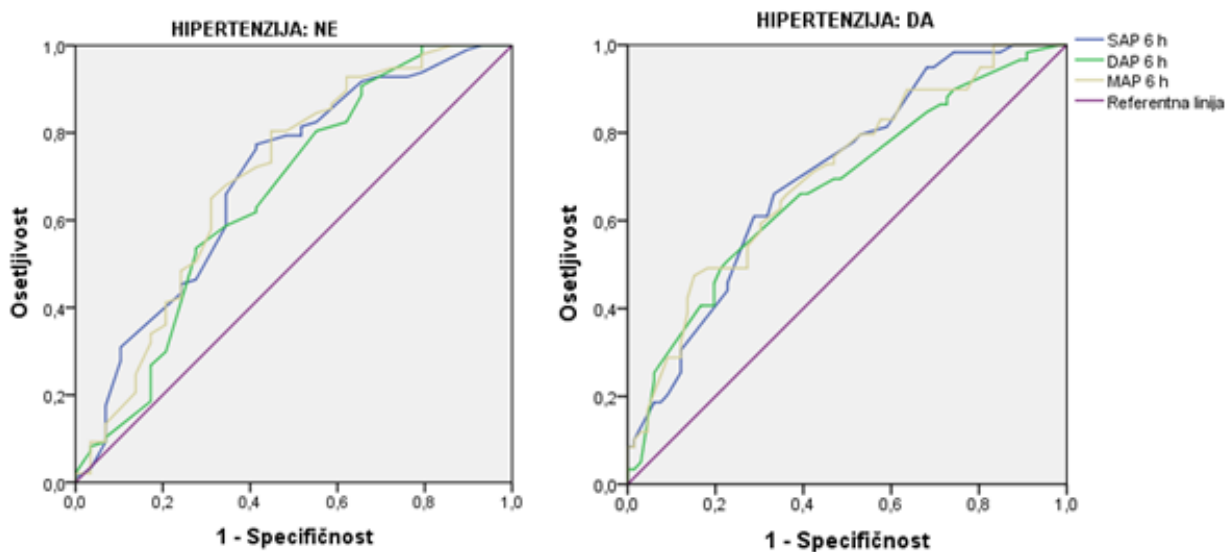
Tabela 4.26. Rezultati ROC analize za vrednosti SAP, DAP i MAP (mmHg) u intervalima 0 h, 6 h i 24 h ispitanika sa hipertenzijom u odnosu na ABO

	AUC	95% IP	Osetljivost	Specifičnost	Granična vrednost
SAP 0 h	0,672	0,579-0,766	0,746	0,545	122,000
DAP 0 h	0,631	0,533-0,729	0,559	0,667	79,000
MAP 0 h	0,661	0,565-0,756	0,678	0,576	91,000
SAP 6 h	0,706	0,616-0,796	0,661	0,667	122,000
DAP 6 h	0,677	0,583-0,771	0,661	0,606	69,000
MAP 6 h	0,705	0,614-0,795	0,661	0,636	84,000
SAP 24 h	0,710	0,620-0,800	0,729	0,636	128,000
DAP 24 h	0,655	0,560-0,750	0,627	0,576	63,000
MAP 24 h	0,703	0,613-0,794	0,695	0,621	88,000

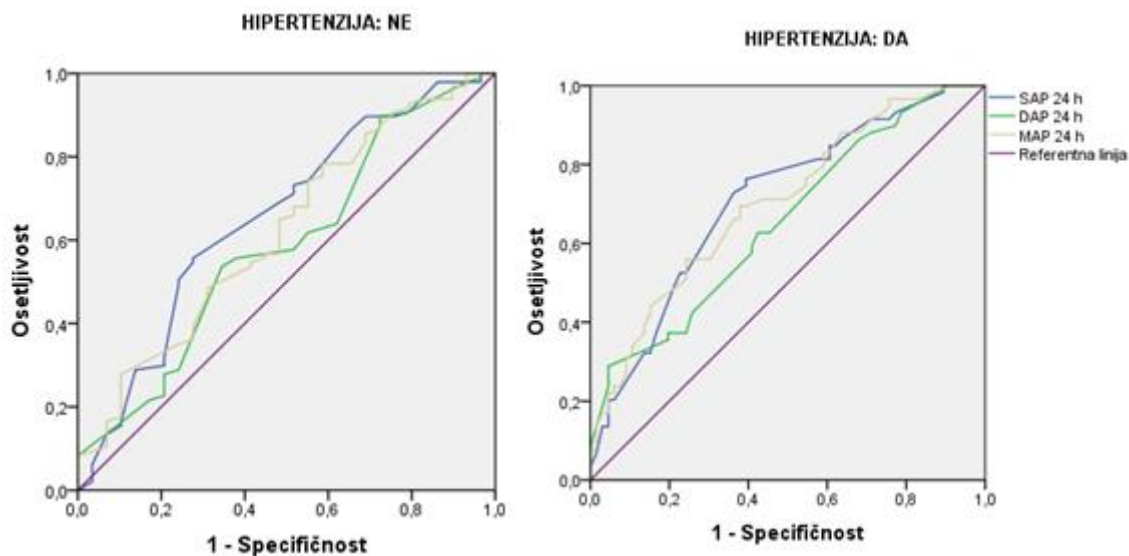
AUC- površina ispod krive; 95% IP- 95% Interval poverenja



Slika 4.20. ROC kriva za korelaciju vrednosti pritiska SAP, DAP i MAP u 0 h ispitanika bez hipertenzije i sa hipertenzijom u odnosu na ABO



Slika 4.21. ROC kriva za korelaciju vrednosti pritiska SAP, DAP i MAP u 6 h ispitanika bez hipertenzije i sa hipertenzijom u odnosu na ABO



Slika 4.22. ROC kriva za korelaciju vrednosti pritiska SAP, DAP i MAP u 24 h ispitanika bez hipertenzije i sa hipertenzijom u odnosu na ABO

Kod ispitanika bez hipertenzije nije bilo značajnog razdvajanja SAP, DAP i MAP u odnosu na ABO u svim ispitivanim vremenskim intervalima. ROC analiza je pokazala da je najbolja granična vrednost pritiska SAP kod ispitanika koji imaju hipertenziju za razgraničenje onih koji su sa ABO i onih koji neće dobiti ABO 122 mmHg u 6 časova i 128 mmHg u 24 časa, gde je prihvatljivo razdvajanje između bolesnika sa ABO i onih bez ABO. Granične vrednosti pritiska DAP ispitanika sa hipertenzijom su slabo razdvajale bolesnike u odnosu na ABO, dok su vrednosti MAP u 6 časova od 84 mmHg i 88 mmHg u 24 časa imala prihvatljivo razdvajanje sa osetljivošću većom od 66% i specifičnosti većom od 62% (Tabele 4.15 i 4.16, slike 4.16-4.18)

4.4.6. Koncentracija uree u krvi na prijemu, nakon 24 časa i nakon 48 časova od prijema

Prosečne vrednosti koncentracije uree na prijemu (0 h), nakon 24 h i nakon 48 h u odnosu na AB su predstavljene na tabeli 4.27.

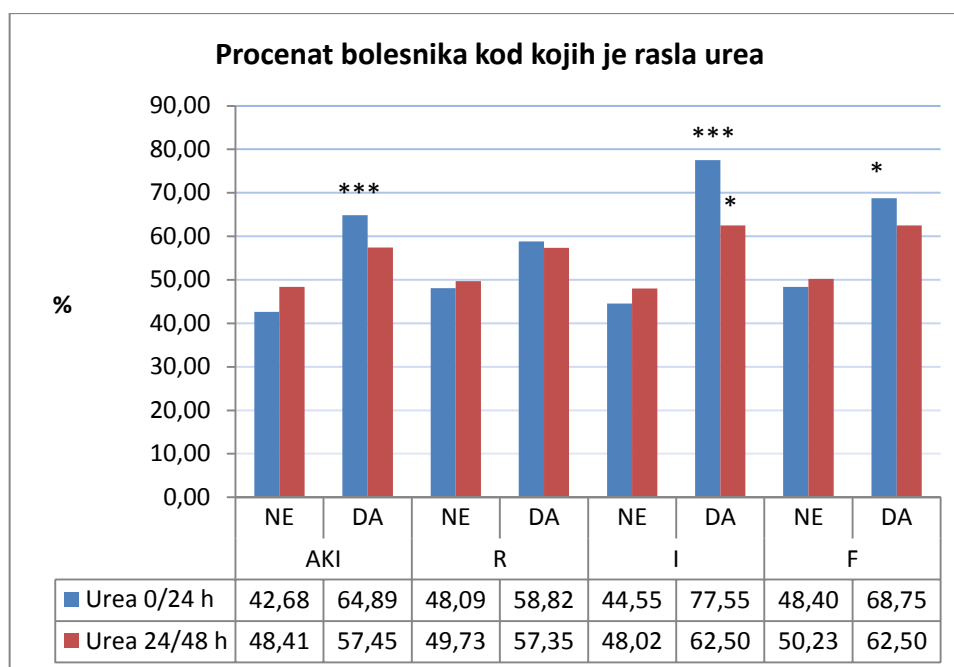
Tabela 4.27. Prosečne vrednosti uree u 0 h nakon 24 h i nakon 48 h u odnosu na ABO

	NE		DA		Značajnost †
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Urea 0 h	6,21	3,268	15,29	7,912	0,000
Urea 24 h	6,00	3,571	14,59	8,284	0,000
Urea 48 h	6,11	3,231	13,57	8,459	0,000

†Man- Vitnijev U test; DA- bolesnici sa ABO; NE-bolesnici koji nisu imali ABO

Statistički značajno ($p < 0,001$) veće vrednosti koncentracije uree 0-48 časova su imali bolesnici sa ABO (Tabela 4.27).

Odnos između koncentracije uree na prijemu i nakon 24 časa je bio manji od 1 kod 128 bolesnika. Kod 61/95 (64,9%) bolesnika kod kojih je došlo do pojave ABO i kod 67/156 (42,7%) kod kojih nije došlo do razvijanja ABO. Odnos uree u drugom danu je bio manji od jedan kod 57,45% ispitanika sa ABO.



Slika 4.23. Procenat bolesnika kod kojih je rasla koncentracija uree od 0 h do 24 h i od 24 h do 48 sati u odnosu na ABO i na njegove kategorije

U tabeli 4.28. prikazan je rizik od nastanka ABO-ukupni i prema kategorijama u odnosu na rast koncentracije uree u krvi

Tabela 4.28. Rizik od nastanka ABO i pojedinačnih kategorija ABO u odnosu na rast koncentracije uree u prvih 24 časa i od 24 do 48 časova

	OR	Relativni rizik	95% Interval poverenja
Urea 0/ 24 h			
ABO	0,420	1,724	1,229-2,419
R _{max}	0,426	2,114	1,044-4,280
I _{max}	0,261	3,363	1,405-8,051
F _{max}	0,426	2,114	1,044-4,280
Urea 24/ 48 h			
ABO	0,673	1,280	0,926-1,768
R _{max}	0,519	1,777	0,895-3,529
I _{max}	0,599	1,582	1,405-8,051
F _{max}	0,606	1,551	0,793-3,036

OR- Unakrsni odnos šansi; ABO; R_{max}, I_{max}, F_{max}-najviša postignuta kategorija ABO

Kod bolesnika kod kojih se povećavala koncentracija uree u krvi u prvom danu hospitalizacije je postojao 1,7 puta veći rizik za pojavu ABO nego kod bolesnika kod kojih se koncentracija uree smanjivala. Kod bolesnika kod kojih je koncentracija uree rasla nakon 24 sata u odnosu na početnu vrednost kategorija R se javljala 2,1 puta češće nego kod bolesnika kod kojih se vrednost uree smanjivala, dok je rizik od kategorije I bio 3,4 puta veći, a rizik od kategorije F 2,1 puta viši u odnosu na bolesnike kod kojih se koncentracija uree u krvi smanjivala u toku prvih 24 časa hospitalizacije. (Tabela 4.28).

Uticaj povećanja koncentracije uree 0-24 i 24-48 časova na pojavu ABO i najviših postignutih klasa ABO predstavljen je u tabeli 4.29.

Tabela 4.29. Uticaj povećanja koncentracije uree 0-24 i 24-48 časova na pojavu ABO u celini i prema kategorijama

	B	Značajnost [†]	OR	95% IP	
				DG	GG
Urea 0/24 h					
ABO	0,859	0,001	2,361	1,393	4,003
R _{max}	-0,043	0,905	0,958	0,473	1,942
I _{max}	1,328	0,006	3,774	1,465	9,722
F _{max}	0,837	0,039	2,310	1,043	5,117
Urea24/48 h					
ABO	0,375	0,162	1,454	0,860	2,459
R _{max}	-0,082	0,820	0,921	0,454	1,868
I _{max}	0,477	0,264	1,612	0,697	3,724
F _{max}	0,475	0,226	1,609	0,745	3,474

[†]Binarna logistička regresija; 95% IP- 95% Interval poverenja; DG- donja granica;

GG- gornja granica; OR- Unakrsni odnos šansi

Rezultati binarne logističke regresije (Tabela 4.29) su pokazali da je rast koncentracije uree od prijema do 24 časa nakon započinjanja hospitalizacije prediktivni faktor za nastanak ABO ($p < 0,001$), za klasu I ABO ($p < 0,01$) i za klasu F ABO ($p < 0,05$). U drugom danu hospitalizacije rast uree nije bio prediktivni faktor za nastanak ABO.

4.4.7. Maksimalna koncentracija laktata u arterijskoj krvi u toku prvih 24 časa lečenja i koncentracija laktata u arterijskoj krvi nakon 24 časa lečenja

Prosečne vrednosti maksimalne koncentracije laktata prvog dana ($\text{laktat}_{\max 24\text{h}}$) i nakon 24 sata u odnosu na pojavu ABO u celini i prema klasama ABO su predstavljene u tabeli 4.30.

Tabela 4.30. Prosečne vrednosti laktata max 24 h i nakon 24 h kod bolesnika sa i bez akutne renalne insuficijencije

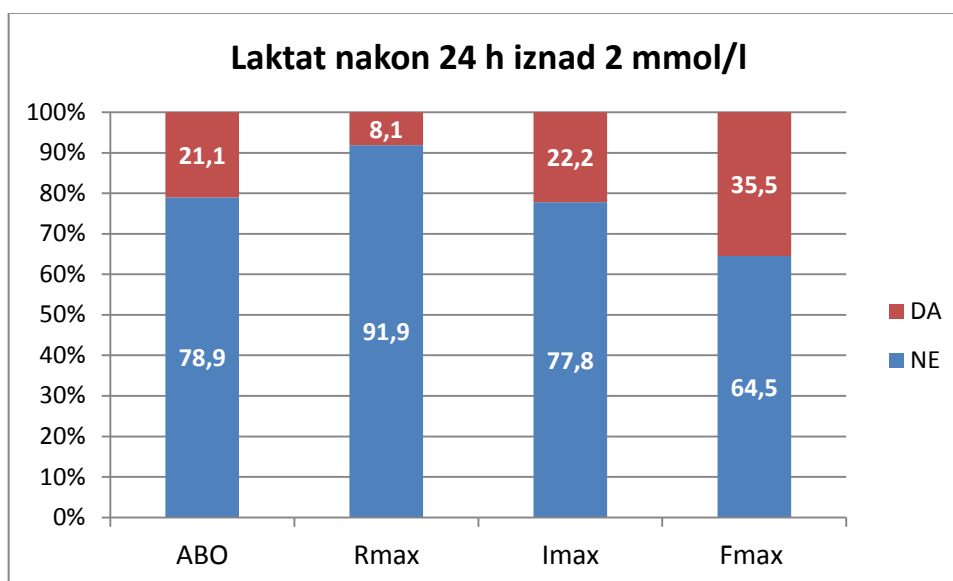
	NE		DA		Značajnost [†]
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Laktat max 24 h[‡]					
ABO***	2,567	1,780	3,806	3,028	0,000
R _{max} ***	2,955	2,342	3,640	2,746	0,343
I _{max} ***	2,936	2,310	3,860	2,077	0,004
F _{max} ***	2,993	2,350	3,434	2,887	0,096
Laktat nakon 24 h					
ABO	1,070	0,456	1,741	1,381	0,000
R _{max}	1,327	0,791	1,303	1,033	0,192
I _{max}	1,263	0,733	1,829	1,230	0,001
F _{max}	1,251	0,773	2,015	1,984	0,001

[†]Man- Vitnijev U test; [‡] Vilkokson test $\text{laktat}_{\max 24\text{ h}}$ u odnosu na laktat nakon 24 h;
*** p<0,001

Visoke vrednosti standardnih devijacija ukazuju na veliku disperziju koncentracija laktata u prvih 24 časa i nakon 24 časa, pa su korišteni neparametrijski testovi za poređenje između vrednosti koncentracije laktata kod ispitanika koji nemaju razvijeno ABO i njegove kategorije u odnosu na koncentracije laktata kod ispitanika koji imaju ABO. Man-Vitnijev U test je pokazao statistički značajno veće vrednosti laktata u prvih 24 časa i nakon 24 časa kod ispitanika koji imaju razvijenu bolest ABO, u celini i prema kategorijama, dok su vrednosti koncentracije laktata kod bolesnika koji su imali klasu F bile statistički značajno veće u drugom danu hospitalizacije. Rezultati Vilkoksonovog testa su potvrdili statistički značajno (p<0,001) veće vrednosti koncentracije laktata u prvih 24 časa u odnosu na koncentracije nakon 24 časa kod svih ispitanika (Tabela 4.30).

4.4.8. Koncentracija laktata u arterijskoj krvi koja se održava iznad 2 mmol/l nakon 24 časa hospitalizacije

Procenat bolesnika sa koncentracijom laktata nakon 24 h iznad 2 mmol/l u odnosu na pojavu ABO i prema klasama ABO predstavljen je na slici 4.24.



Slika 4.24. Procenat bolesnika sa koncentracijom laktata nakon 24 h iznad 2 mmol/l u odnosu na pojavu ABO i prema klasama ABO.

Sa slike 4.24 uočavamo da je nakon 24 h koncentracija laktata iznad 2 mmol/l bila prisutna kod 21,1% bolesnika kod kojih se razvilo ABO. Najviše bolesnika kod kojih je koncentracija laktata viša od 2 mmol/l je bilo kod onih sa klasom F ABO (35,5%), a najmanje takvih bolesnika je bilo kod onih sa razvijenom klasom R (8,1%).

4.4.9. Rezultati ROC analize za maksimalne vrednosti koncentracije laktata u prvih 24 časa i nakon 24 časa u odnosu na ABO

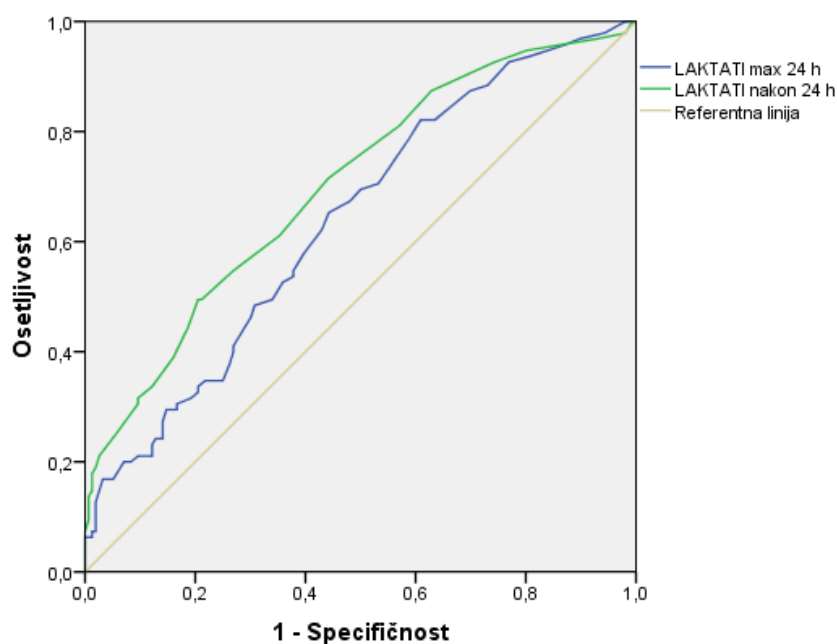
Rezultati ROC analize za vrednosti laktata u prvih 24 časa i nakon 24 časa u odnosu na ABO su predstavljeni u tabeli 4.31.

Tabela 4.31. Rezultati ROC analize za vrednosti laktata u prvih 24 časa i nakon 24 časa u odnosu na ABO

	AUC	95% IP	Osetljivost	Specifičnost	Rez tačka
LAKTATI max 24 h	0,639	0,569-0708	0,653	0,558	2,250
LAKTATI nakon 24 h	0,701	0,635-0,768	0,611	0,647	1,150

AUC- površina ispod krive; 95% IP- 95% Interval poverenja

Na osnovu rezultata ROC analize u tabeli 4.31 i na slici 4.25 uočeno je da koncentracija laktata nakon 24 časa bolje razdvaja bolesnike sa razvijenim ABO od bolesnika koji nemaju ABO (AUC=0,701), nego koncentracije laktata u prvih 24 časa (AUC=0,639). Do 24 časa najveći indeks osetljivosti 65,3% i specifičnosti (55,85) je bio za koncentraciju od 2,250 mmol/l.



Slika 4.25. ROC kriva za korelaciju maksimalne koncentracije laktata u prvih 24 časa lečenja i nakon 24 h sa oboljevanjem od ABO

4.4.10. Acidoza bubrežnog porekla

Acidoza bubrežnog porekla je bila prisutna kod 54/251 (21,5%) bolesnika. Kod bolesnika kod kojih je došlo do razvoja ABO acidoza je bila prisutna kod 54/95 (56,8%), ali razlika nije bila statistički značajna ($\chi^2=1,779$; $df=1$; $p=0,182$) (Slika 4.26). Kod bolesnika kod kojih nije bilo razvijeno ABO acidoza bubrežnog porekla nije bila prisutna ni kod jednog bolesnika i statistički značajno se javljala kod ispitanika koji su razvili ABO ($\chi^2=109,639$; $df=1$; $p=0,000$). Nešto kasnije će biti prikazani rezultati logističke regresije i mogućnost predikcije ABO prema postojanju metaboličke acidoze bubrežnog porekla.



Slika 4.26. Broj ispitanika sa acidozom bubrežnog porekla kod kojih je razvijena akutna renalna insuficijencija (akutno bubrežno oštećenje)

4.4.11. Prosečna zapremina diureze u toku prvih 6 časova po prijemu na odeljenje intenzivnog lečenja

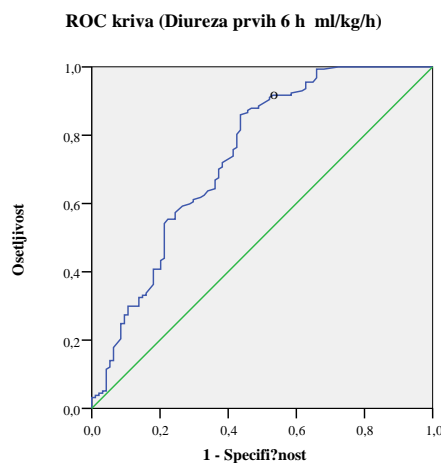
U tabeli 4.32 su predstavljene vrednosti diureze kod bolesnika sa razvijenim ABO i kod bolesnika kod kojih nije došlo do razvoja ABO.

Tabela 4.32. Prosečne vrednosti zapremine diureze prvih 6 časova

ABO	N	Prosek	SD	Medijana (25 percentil; 75percentil)
NE	156	1,539	0,862	1,335 (0,980; 1,858)
DA	95	0,962	0,756	0,820 (0,400; 1,200)
Ukupno	251	1,323	0,868	1,130 (0,800; 1,600)

Man-Vitnijev U test; ($Z = -6,355$; $p = 0,000$)

Sa tabele 4.32 se uočava da su u prvih 6 časova prosečne vrednosti diureze bile $1,323 \pm 0,868$ ml/kg/min, a medijana 1,130 (0,800; 1,600). Kod bolesnika sa ABO vrednosti diureze u prvih 6 h su bile statistički značajno niže u odnosu na bolesnike bez razvijenog ABO ($Z = -6,355$; $p = 0,000$).

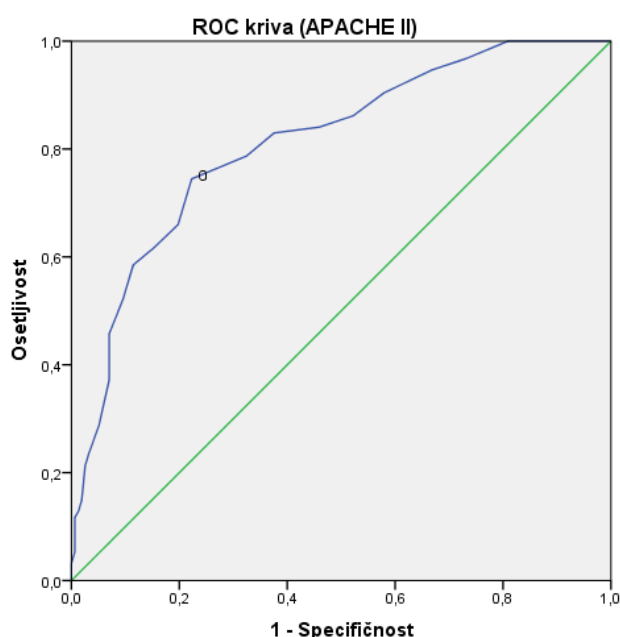


Slika 4.27. ROC kriva za korelaciju prosečne zapremine diureze prvih 6 časova hospitalizacije i boljevanja od ABO.

Prosečna diureza prvih 6 časova po prijemu na odeljenje intenzivnog lečenja može biti prihvatljiv marker za ABO. Površina ispod krive je 0,739 (95% Interval poverenja je 0,672-0,806). Najveći indeks osetljivosti (85,99%) i specifičnosti (56,38%) bio je za 0,875 ml/kg/h (Sika 4.27).

4.4.12. APACHE II skor kao prediktor akutnog bubrežnog oštećenja

Na slici 4.28 prikazana je ROC kriva za vrednosti APACHE II skora i oboljevanja od ABO.

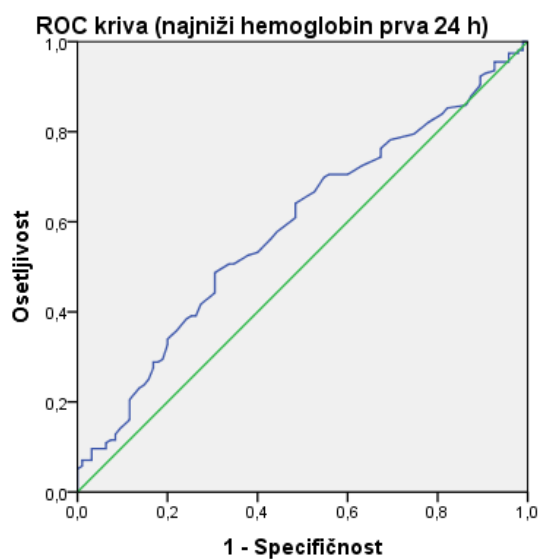


Slika 4.28. ROC kriva za APACHE II skor i oboljevanje od ABO

APACHE II skor može da bude marker za ABO. Površina ispod krive je 0,811 (95% Interval poverenja je 0,756-0,866). Najveći indeks osetljivosti (74,50%) i specifičnosti (77,7%) bio je za 15,50 (Sika 4.28).

4.4.13. Najniža koncentracija hemoglobina u krvi tokom prvih 24 časa hospitalizacije na odeljenju intenzivnog lečenja

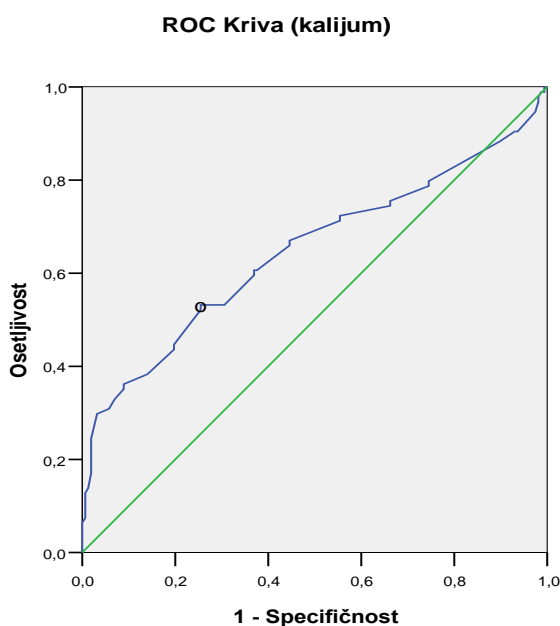
Najniža koncentracija hemoglobina u toku prvih 24 časa lečenja je slab marker za ABO. Površina ispod krive je 0,587 (95% Interval poverenja je 0,516-0,695). Najveći indeks osetljivosti (48,70%) i specifičnosti (69,5%) bio je za 98,50 g/l (Slika 4.29).



Slika 4.29. ROC kriva za najniži hemoglobin prva 24 h i oboljevanja od ABO

4.4.14. Maksimalna koncentracija kalijuma u krvi u prvih 24 časa hospitalizacije kao prediktor nastanka akutnog bubrežnog oštećenja

Maksimalna koncentracija kalijuma kod bolesnika u toku prvih 24 časa lečenja može biti slab marker za ABO. Površina ispod krive je 0,647 (95% Interval poverenja je 0,571-0,722). Najveći indeks osetljivosti (53,19%) i specifičnosti (74,52%) bio je za koncentraciju kalijuma od 4,52 mmol/l (Sika 4.30).



Slika 4.30. ROC kriva za korelaciju koncentracije kalijuma i oboljevanje od ABO

4.4.15. Prognostički model

Model predviđanja ABO urađen je primenom univarijantne logističke regresije i multivarijantne logističke regresije. Kao početni korak napravljena je multivarijantna logistička regresija sa statistički značajnim prediktorima univarijantne logističke regresije. Iz tog modela kriterijumom Wald $< 0,1$ odabrane su varijable za nove korake multiple logističke regresije. Krajnji model sadrži prediktore čija je statistička značajnost $p < 0,05$.

Inicijalno su korišteni sledeći potencijalni prediktori ABO: starost preko 60 godina, hipertenzija (HTA), periferna arterijska okluzivna bolest (PAOB), diabetes mellitus tip 1, diabetes mellitus tip 2, uzimanje ACE inhibitora, beta blokatora, kalcijumskih antagonista, transport iz drugog bolničkog centra/poluintenzivne/druge Klinike, vrednost APACHE II skor, SAP 0h, DAP 0h, MAP 0h, SAP 6h, DAP 6h, MAP 6h SAP 24h, DAP 24h, MAP 24h, prosečna zapreminadiureze prvih 6 h ml/kg/h, primena vazopresora u toku prvih 24 h, odnos koncentracija uree na prijemu i nakon 24 časa: $urea_{0h}/urea_{24h}$, odnos koncentracija uree nakon 24 i 48 časova: $urea_{24h}/urea_{48h}$, maksimalna kalijemija u toku prvih 24 časa lečenja: K^+_{max} , prisutvo acidoze bubrežnog porekla, maksimalna koncentracija laktata u arterijskoj krvi: $laktati_{max\ 24\ h}$, laktati nakon 24 h iznad 2 mmol/l, najniža koncentracija hemoglobina u toku prvih 24 h lečenja, najniži hematokrit (Hct) prvih 24 h.

Navedeni potencijalni prediktori analizirani su univarijantnom logističkom regresijom, a statistički značajni rezultati prikazani su u tabeli 4.33.

Faktori koji nisu imali uticaja na razvoj ABO su diabetes mellitus tip 1, transport iz drugog bolničkog centra/poluintenzivne/druge Klinike, odnos koncentracija uree nakon 24 časa i 48 časova, prisustvo acidoze bubrežnog porekla i najniži hematokrit u toku prvih 24 h.

Od ispitanih potencijalnih prediktora ABO statistički značajan pojedinačni uticaj imaju sledeći faktori: ABO je povezano sa starošću preko 60 godina, prisustvom hipertenzije, konkomitantnih srčanih oboljenja kod bolesnika, prisustvom dijabetes mellitusa tip 2, prisustvom PAOB, prethodnim uzimanjem ACE inhibitora, beta blokatora, Ca^{++} antagonista, primenom vazopresora prvih 24 h, povećanim vrednostima APACHE II skora, višom kalijemijom, višom koncentracijom laktata u arterijskoj krvi, postojanjem hipotenzije, sniženom prosečnom diurezom u prvih 6 h, nižom koncentracijom hemoglobina prvih 24 h i rastom uree (Tabela 4.33).

Tabela 4.33. Rezultati univarijantne logističke regresije statistički značajnih ($p < 0,05$) individualnih čimilaca rizika za ABO

	Beta	Wald	p	OR	95% IP	
					DG	GG
Starost preko 60 godina	1,373	24,824	0,000	3,945	2,299	6,770
HTA	1,287	21,570	0,000	3,624	2,105	6,239
PAOB	1,516	6,237	0,013	4,554	1,386	14,963
diabetes mellitus tip 2	1,904	13,020	0,000	6,712	2,386	18,878
ACE inhibitori	0,963	10,550	0,001	2,618	1,465	4,680
beta blokatori	0,739	4,677	0,031	2,093	1,072	4,088
Ca antagonisti	1,585	8,491	0,004	4,879	1,680	14,168
APACHE II	0,201	51,943	0,000	1,223	1,158	1,291
SAP 0h	-0,015	11,246	0,001	0,985	0,976	0,994
DAP 0h	-0,022	9,558	0,002	0,978	0,965	0,992
MAP 0 h	-0,021	11,303	0,001	0,979	0,967	0,991
SAP 6 h	-0,028	17,956	0,000	0,972	0,960	0,985
DAP 6 h	-0,041	19,290	0,000	0,960	0,941	0,980
MAP 6 h	-0,043	15,220	0,000	0,958	0,940	0,977
SAP 24 h	-0,029	16,031	0,000	0,971	0,957	0,985
DAP 24 h	-0,038	11,564	0,001	0,963	0,942	0,984
MAP 24 h	-0,043	16,242	0,000	0,958	0,938	0,978
diureza prvih 6 h	-1,208	23,062	0,000	0,299	0,182	0,489
primena vazopresora prvih 24 h	2,120	38,598	0,000	8,331	4,268	16,260
urea 0/ urea 24 h	-1,826	11,373	0,001	0,161	0,057	0,452
K^+_{max}	1,082	20,157	0,000	2,951	1,840	4,734
laktati $_{max 24 h}$	0,222	12,801	0,000	1,249	1,106	1,410
laktati nakon 24 h iznad 2 mmol/l	2,323	16,851	0,000	10,203	3,366	30,926
najniži Hb prvih 24 h	-0,015	4,870	0,027	0,985	0,971	0,998

p- značajnost; OR- unakrsni odnos (eng. Odds Ratio); 95% IP- 95% interval poverenja;

DG- donja granica; GG- gornja granica

Rezultati multivarijantne logističke regresije činitelja rizika dobijenih univarijantnom logističkom regresijom za akutnu renalnu insuficijenciju su predstavljeni u tabeli 4.34.

Tabela 4.34. Rezultati multivarijantne logističke regresije činitelja rizika za ABO

	Beta	Wald	p	OR	95% IP	
					DG	GG
Starost preko 60 godina	1,140	3,563	0,059	3,128	0,957	10,221
HTA	-0,017	0,001	0,981	0,983	0,240	4,029
PAOB	1,109	1,376	0,241	3,033	0,475	19,351
diabetes mellitus tip 2	1,740	4,303	0,038	5,697	1,101	29,484
ACE inhibitori	0,213	0,124	0,725	1,237	0,378	4,051
beta blokatori	-0,262	0,176	0,674	1,237	0,227	2,612
Ca antagonisti	0,773	0,826	0,363	2,166	0,409	11,470
APACHE II	0,116	7,499	0,006	1,123	1,034	1,221
SAP 0 h	0,000	0,001	0,974	1,000	0,970	1,030
DAP 0 h	-0,022	0,947	0,331	0,979	0,937	1,022
MAP 0 h	1,687	1,718	0,190	5,402	0,434	67,283
SAP 6 h	-0,027	1,114	0,291	0,974	0,927	1,023
DAP 6 h	-0,196	0,053	0,819	0,822	0,154	4,385
MAP 6 h	0,062	1,802	0,180	1,064	0,972	1,166
SAP 24 h	-0,008	0,152	0,696	0,992	0,952	1,033
DAP 24 h	-0,026	0,696	0,404	0,974	0,917	1,036
MAP 24 h	2,283	1,450	0,228	9,805	0,239	402,644
diureza prvi h 6 h	-1,208	12,516	0,000	0,299	0,153	0,583
primena vazopresora prvih 24 h	0,645	1,128	0,288	1,905	0,580	6,259
urea 0/ urea 24 h	-0,278	0,049	0,825	0,757	0,064	8,901
K+max	0,998	6,924	0,009	2,713	1,290	5,707
laktati max 24 h	0,098	0,679	0,410	1,103	0,873	1,395
laktati nakon 24 h iznad 2 mmol/l	0,565	1,702	0,192	1,760	0,753	4,117
najniži Hb prvih 24 h	0,004	0,043	0,714	1,004	0,982	1,027

p- značajnost; OR- unakrsni odnos (eng. Odds Ratio); 95% IP- 95% interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica; vrednosti za koje je logistički koeficijent Wald > 1 su boldovane

Od 24 uključene varijable u multivarijantni model, vrednost logističkog koeficijenta je bio veći od 1 kod 12 varijabli (Tabela 4.34). Ove varijable su u novom modelu predstavljene u tabeli 4.35.

Tabela 4.35. Rezultati multivarijantne logističke regresije 12 činilaca rizika za ABO

	Beta	Wald	p	OR	95% IP	
					DG	GG
Starost preko 60 godina	1,151	7,458	0,006	3,161	1,384	7,221
PAOB	0,824	0,930	0,335	2,279	0,427	12,160
diabetes mellitus tip 2	1,647	4,444	0,035	5,190	1,123	23,991
APACHE II	0,107	7,887	0,005	1,113	1,033	1,199
MAP 0 h	1,491	1,992	0,158	4,441	0,560	35,193
SAP 6 h	-0,022	1,074	0,300	0,979	0,940	1,019
MAP 6 h	0,013	0,193	0,660	1,013	0,955	1,076
MAP 24 h	-0,077	0,033	0,856	0,925	0,400	2,140
diureza prvi h 6 h	-1,148	13,142	0,000	0,317	0,171	0,590
primena vazopresora prvih 24 h	0,554	1,122	0,289	1,740	0,625	4,847
K+max	0,935	7,093	0,008	2,547	1,280	5,068
laktati nakon 24 h iznad 2 mmol/l	0,763	4,231	0,040	2,145	1,037	4,438

p- značajnost; OR- unakrsni odnos (eng. Odds Ratio); 95% IP- 95% interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica; vrednosti za koje je logistički koeficijent Wald > 1,000 su boldovane

Od 12 izdvojenih varijabli (Tabela 4.35) koje bi mogle biti prediktori ABO u novom koraku multiple logističke regresivne analize izdvojeno je 9 varijabli koje su ubačene u novi model i predstavljene u tabeli 4.36.

Tabela 4.36. Rezultati multivarijantne logističke regresije 9 činilaca rizika za ABO

	Beta	Wald	p	OR	95% IP	
					DG	GG
Starost preko 60 godina	1,261	10,016	0,002	3,529	1,616	7,706
diabetes mellitus tip 2	1,345	3,519	0,061	3,838	0,942	15,643
APACHE II	0,118	10,588	0,001	1,126	1,048	1,209
MAP 0 h	-0,016	3,752	0,053	0,984	0,968	1,000
SAP 6 h	-0,017	3,341	0,068	0,983	0,965	1,001
diureza prvi h 6 h	-1,149	15,271	0,000	0,317	0,178	0,564
primena vazopresora prvih 24 h	0,913	4,016	0,045	2,491	1,020	6,080
K+max	0,997	8,902	0,003	2,710	1,408	5,218
laktati nakon 24 h iznad 2 mmol/l	1,613	4,872	0,027	5,016	1,198	21,004

p- značajnost; OR- unakrsni odnos (eng. Odds Ratio); 95% IP- 95% interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica; vrednosti za koje je logistički koeficijent Wald > 1,000 su boldovane

S obzirom na to da je je logistički koeficijent veći od 1 za sve faktore iz tabele 4.36 izdvojićemo one kojima je statistička značajnost $p < 0,05$. Novi model sa 6 izdvojenih faktora je predstavljen u tabeli 4.37.

Tabela 4.37. Konačni model multivarijacione logističke analize prediktora ABO (N = 251)

	Beta	Wald	p	OR	95,0% IP	
					DG	GG
Starost preko 60 godina	1,067	8,445	0,004	2,908	1,416	5,974
APACHE II	0,114	11,339	0,001	1,120	1,049	1,197
diureza prvih 6 h	-1,093	14,962	0,000	0,335	0,193	0,583
primena vazopresora	1,191	7,301	0,007	3,291	1,387	7,809
K+ max	1,064	10,595	0,001	2,899	1,527	5,504
laktati nakon 24 h > 2 mmol/l	1,491	4,380	0,036	4,443	1,099	17,955

p- značajnost; OR- unakrsni odnos (eng. Odds Ratio); 95% IP- 95% interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica

Višestruka logistička regresija sumirana u Tabeli 4.37 je pokazala da su starost preko 60 godina, viša vrednost APACHE II skora, primena vazopresora, niža prosečna diureza prvih 6 časova hospitalizacije, više vrednosti kalijemije i koncentracija laktata u arterijskoj krvi nakon 24 sata iznad 2 mmol/l bili značajni ($p < 0,05$) kumulativno. Najjači uticaj na pojavu ABO ima prosečna diureza u prvih 6 sati, vrednost APACHE II skor i viša vrednost kalijemije.

Prognoza razvoja ABO data u tabeli 4.38 ukazuje da je predviđanje tačno kod 66 (70,21) od 94 bolesnika sa razvijenim ABO i kod 137 (88,39) od 155 koji nisu imali razvijenu bolest. Ovaj model za predviđanje ABO ima osetljivost od 0,79 i specifičnost od 0,83, negativnu prediktivnu vrednost od 0,88 i pozitivnu prediktivnu vrednost od 0,70. Kod dva bolesnika ABO se nije mogla predvideti.

Tabela 4.38. Prognoza razvoja ABO

		Predviđeno ABO		
		DA	NE	Ukupno
Stvarno ABO	DA	66 (70,21)	28 (29,79)	94 (37,75)
	NE	18 (11,61)	137 (88,39)	155 (62,25)
	Ukupno	84 (33,73)	165 (66,27)	249 (100)

4.4.16. Skor za procenu rizika od nastanka ABO

Kada smo u model za predviđanje ABO uključili granične tačke koje smo dobili u ROC analizi dobili smo prognozu za sve bolesnike i tačno predviđanje kod 71(75,54%) od 94 bolesnika sa razvijenim ABO i kod 139 (88,54%) od 157 koji nisu imali razvijeno ABO. Ovaj model za predviđanje ABO ima osetljivost od 0,86 i specifičnost od 0,89, negativnu prediktivnu vrednost od 0,86 i pozitivnu prediktivnu vrednost od 0,80 (Tabela 40).

Tabela 4.39. Prognoza razvoja ABO

		Predviđeno ABO		
		DA	NE	Ukupno
Stvarno ABO	DA	71 (75,54)	23 (24,47)	94 (37,45)
	NE	18 (11,46)	139 (88,54)	157 (62,55)
	Ukupno	89 (35,46)	162 (64,54)	251 (100)

Multivarijantna logistička regresija za prediktore ABO sa rez. tačkama (iz ROC analize) i izračunatim bodovima skora je predstavljena u tabeli 4.40.

Tabela 4.40 Multivarijantna logistička regresija za prediktore ABO sa pridruženim bodovima

Faktori rizika	Beta	p	OR	95,0% IP za OR	Bodovi
Starost \geq 53 godina	1,403	0,001	0,246	0,107-0,564	2
APACHE II \geq 16	1,466	0,000	0,231	0,106-0,505	2
diureza prvih 6 h $<$ 0,875 ml/kg/h	1,908	0,000	6,740	3,023-15,032	3
primena vazopresora (DA)	1,183	0,010	0,306	0,125-0,751	2
Kalijemija \geq 4,515 mmol/l	1,249	0,001	0,287	0,133-0,617	2
laktati iznad 2 mmol/l	2,323	0,002	0,098	0,023-0,411	4

Starost preko 53 godine, APACHE II \geq 16, primena vazopresora i koncentracija kalijuma \geq 4,515 mmol/l donosi 2 boda, diureza prvih 6 h $<$ 0,875 donosi 3 boda, a koncentracija laktata iznad 2 mmol/l je vrednosti 4 boda (Tabela 4.40).

Bodovanje-skoring za predikciju akutnog bubrežnog oštećenja je predstavljen u tabeli 4.41.

Tabela 4.41. Stratifikacija rizika za nastanak ABO

Zbir bodova	ABO/Ukupan broj bolesnika (n)	ABO procenat (%)
< 4	10/69	14,49
4-7	44/131	33,59
8-11	31/42	73,81
12-15	9/9	100,00

Zbir bodova je bio u intervalu od 0 do 15. Sa zbirom bodova nula je bilo 9 ispitanika i nijedan od njih nije razvio ABO. Do 4 boda imali su 14,49 % bolesnika koji su imali ABO, a od 4-7 bodova su imali 131 bolesnik, od kojih je ABO bilo razvijeno kod 44 ispitanika (33,59%). Skoro 75 % bolesnika sa skorom između 8 i 11 su imali razvijeno ABO dok su svi bolesnici sa skorom preko 12 bodova imali razvijeno ABO (Tabela 4.41).

U tabeli 4.40. prikazan je predlog modela za prognoziranje nastanka ABO kod bolesnika (za sve klase) kojem predstoji potvrda u budućim istraživanjima.

5. DISKUSIJA

5.1. UZORAK ISPITANIKA-KOHORTE KOJI SU LEČENI NAJKRAĆE 48 ČASOVA TOKOM 2011.GODINE NA ODELJENJU REANIMACIJE URGENTNOG CENTRA KLINIČKOG CENTRA VOJVODINE

5.1.1.Incidenca akutnog bubrežnog oštećenja

Prema raspoloživim literaturnim podacima, istraživanje izvršeno na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine je među prvim studijama koje se bave problemom akutne renalne insuficijencije, odnosno akutnog bubrežnog oštećenja u Srbiji. Uzorak ispitanika koji su lečeni tokom 2011.godine na ovom odeljenju činilo je 194 bolesnika koji su uključeni u studiju prema kriterijumima za uključivanje, neuključivanje i isključivanje iz ispitivanja. Muškarci predominiraju i čine 68 % uzorka, što je nešto više u odnosu na istraživanja u Evropi i Africi gde muškarci čine oko 60 % bolesnika lečenih na odeljenjima intenzivnog lečenja.⁵ Učestalost ABO u uzorku ispitanika je bila 32 %, što je saglasno sa studijom *Barrantesa* i saradnika iz 2008. godine u kojoj je incidenca ABO bila 31,5 %, ali i saglasno sa studijom *Yinga* i saradnika iz 2013. godine koji pominju incidencu ABO od 31,6 %.^{206,207} *Ruiz* i saradnici u svom istraživanju u Kolumbiji prijavljuju incidencu ABO od 39,8 %, što može da se upoređi sa našim rezultatima. U ovoj studiji se koriste AKIN kriterijumi, koji su uporedivi i saglasni sa RIFLE kriterijumima, ali izgleda imaju nešto veću senzitivnost u ranoj dijagnostici ABO što može da objasni nešto veću učestalost ABO kada se ovi kriterijumi koriste za postavljanje dijagnoze ABO.²⁰⁸ Egipatska studija koja se bavi epidemiološkim karakteristikama ABO spominje incidencu ABO od 35,7 %, što je, opet, slično našim rezultatima.²⁰⁹ Istraživanje iz Finske potvrđuje učestalost ABO od 39,3 %.²¹⁰ Saglasnost sa navedenim istraživanjima sugeriše validnost naših kriterijuma za uključivanje, neuključivanje i isključivanje iz studije. Sa druge strane italijanski autori su publikovali rad u kojem opisuju epidemiološke karakteristike ABO u italijanskim jedinicama intenzivnog lečenja i koje govore u prilog da je ABO češća i da je prisutna kod 42,7 % bolesnika prvog dana prijema na odeljenje intenzivnog lečenja, a da se tokom celog perioda lečenja javlja kod bezmalo dve trećine svih bolesnika.²¹¹ Takođe, belgijsko istraživanje je dobilo identičnu učestalost ABO-67 %.²¹² U našem istraživanju, ABO je prisutno na prijemu ili se javlja u prvih 24 časa hospitalizacije kod 25,25 % ispitanika.

Razlozi ovih znatnih razlika u učestalosti ABO između italijanske i drugih, uključujući i našu, nisu sasvim jasni. Pojašnjenje ovih razlika bi moralo da uključiti objašnjenje o tome koji su kriterijumi za prijem u različite jedinice intenzivnog lečenja, što može da varira u zavisnosti od kapaciteta jedinica intenzivnog lečenja i mogućnosti prijema bolesnika.

5.1.2. Struktura ispitanika prema polu i životnom dobu

Ukoliko pogledamo prosečnu starost ispitanika u uzorku prema polu, vidimo da je prosečna starost muškaraca 51,70 godina (SD 18,544), a žena 58,47 godina (SD 17,234); žene su statistički značajno starije od muškaraca (Tabela 4.1). Uopšte, naš uzorak odražava stanje u populaciji Vojvodine, u kojoj je prema podacima iz 2009. godine najviše muškog stanovništva bilo u kategoriji od 50-54 godine, a žena u kategoriji od 55-59 godina.²¹³ Opet, starosna struktura našeg uzorka koja je kongruentna sa polnom strukturom stanovništva Vojvodine iz 2009.godine, može da sugeriše da je naš uzorak validan. Što se tiče starosti ispitanika u našem uzorku iz 2011. godine, prosečna starost je iznosila 53,86 godina (SD 18,366 godina) što je slično sa istraživanjem Ruiza i saradnika.²⁰⁸ U brojnim istraživanjima, u uzorku, odnosno kohorti bolesnika većinu su uvek činili muškarci, čineći između 53-60 % bolesnika, dok naš uzorak sadrži 68 % muškaraca.^{206,208,209}

Što se tiče prosečne starosti ispitanika sa ABO, naše ispitivanje je u saglasnosti sa drugim studijama; prosečna starost bolesnika sa ABO je 63,56 godine (SD 15,277 god), dok su bolesnici bez ABO bili statistički značajno mlađi ($p < 0,001$); njihova prosečna starost iznosila je 49,08 godina (SD 17,916 god)-Tabela 4.3. U studiji *Ruiza* i saradnika prosečna starost bolesnika koji nisu ispoljili ABO iznosila je 49,5 godina (SD 18,9 god), dok su bolesnici sa kategorijama ABO 1, 2 i 3 prema AKIN kriterijumima imali prosečno 55,7 godina, 59,7 i 60,6 godina respektivno, dok je u Finskoj prosečna starost za sve kategorije AKIN kriterijuma praktično identična i iznosi 66 godina.^{208,210} Finci su narod sa prosečnom starošću populacije od 42,24 godine (Srbija 38,38 godina) i očekivanom dužinom života od 78 godina za muškarce i 84 godine za žene (očekivana starost za muškarce 72 godine, žene 77 godina).^{214,215}

5.1.3. APACHE II skor (*Acute Physiology and chronic health evaluation*-procena akutnog stanja i prisutnih hroničnih oboljenja)

APACHE skor se izračunava nakon 24 časa hospitalizacije kod bolesnika na odeljenju intenzivnog lečenja.^{201,216} U okviru APACHE II skora, jedan od parametara koji se unosi je vrednost kreatinina. Vrednosti kreatinina se boduju na sledeći način.²¹⁷

Ukoliko <u>ne postoji</u> akutna bubrežna insuficijencija:	
• Do 54 $\mu\text{mol/l}$	2
• 54-129 $\mu\text{mol/l}$	0
• 130-169 $\mu\text{mol/l}$	2
• 170-304 $\mu\text{mol/l}$	3
• Jednako ili više od 305 $\mu\text{mol/l}$	4
Ukoliko je <u>prisutna</u> akutna bubrežna insuficijencija:	
• Do 54 $\mu\text{mol/l}$	4
• 54-129 $\mu\text{mol/l}$	0
• 130-169 $\mu\text{mol/l}$	4
• 170-304 $\mu\text{mol/l}$	6
• Jednako ili više od 305 $\mu\text{mol/l}$	8

Tabela 5.1. Udeo visine serumske koncentracije kreatinina prilikom bodovanja u APACHE II skoring sistemu

Dakle, postojanje ABI kod bolesnika značajno povećava vrednost APACHE II skora, odnosno prognozira lošije preživljavanje.

Značajno je ponovo napomenuti da i mala povišenja kreatinina ukazuju na veći mortalitet kao što je dokazao Chertow i saradnici.³⁸ Možda je ograničenje korišćenja vrednosti kreatinina u tome što sama vrednost kreatinina ne ukazuje na to koliko je stvarno smanjenje JGF kod kritično obolelog. Uzmimo primer bolesnika, muškarca koji je star 30 godina, ima telesnu masu od 100 kg i vrednost kreatinina od 145 $\mu\text{mol/l}$ i muškarca starosti 75 godina koji ima telesnu masu 70 kg i istu vrednost kreatinina 145 $\mu\text{mol/l}$. U prvom slučaju, povišenje kreatinina od 145 $\mu\text{mol/l}$ kod muskuloznog bolesnika nema isti značaj kao povišenje kreatinina kod starijeg bolesnika kod koga ovo povišenje kreatinina znači i veće smanjenje JGF i značajniji stepen ABO.

U našem istraživanju, na uzorku iz 2011.godine, postoji statistički značajna razlika u APACHE II skoru između bolesnika koji su razvili ABO i onih koji nisu ispoljili ABO. (Tabela 4.7.

APACHE II skor 18,89 (SD 6,116) bolesnici koji imaju ABO i 11,84 (SD 5,516) bolesnici koji nisu imali ABO). Naime, više vrednosti bodovnih sistema koji opisuju težinu stanja kritično obolelih imaju prediktivnu vrednost za nastanak ABO.¹⁹⁹ *Barrantes* i saradnici su dobili prosečnu vrednost APACHE II skora za bolesnike sa ABO od 18,7 i za bolesnike bez ABO od 13,3, što ukazuje na statistički značajnu višu vrednost APACHE II skora za bolesnike sa ABO.²⁰⁶ Osim APACHE II skora, i drugi bodovni sistemi koji procenjuju težinu stanja kritično obolelog (npr. *SOFA-Sequential Organ Failure Assessment*) imaju prediktivnu vrednost za nastanak ABO.²¹⁰ Vrednosti kreatinina koje se koriste za postavljanje dijagnoze ABO se upotrebljavaju za izračunavanje APACHE II skora.²¹⁷ Takođe je značajno reći da u okviru APACHE II skora postoje varijable koje mogu da objasne nastanak ABO kod bolesnika; npr vrednost srednjeg arterijskog pritiska (MAP). Vrlo niske vrednosti MAP mogu da ukazuju na značajnu ishemiju bubrega te da indirektno prognoziraju nastanak ABO kod kritično obolelog. Takođe, niske vrednosti pH (jedna od varijabli u APACHE II scoring sistemu) kod bolesnika u toku prvih 24 časa hospitalizacije mogu da ukazuju na razvijanje acidoze bubrežnog porekla i prognoziraju nastanak ABO kod bolesnika. Godine starosti takođe donose određeni broj bodova u APACHE II skoru i to na sledeći način:²¹⁷

• Do 44 godine starosti.....0 bodova
• 45-54 godine starosti.....2 boda
• 55-64 godine starosti.....3 boda
• 65-74 godine starosti.....5 bodova
• 75 i više godina starosti....6 bodova

Tabela 5.2. Udeo starosti prilikom bodovanja u APACHE II sistemu

ABO se češće javlja kod starijih osoba zbog fizioloških promena koje se dešavaju u bubrezima koji „stare“. U celini uzev, visoke vrednosti APACHE II skora mogu da sugerišu da će se kod bolesnika javiti ABO.

5.1.4. Učestalost sepse kao etiološkog faktora akutnog bubrežnog oštećenja

Sepsu na prijemu je imalo 54 % ispitanika iz našeg uzorka, a od bolesnika koji su razvili neki od stepena ABO, kao etiološki faktor ABO smatrala se sepsa u čak 61,9 % slučajeva (Tabela...). Prema literaturnim podacima, sepsa kao etiološki faktor ABO se javlja u oko 30-55 % slučajeva.^{13,218,219} Ukoliko posmatramo grupu bolesnika sa sistemskom infekcijom, kod teške sepse ABO se javlja u oko 23 %, dok je incidenca ABO kod septičnog šoka oko 50 %.²²⁰ Sepsa kao etiološki faktor u našem uzorku javlja se u skoro 62 % slučajeva ABO što je značajnije više u odnosu na literaturne podatke. Pravog objašnjenja za to nema. Na Odeljenje intenzivnog lečenja Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine primaju se bolesnici sa prijemnog odeljenja Urgentnog centra, sa drugih klinika i odeljenja Kliničkog centra Vojvodine. Veća učestalost sepse kao etiološkog faktora ABO bi mogla da se objasni kasnijim započinjanjem terapije kod infekcija, te se možda češće javljaju teži oblici sepse i septični šok u toku kojih je učestalost ABO viša. Potrebna su dodatna istraživanja koja bi adekvatno objasnila ovu diskrepancu.

5.2. UZORAK ISPITANIKA KOJI SU PRIMILI INTRAVENSKI JEDNOKRATNU DOZU FUROSEMIDA ZBOG OLIGURIJE

5.2.1. Satna diureza nakon intravenskog davanja jednokratne doze furosemida kao prediktivni faktor nastanka akutnog bubrežnog oštećenja

Najjači diuretici u kliničkoj praksi su diuretici Henlejeve petlje (DHP) čiji su predstavnici furosemid, bumetanid, torasemid, piretanid i etakrinska kiselina.²²¹ Kao što njihovo ime sugeriše, dejstvo ispoljavaju na nivou Henlejeve petlje, i to ascendentnog kraka, blokirajući jonski kanal koji je odgovoran za istovremenu reapsorpciju po jednog jona natrijuma i kalijuma i dva jona hlorida-(tj u pitanju je kontransporter $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2 \text{Cl}^-$) iz lumena Henlejeve petlje u tubularne ćelije ascendentnog kraka Henlejeve petlje. U visokim dozama, čak do 30 % filtriranih jona natrijuma koji sa sobom povlače vodu se gubi mokraćom.²²¹ Indikacije za

primenu DHP su sva stanja u kojim postoji višak elektrolita, odnosno natrijuma i tečnosti u organizmu: akutni plućni edem, renalna insuficijencija, hipertenzija, hiperkalcemija, ciroza, hronična srčana insuficijencija itd.²²¹ Najčešće korišteni DHP na odeljenjima intenzivnog lečenja je furosemid. Može da se koristi kao jednokratna intravenska injekcija (intravenski bolus) u dozi od 10-40 mg, ili u kontinuiranoj infuziji, nakon intravenskog bolusa od 100 mg koji je praćen dozom od 40 mg/h uz praćenje odgovora satne diureze koja treba da bude bar 100 ml/čas.²²² Početak dejstva nakon intravenskog davanja je 5 minuta, a trajanje dejstva oko 6 časova. Maksimalna doza furosemida je 169 mg/čas.²²³

Što se tiče kritično obolelih, povoljan diuretski efekat furosemida se koristi u akutnim kardiološkim stanjima (akutni plućni edem), akutnoj oligurijskoj bubrežnoj insuficijenciji, u cilju postizanja negativnog bilansa tečnosti u akutnom respiratornom distres sindromu, kao terapija povišenog intrakranijalnog pritiska.^{224,225}

Jedna od osnovnih indikacija furosemida je pretvaranje oligurijskog oblika ABO u neoligurijski koji ima manju smrtnost. Interesatno je da su istraživanja na ovom polju oprečna. S jedne strane *Uchino* i saradnici su ukazali da je davanje furosemida u cilju provokacije diureze u ABO povezano sa višim mortalitetom, dok su *Grams* i saradnici potvrdili smanjen mortalitet nakon 60 dana od prijema na odeljenje intenzivne terapije kod bolesnika sa ABO koji su dobili veću kumulativnu dozu furosemida.^{225,226} U eksperimentalnim modelima furosemid je pokazao protektivni efekat na bubrežni tkivo u uslovima ishemije, jer smanjuje potrebe tubulskih ćelija Henlejeve petlje za kiseonikom s obzirom da blokira NaK2Cl kotransporter koji troši puno energije.²²⁷⁻⁹ Uz taj efekat, izgleda da furosemid povećava sintezu prostaglandina i utiče na povećanje bubrežnog protoka krvi što sve ima pozitivan uticaj na prezervaciju ukupne bubrežne funkcije; svi ovi efekti se postižu samo u uslovima adekvatne volemije, a u slučaju dehidracije ili davanja nesteroidnih antiinflamatornih medikamenata izostaju.^{230,231} Prema dosadašnjim istraživanjima izgleda da furosemid nema uticaja u prevenciji ABO niti u poboljšavanju ishoda ABO, ali je zaključak meta analiza da je potrebno dizajnirati adekvatno randomizirano kliničko istraživanje koje bi postavilo furosemid na pravo mesto u terapiji ABO.²³² Najnovija primena furosemida je u cilju identifikacije bolesnika kod kojih će se doći do progresije ABO uteže stepene oštećenja. Naime, furosemid ispoljava svoje dejstvo intraluminalno u ascendentnom kraku Henlejeve petlje, u koji dolazi isključivo preko peritubularne cirkulacije; preuzimaju ga tubulske ćelije iz cirkulacije, a s obzirom da se furosemid vezuje u visokom procentu za proteine plazme, ne prolazi glomerulobazalnu membranu u primarni ultrafiltrat.²³³ Dakle, ukoliko bi se dobio efekat, tj provokacija diureze nakon davanja intravenskog bolusa furosemida, to bi značilo postojanje integriteta peritubulske cirkulacije i tubulskih ćelija Henlejeve petlje. U ulozi dimaničkog testa za provokaciju diureze pominje se takozvani stres test davanja furosemida (*furosemide stress test*, engl.). *Chawla* i saradnici su ukazali da se

zapremina urina nakon davanja intravenskog bolusa furosemda od 1 do 1,5 mg/kg može koristiti za procenu bubrežne funkcije i to kao prediktor za progresiju ABO.²³³

Ova grupa istraživača ukazala je da se najviša diureza nakon IBF dobija u prva dva do tri časa i da je se provokacioni odgovor satne diureze može koristiti u predikciji progresije ABO; dobijena provocirana diureza u toku od dva časa nakon davanja IBF koja je manja od 100 ml/čas ima senzitivnost od 87,1 % i specifičnost od 84,1 % u diferencijaciji bolesnika kod kojih će se javiti progresija ABO. U našem ispitivanju, iz ukupne grupe ispitanika, izdvojeno je 156 ispitanika kod kojih je davan IBF. Provokacioni odgovor nakon IBF je obeležen kao satna diureza u mililitrima po kilogramu telesne mase po miligramu datog furosemda (ml/kg/h/mg); naime zbog retrospektivno-prospektivne prirode istraživanje nije bilo uticaja na visinu IBF. U Tabeli 4.9 prikazane su srednje vrednosti satne diureze 1 čas i 2 časa nakon davanja IBF. Prosečna diureza u toku jednog časa nakon IBF je bila 0,377 ml/kg/h/mg kod bolesnika kod kojih se nije javilo ABO, dok je diureza u toku jednog časa od IBF kod bolesnika sa ABO bila 0,172 ml/kg/h/mg, što je pokazalo statističku značajnost ($p < 0,001$). Što se tiče klase F ABO, ispitanici koji je nisu razvili, u toku prvog i drugog časa nakon IBF su izmokrili 0,323 i 0,281 ml/kg/h/mg respektivno dok su bolesnici koji su kasnije razvili potpuno otkazivanje funkcije bubrega izmokrili statistički značajno manje zapremine urina u istim vremenskim periodima (0,158 i 0,068 ml/kg/h/mg-Tabela 4.10). Naši rezultati ukazuju da dobijeni provokacioni odgovor od 0,165 ml/kg/h/mg u prvom času nakon davanja furosemda ima senzitivnost od 82,3 % i specifičnost od 67,5 % za diferenciranje bolesnika kod kojih će se javiti ABO (Slika 4.5).

5.3. UKUPAN UZORAK OD 251 ISPITANIKA

Potencijalne prediktivne varijable za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja

Od ispitanih potencijalnih prediktora ABO statistički značajan pojedinačni uticaj imaju sledeći faktori: ABO je povezano sa starošću preko 60 godina, prisustvom hipertenzije, konkomitantnih srčanih oboljenja kod bolesnika, prisustvom dijabetes mellitusa tip 2, prisustvom PAOB, prethodnim uzimanjem ACE inhibitora, beta blokatora, Ca⁺⁺ antagonista, primenom vazopresora prvih 24 h, povećanim vrednostima APACHE II skora, višom kalijemijom, višom koncentracijom laktata u arterijskoj krvi, postojanjem hipotenzije, sniženom prosečnom diurezom u prvih 6 h, nižom koncentracijom hemoglobina prvih 24 h i rastom uree (Tabela 4.33).

Faktori koji nisu imali uticaja na razvoj ABO su **diabetes mellitus tip 1, transport iz drugog bolničkog centra/poluintenzivne/druge Klinike, odnos koncentracija uree nakon 24 časa i 48 časova, prisustvo acidoze bubrežnog porekla.**

5.3.1. Prediktivne varijable od značaja za nastanak ABO

Starost

Starenje je fiziološki proces koji zahvata sve organske sisteme; bubrezi nisu izuzetak. Osnovni razlozi zbog kojih su stariji bolesnici podložniji nastanku ABO su smanjenje autoregulacionih kapaciteta bubrega i promene u osetljivosti bubrega na dejstvo vazokonstriktora i vazodilatatora.^{151,158,159}

U ukupnom uzorku je pokazano da su ispitanici kod kojih je došlo do razvoja ABO statistički značajno stariji od bolesnika kod kojih nije došlo do razvoja ABO; prosečna starost bolesnika sa ABO je 62,44 godine (SD 14,976), a ispitanika bez ABO 47,35 godina (SD 18,022 god). Ovi rezultati se slažu sa podacima iz literature. Kineska studija ukazuje da su bolesnici sa ABO značajno stariji od bolesnika bez ABO, 68 godina, u odnosu na 59 godina.²⁰⁷ Američka studija *Barrantesa* i saradnika pokazuje iste rezultate; razlika u proseku godina bolesnika sa ABO i bez njega je statistički značajna ($p < 0,01$), ali je manja, u odnosu na naše podatke, i iznosi 69,3 godine i 62,9 godina.²⁰⁶ Finska studija, u kojoj je incidenca ABO 39,3 %, je takođe izdvojila starost kao statistički značajnu karakteristiku koja se razlikuje između grupe bolesnika sa i bez

ABO; ukoliko uporedimo prosečnu starost bolesnika sa i bez ABO sa našim podacima, finski bolesnici su stariji (prosečna starost bolesnika sa ABO je bila 66 godina, bez ABO 62 godine) i razlika između dve grupe je manja u odnosu na naše rezultate.²¹⁰ Dakle, naši ispitanici pokazuju iste karakteristike u odnosu na relevantna istraživanja, sa tom razlikom da su naši bolesnici mlađi u odnosu na ispitanike u Finskoj i Sjedinjenim Američkim Državama. Kao što je već naglašeno, stanovništvo Finske je prosečno starije od stanovništva u Srbiji, takođe je očekivano trajanje života duže u Finskoj u odnosu na Srbiju.

Italijanska studija prijavljuje prosečnu starost bolesnika sa ABO od 69 godina naspram bolesnika bez ABO koji su prosečno stari 59 godina.²¹¹

U našem uzorku bolesnici koji imaju 60 godina ili više imaju 2,3 puta veću šansu da razviju ABO od mlađih bolesnika (RR = 2,306; 95% IP 1,650-3,223). Naše istraživanje potvrđuje činjenicu da je starost faktor rizika za nastanak ABO kod kritično obolelih. ROC analizom je utvrđeno da starost od 53 godine ima najviši indeks osetljivosti (79,79 %) i specifičnosti (57,32 %) za diferenciranje bolesnika koji će razviti ABO od onih koji neće (površina ispod krive 0,737) i ova starosna granica je uvrštena u prognostički model za predikciju ABO (slika 4.22).

Vrednost APACHE II skora

Visoke vrednosti APACHE II skora nedvosmisleno imaju prediktivni značaj za nastanak ABO, što je u skladu sa literaturnim podacima.¹⁹⁹ U našem konačnom modelu multivarijatne logističke regresije najviša senzitivnost od 74,5 % i specifičnost od 77,7 % je dobijena analizom ROC krive za APACHE skor od 16 (slika 4.28). Ova vrednost je uključena u konačni scoring sistem za predikciju ABO.

Prosečna satna diureza tokom prvih 6 časova nakon prijema na odeljenje intenzivnog lečenja

Prema RIFLE kriterijumima, pojava satne diureze koja je manja od 0,5 ml/kg telesne mase/čas predstavlja jedan od dijagnostičkih kriterijuma za klasu R akutnog bubrežnog oštećenja. U našem istraživanju, izračunavali smo prosečnu diurezu po kilogramu telesne mase u toku prvih šest časova po prijemu na odeljenje intenzivnog lečenja. Prosečna vrednost satne diureze manja od 0,5 ml/kg/h u toku prvih 6 časova u našem istraživanju nije značila postavljanje dijagnoze ABO-klase R, jer je za dijagnozu klase R potrebno da je diureza manja od 0,5 ml/kg TM/h svaki sat tokom najkraće 6 časova. Analizom naših rezultata dobijeno je da vrednost satne diureze od 0,875 ml/kg TM/h ima najvišu senzitivnost (85,99 %) i specifičnost (56,38 %) za predikciju ABO. Specifičnost ove vrednosti satne diureze ustvari nije visoka (56,38 %), odnosno ukazuje da može da postoji vrlo visok broj lažno pozitivnih vrednosti (u ovom slučaju prisustvo ABO), odnosno veliki broj bolesnika (čak 44 %) koji će imati vrednost prosečne satne diureze koja je niža od 0,875 ml/kg/h, a ustvari neće imati ABO. *Prowle* i saradnici su ukazali da je pojava oligurije vrlo česta na odeljenju intenzivnog lečenja i vrlo nespecifična za diskriminaciju pacijenata kod kojih će se javiti ABO.²⁰⁰ Međutim, isti naučnici zaključuju da oligurija koja je praćena hemodinamskom nestabilnošću u smislu hipotenzije i potrebom za višim dozama vazopresora sugerise na pogoršanje bubrežne funkcije i ima značajnu prediktivnu vrednost. Naše ispitivanje je došlo do vrlo sličnih rezultata; u finalnom modelu predikcije, pored diureze koja je manja od 0,875 ml/kg/h u toku prvih 6 časova, pojavljuje se i primena vazopresora kao značajna varijabla, a koja ukazuje na nastanak ABO, ali i laktatemija koja je viša od 2 mmol/l, koja, takođe, ukazuje na kompromitaciju hemodinamike i povećanu produkciju laktata u tkivima zbog loše perfuzije. Izgleda da trijas oligurija, primena vazopresora i visoke vrednosti koncentracije laktata u krvi ima značajnu prediktivnu vrednost za nastanak ABO.

Primena vazotropnih medikamenata u toku prvog dana lečenja

U našem konačnom modelu multivarijantne logističke regresije (Tabela 4.37) primena vazotropnih medikamenata je prepoznata kao jedan od faktora koji imaju statistički značajnu prediktivnu vrednost za nastanak ABO. U bubregu se nalaze mnogi receptori na koje deluju endogeni i egzogeni kateholamini. Aktiviranje adrenergičkih receptora uzrokuje različite pojave: Dopaminski receptori (DA1) na jukstaglomerularnom aparatu dovode do lučenja renina, dok isti receptori na tubulima bubrega nakon aktiviranja uzrokuju natriurezu.

Alfa 1 receptori su prisutni na bubrežnoj vaskulaturi i kada se aktiviraju uzrokuju vazokonstrikciju. Tubulski alfa 1 receptori nakon aktivacije uzrokuju povećanje reapsorpcije vode i elektrolita, dok alfa 2 receptori imaju suprotno dejstvo. Beta 1 receptori prisutni na jukstaglomerularnom aparatu svojom aktivacijom uzrokuju oslobađanje renina, dok aktivacija beta 2 receptora dovodi do vazodilatacije.²³⁴

Kateholamini (adrenalin i noradrenalin) izazivaju dominantno konstrikciju aferentne arteriole, ali, u isto vreme povećavaju lučenje renina i angiotenzina. Angiotenzin stimuliše sintezu vazodilatatornih prostaglandina koji, u uslovima sistemske hipotenzije i ishemije bubrega čuvaju glomerularnu filtraciju uzrokujući vazodilataciju aferentne arteriole.⁴⁹

Vazotropni medikamenti koji su primenjivani u našoj studiji su dopamin i noradrenalin. Dopamin je endogeni kateholamin koji ima neurotransmiterska svojstva, ali je i prekursor u sintezi noradrenalina.²³⁵ U zavisnosti od doziranja (3 do 20 μ /kg/min) deluje na različite receptore i to dopaminske, beta receptore i alfa receptore. U dozi od 0,5 do 2 mcg/kg/min dopamin deluje selektivno na DA1 receptore i izaziva vazodilataciju i povećanje protoka krvi kroz bubrege.²³⁶ Takođe, nezavisno od uticaja na krvni protok, male doze dopamina dovode do natriureze.²³⁷ Vrlo je važno istaći da se povećanje protoka krvi i natriureza izaziva kod ljudi koji imaju zdrave bubrege; efekat na oligurijski tip ABO potpuno izostaje te se primena dopamina u ove svrhe kod bolesnika sa ABO ne preporučuje.²³⁷

Noradrenalin je pretežno stimulator alfa receptora, dejstvom na alfa 1 receptore uzrokuje vazokonstrikciju. Ukoliko se koristiti u visokim dozama, izražena vazokonstrikcija koju izaziva može da izazove smanjivanje protoka kroz tkiva i organe.²³⁸⁻²⁴⁰

Kod pacijenata koji uzimaju nesteroidne antiinflamatorne lekove (izostaje sinteza vazodilatatornih prostaglandina u bubregu), davanje noradrenalina dovodi do izrazite vazokonstrikcije aferentne arteriole, na taj način smanjujući glomerularnu filtraciju i uzrokujući ishemiju bubrega.⁴⁶ Granice autoregulacije koje su kod osoba sa normalnim bubrezima između 80 i 180 mmHg za MAP su pomerene ka višim vrednostima kod bolesnika sa hipertenzijom.^{48,241,242} Preporuka je da se MAP održava iznad 65 mmHg, a SAP iznad 100 mmHg u cilju održavanja bubrežne funkcije i sprečavanja perioperativnog ABO.²⁴³

Veliki broj studija, uključujući i našu, je ukazao na povezanost davanja vazotropnih medikamenata i pojavu ABO.^{35,199} Razlozi za ovo mogu biti različiti; jedno objašnjenje je da vazotropni medikamenti kao što je noradrenalin izazivaju vazokonstrikciju bubrežne cirkulacije te pospešuju ishemiju, kao što je već navedeno. Međutim, bolesnici koji su dobijali infuziju vazotropnih medikamenata su obično uvek težeg opšteg, odnosno perzistiranje hipotenzije, hemodinamske nestabilnosti je bio razlog uvođenja vazotropnih medikamenata u njihovo lečenje. Zbog toga što je hemodinamska nestabilnost kod njih izraženija, najverovatnije je i ishemija bubrega znatnija i stoga ovi kritično oboleli češće ispoljavaju ABO od ostalih. Takođe, postoje jasni dokazi da noradrenalin povećava protok kroz bubrege u slučajevima ABO izazvane sepsom, odnosno septičnim šokom.²⁴⁴ Septični šok karakteriše smanjenje sistemskog vaskularnog otpora i gubitak autoregulative sposobnosti bubrežne mikrovaskulature, te glomerularna filtracija zavisi isključivo od perfuzionog pritiska, odnosno MAP.²⁴⁵ Albanese i saradnici su pokazali da davanje infuzije noradrenalina septičnim bolesnicima, uz cilj da se postigne MAP viši od 70 mmHg, ima pozitivno dejstvo na bubrežnu funkciju, tako što uspostavlja diurezu, povećava klirens kreatinina i uzrokuje smanjivanje serumske koncentracije kreatinina.²⁴⁶ Efekat noradrenalina na bubrežnu funkciju u kontrolnoj grupi ispitanika u ovom istraživanju je izostao. Redfors i saradnici su ispitivali efekte noradrenalina na bubrežnu perfuziju, filtraciju i oksigenaciju kod bolesnika sa vazodilatatornim šokom koristeći plućni arterijski kateter, tehniku termodilucije renalne vene i bubrežnu ekstrakciju etilendiamintetraacetatne kiseline koja je obeležena radioaktivnim hromom ⁵¹Cr.²⁴⁴ Noradrenalin je titriran do MAP 60 mmHg, 75 mmHg i 90 mmHg. Postizanjem MAP od 75 mmHg izazvalo je poboljšanje u dopremanju kiseonika bubrežima i glomerularnu filtraciju. Sa druge strane, postoje studije koje nisu ukazale na poboljšanje funkcije bubrega pri primeni noradrenalina sa ciljem povišenja MAP sa 65 mmHg na 85 mmHg kod bolesnika sa septičnim šokom.²⁴⁷ Očigledno postoji mnogo nedoumica i oprečnih rezultata u istraživanjima koja se bave uticajem noradrenalina na bubrežnu funkciju. Neka od budućih studija bi trebala da odgovori na pitanje da li postoji „sigurna doza“ noradrenalina.

Najviša vrednost kalijemije u toku prvog dana lečenja

Hiperkalijemija je elektrolitni poremećaj koji se često javlja u ABO, naročito u višim stadijumima, a nastaje zbog nemogućnosti sekrecije kalijumovih jona putem bubrega i postojanja acidoze koja uzrokuje izlazak kalijumovih jona iz ćelija u ekstracelularni prostor.^{184,185}

Prilikom ispitivanja kalijemije kao potencijalnog markera za predikciju pojave ABO pošli smo od činjenica da je bubreg odgovoran za ekskreciju i sekreciju kalijuma i da će se povišenje kalijuma, odnosno više vrednosti kalijemije pojaviti već u toku prvih 24 časa hospitalizacije kod bolesnika koji će razviti ABO.

U odnosu na visinu koncentracije, hiperkalijemija može da bude blago izražena (serumska koncentracija kalijuma $[K^+]=5,0-5,9$ mmol/l), umereno izražena ($[K^+]=6,0-6,4$ mmol/l) i vrlo izražena, odnosno visoka hiperkalijemija koja podrazumeva kalijemiju jednaku i višu od 6,5 mmol/l.²⁴⁸

Pojava hiperkalijemije kod bolesnika je opasna zbog njenih dobro poznatih efekata na kardiomiocite. Međutim, veza između stepena težine hiperkalijemije i elektrokardiografskih (EKG) promena je varijabilna, ali je verovatnoća da se specifične EKG promene za hiperkalijemiju jave veća sa rastućom serumskom koncentracijom kalijuma.²⁴⁹ Pri tome, nije moguće predvideti progresiju benignijih EKG poremećaja u hiperkalijemiji (npr. šatorasti T talasi) u maligne poremećaje ritma koji prethode srčanom zastoju, te je bilo koji EKG znak koji govori u prilog hiperkalijemije potrebno smatrati za urgentno stanje.²⁵⁰ U istraživanju Kanagave i saradnika, hiperkalijemija (u ovom istraživanju serumska koncentracija kalijuma jednaka i viša od 5,1 mmol/l) se javlja kod oko 3 % bolesnika koji se hospitalizuju, a da nemaju hroničnu bubrežnu insuficijenciju. U ovoj studiji pojava hiperkalijemije je statistički značajno povezana sa prisustvom ABO i acidoze. Takođe, varijable koje su povezane sa višom smrtnošću su ABO, postojanje nekroze tkiva, metaboličke acidoze, prolongirane hiperkalijemije, posebno one kod koje se je potrebna primena kalcijumovih soli i interesantno, suplementacija kalijuma.²⁵¹

McMahon i saradnici ukazuju da su i niži stepeni hiperkalijemije nedvosmisleno povezani sa povećanom smrtnošću.²⁵² U našoj studiji vrednosti kalijemije iznad 4,52 mmol/l su uključene u konačni prediktivni model ABO. Najveći indeks osetljivosti (53,19%) i specifičnosti (74,52%) bio je za vrednost kalijemije 4,52 mmol/l (Slika 4.30). Površina ispod krive je 0,647 (95% Interval poverenja je 0,571-0,722).

Trend koncentracije laktata u arterijskoj krvi u toku prvih 24 časa hospitalizacije

Referentna vrednost plazma koncentracije laktata je između 0,3 i 1,3 mmol/l.²⁵² U anaerobnim uslovima, piruvat iz glikolize prelazi u laktat uz pomoć enzima laktat-dehidrogenaze. Anaerobni uslovi kod bolesnika u jedinicama intenzivnog lečenja se javljaju u slučajevima disbalansa između potreba tkiva za kiseonikom i dostupnog kiseonika.²⁵³ Kiseonik će biti manje dostupan u slučajevima hipoksije, anemije, hipoperfuzije, šoknog stanja. Praćenje laktatemije je najšire zastupljeni metod evaluacije ravnoteže između dopremanja kiseonika tkivima i potreba tkiva za kiseonikom, odnosno za detekciju poremećaja globalne tkivne oksigenacije.²⁵⁴ Vrednosti u krvi iznad 2 mmol/l se smatraju patološkim.²⁵⁴ U našem istraživanju smo pošli od činjenice da je stepen hiperlaktatemije ustvari odraz težine stanja insuficijencije cirkulacije (šoka), a da rezolucija hiperlaktatemije, između ostalog, znači poboljšanje hemodinamskog statusa kod bolesnika te da, potencijalno može da bude prediktivna za nastanak ABO. Kod ispitanika su beležene najviše vrednosti koncentracije laktata u toku prvih 24 časa lečenja, a zatim vrednosti koncentracije laktata u arterijskoj krvi nakon 24 časa od započinjanja hospitalizacije. Prepostavili smo da održavanje vrednosti laktata iznad referentnih vrednosti može da ima prediktivnu vrednost za nastanak ABO. Sa statističkom značajnošću smo utvrdili da je srednja vrednost maksimalne koncentracije laktata kod bolesnika u toku prvih 24 časa lečenja na odeljenju intenzivnog lečenja kod bolesnika koji su razvili ABO veća od bolesnika koji nisu imali ABO (3,806 mmol/l prema 2,57 mmol/l). Nakon 24 časa, koncentracija laktata je opala kod svih ispitanika, ali je ipak bila viša kod bolesnika koji su razvili ABO u odnosu na bolesnike koji nisu razvili ABO (1,74 mmol/l prema 1,07 mmol/l). U konačnom modelu predikcije ABO (tabela 4.40 Multivarijantna logistička regresija za prediktore ABO i pridruženi bodovi za parametre) perzistiranje laktatemije iznad 2 mmol/l nakon 24 časa je vrlo značajan prediktor nastanka ABO, koji, prilikom bodovanja donosi čak 4 boda. Koncentracija laktata u arterijskoj krvi je našla svoje mesto i u predikciji ABO. Laktati se često koriste u praćenju efekata lečenja cirkulatorne insuficijencije, a održavanje njihove vrednosti iznad 2 mmol/l povlači verovatnoću od smrtnog ishoda od 60 %.^{255,256} Poukannen i saradnici su ukazali da više vrednosti laktata imaju prediktivnu vrednost za progresiju ABO što je u skladu sa našim istraživanjem.²⁵⁷

Hipotenzija kao prediktor akutnog bubrežnog oštećenja

Vrednosti arterijskog pritiska SAP, DAP i MAP u sve tri vremenske tačke (0 h, 6 h, 24 h) sa statističkom značajnošću se razlikuju kod ispitanika koji su razvili ABO i onih koji nisu (Tabela 4.23). Bolesnici koji su razvili ABO u svim vremenskim tačkama su imali niže vrednosti SAP, DAP i MAP. Takođe, univarijatna i početni koraci multivarijatne logističke regresije nedvosmisleno su izdvojili arterijski pritisak u sve tri vremenske tačke kao značajne varijable. (Tabela 4.33, 4.34, 4.35.)

Apsolutna hipotenzija je definisana kao SAP koji je niži od 90 mmHg.²⁵⁸ Svaka hipotenzija koja traje duži vremenski period može da izazove ABO ishemijskog tipa, pri čemu su pojedini delovi nefrona naročito osetljivi.^{54,55} U konačnom prognostičkom modelu za nastanak ABO (Tabela 4.40) primena vazopresora je prepoznata kao jedan od najznačajnijih faktora; vazopresorni lekovi se daju kod bolesnika sa tvrdokornom hipotenzijom, koja perzistira nakon što je nadoknađen cirkulatorni volumen kod bolesnika. Značaj hipotenzije za nastanak ABO je nedvosmislen i jasni su vodiči koji ukazuju na parametre arterijskog pritiska koje je potrebno dostići u cilju sprečavanja ABO.²⁴³ Međutim, interesantno je da se uporede rezne tačke dobijene ROC analizom za varijable arterijskog pritiska u odnosu na nastanak ABO kod ispitanika sa i bez hipertenzije koje imaju najviši indeks senzitivnosti i specifičnosti. Rezna tačka sa najvišom senzitivnošću i specifičnošću za razdvajanje bolesnika (bez hipertenzije) sa i bez ABO je 80 mmHg, za razliku od bolesnika sa hipertenzijom, čija je rezna tačka sa najvišom senzitivnošću i specifičnošću 84 mmHg. Za SAP 6 h rezne tačke sa najvišom senzitivnošću i specifičnošću su 107 mmHg za bolesnike bez hipertenzije i 122 mmHg za bolesnike sa hipertenzijom. U sledećem razlaganju će se istaći značaj pojave tzv „relativne hipotenzije“ kod bolesnika koji imaju hipertenziju kao propratno hronično oboljenje.

Postojanje hronične hipertenzije kao prediktivni faktor za akutno bubrežno oštećenje

Svaki četvrti odrasli stanovnik Novog Sada ima hipertenziju.²⁵⁹ Hipertenzija je takođe česta u zapadnom svetu, posebno kod starije populacije, a značajan deo bolesnika sa hipertenzijom nije otkriven, ili nije medikamentozno lečen.²⁶⁰⁻²⁶³ U početnom koraku našeg modela multivarijatne logističke regresije, prisustvo hipertenzije kao konkomitantnog oboljenja je sa statističkom značajnošću povezano sa javljanjem ABO kod naših bolesnika (Tabela 4.33) što je

u skladu sa literaturnim podacima.^{197,199} *Cartin-Ceba* i saradnici su u svojoj meta analizi koja je obuhvatila 31 studiju ukazali da je hipertenzija jedan od faktora koji se povezuju sa pojavom ABO.¹⁹⁹ Pojam relativna hipotenzija podrazumeva vrednosti arterijskog krvnog pritiska koji su naizgled u referentnim granicama, ali predstavljaju niži pritisak od uobičajenog kod date osobe. Primer je osoba koja boluje od hipertenzije i kojoj su vrednosti arterijskog pritiska oko 150/95 mmHg. Vrednosti arterijske tenzije oko 115/70 mmHg u više merenja, tokom perioda od nekoliko časova predstavljaju za ovog bolesnika relativnu hipotenziju.^{258,265}

Takođe, važno je istaći pojam tzv normotenzivnog ishemijskog ABO koji podrazumeva postojanje ishemije bubrega i ABO kod bolesnika koji imaju, naizgled, normalan sistolni arterijski pritisak, oko 100 mmHg.⁴⁶ Naime, kod velike grupe bolesnika u jedinicama intenzivnog lečenja prisutni su faktori rizika za nastanak ove normotenzivne ABO (Tabela 1.7). Kod ovih bolesnika zbog postojanja morfoloških i funkcionalnih promena na bubrežnoj makro i mikrovaskulaturi (strukturne promene na arteriolama glomerula zbog starosti, hijalinoze, ateroskleroze, hipertenzivne bolesti, zatim uzimanja NSAIL i ACE inhibitora, povećanja koncentracije azot-oksida u krvi u sepsi) autoregulacija bubrega je insuficijentna te ranije u toku delovanja nokse-ishemije nastaje ABO.⁴⁶ Dakle, granice autoregulacije koje su kod osoba sa normalnim bubrezima između 80 i 180 mmHg za MAP su pomerene ka višim vrednostima kod bolesnika sa hipertenzijom.^{48,241,242} Stoga preporuku da se MAP održava iznad 65 mmHg, a SAP iznad 100 mmHg u cilju održavanja bubrežne funkcije u cilju sprečavanja perioperativnog ABO, potrebno uzeti sa rezervom, naročito kod bolesnika koji su podložni ishemijskoj ishemiji bubrega zbog prisustva faktora^{46,242} U našem ispitivanju, bolesnici sa hipertenzijom koji su razvili ABO su imali statistički značajno niže vrednosti arterijskog pritiska (sistolnog, dijastolnog i srednjeg) u sve tri posmatrane vremenske tačke (na prijemu, nakon šest časova od prijema i nakon 24 časa od prijema). Interesantno je da je srednja vrednost za SAP kod ispitanika sa hipertenzijom i ABO 125,44 mmHg, za DAP 69 mmHg i za MAP 88 mmHg izmerena na prijemu na odeljenje intenzivnog lečenja, što može da se kaže da je u referentnim vrednostima. Ispitanici sa hipertenzijom koji nisu razvili ABO su u istoj vremenskoj tački imali sledeće srednje vrednosti SAP, DAP i MAP respektivno: 146 mmHg, 80 mmHg i 102 mmHg. Za sve ostale vremenske tačke dobijaju se slične vrednosti. Ovi rezultati mogu da sugerišu da su ispitanici koji imaju hipertenziju i koji su razvili ABO imali “relativnu hipotenziju” koja podrazumeva vrednosti arterijskog pritiska niže od njihovih bazalnih vrednosti i da je kod njih terapijski cilj u uslovima hipotenzije postizanje vrednosti arterijskog pritiska koji uobičajeno imaju, a to su obično vrednosti više od 120/80 mmHg, posebno kod bolesnika koji nemaju dobro regulisan arterijski pritisak. Možda izuzetno važno ispitivanje je obavljeno u Australiji od strane *Panwara* i saradnika.²⁶⁵ Oni su upoređivali vrednosti postignutog arterijskog pritiska uz pomoć nadoknade tačnosti i primenom vazopresora kod bolesnika koji su primljeni na lečenje na odeljenje intenzivne terapije sa bazalnim vrednostima arterijskog pritiska za ispitivane bolesnike

(odnosno vrednosti arterijskog pritiska koje su “normalne” za date ispitanike). Rezultati su ukazivali da su bolesnici u ispitivanom periodu čak polovinu vremena bili “relativno hipotenzivni” te da je deficit srednjeg perfuzionog pritiska (engl. *Mean perfusion pressure*), što je termin za relativnu hipotenziju koji je korišten u njihovoj studiji, nekada bio čak viši od 20 % od bazalnih vrednosti pritiska. Takođe, u navedenoj studiji deficit perfuzionog pritiska koji je viši od 20 % od premorbidnih vrednosti arterijskog pritiska i duže trajanje ove relativne hipotenzije bili su jasno povezano sa češćom pojavom ABO. U našoj studiji, kod bolesnika sa hipertenzijom koji su razvili ABO, srednje vrednosti MAP u tri vremenske tačke (0 h, 6 h, 24 h) su sledeće: 88 mmHg, 81 mmHg i 82,3 mmHg, za razliku od bolesnika sa hipertenzijom, a bez razvijenog ABO kod kojih su vrednosti MAP u istim tačkama bile 102 mmHg, 93 mmHg i 93,5 mmHg. Finska studija Poukanena i saradnika ukazala je da su epizode hipotenzije sa vrednostima srednjeg arterijskog pritiska koje su niže od 73 mmHg (rezna tačka-*cut off value*, dobijena analizom ROC krive koja ima najvišu specifičnost i senzitivnost) povezane sa pojavom ABO kod septičnih bolesnika. Srednja vrednost MAP kod bolesnika sa pojavom ABO i progresijom ABO u ovom ispitivanju je bila 74,4 mmHg, nasuprot srednjoj vrednosti MAP od 78,6 mmHg kod bolesnika koji nisu razvili ABO.²⁵⁷ I ova studija baca sumnju na vodiče koji sugerišu održavanje MAP iznad vrednosti 60 do 65 mmHg.^{266,267}

Hronična medikamentozna terapija inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze i blokatorima angiotenzinskih receptora

ACE inhibitori kao jedni od predstavnika blokatora osovine renin-angiotenzin-aldosteron (ORAA) kao što im ime kaže, inhibiraju stvaranje angiotenzina II delujući na enzim angiotenzin-konvertazu, dok se blokatori angiotenzinskih receptora direktno vezuju za receptore te sprečavaju dejstvo angiotenzina II. Za vazokonstrikciju eferentne arteriole koja se dešava u uslovima hipovolemije i koja je odgovorna je za održavanje glomerularne filtracije u fiziološkim vrednostima najvećim delom je odgovoran angiotenzin II.⁶⁹ U uslovima hipoperfuzije bubrega kod bolesnika koji su na terapiji ACE inhibitorima izostaje vazokonstrikcija eferentne arteriole i dolazi do smanjenja GF. Bolesnici koji su pod naročitim rizikom za nastanak mABO u toku davanja NSAIL i ACE-inhibitora su oni koji već uzimaju neki nefrotoksični medikament, imaju neki od stepena hronične bubrežne insuficijencije, teži oblik srčane insuficijencije, sepsu, hipovolemični su, kao i stariji bolesnici.^{71,268}

Uzimanje medikamenata koji blokiraju ORAA, pre svega inhibitora ACE konvertaze i blokatora angiotenzinskih receptora, sa statističkom značajnošću se povezuje sa pojavom ABO u našem

početnom modelu multivarijatne logističke regresije što je u skladu sa više različitih studija.^{194,195,198}

U navedenim studijama ova povezanost je dokazana kod različitih populacija bolesnika, tj. kod bolesnika koji imaju ABO izazvanu sepsom, zatim kod bolesnika nakon ekstenzivnih operativnih zahvata npr. resekcije pluća. *Rim* i saradnici su ukazali da medikamenti koji blokiraju osovinu renin-angiotenzin-aldosteron povećavaju učestalost ABO kod bolesnika koji su primili jodni kontrast.²⁶⁹ *Nielson* i saradnici su pokazali značajnu povezanost uzimanja medikamenata blokatora ORAA sa pojavom ABO u studiji koja je obuhvatala više od 1000 ispitanika koji su bili podvrgnuti velikom ortopedskom zahvatu.²⁷⁰ Kod ispitanika koji su uzimali blokatore ORAA češće je dolazilo do hipotenzije koja je trajala duže od pet minuta nakon uvida u anesteziju. Sa druge strane *Shi* i saradnici su ukazali na pozitivan efekat blokatora ORAA u smislu smanjivanja učestalosti postoperativnog ABO kod bolesnika koji su bili podvrgnuti kardiohirurškom operativnom zahvatu.²⁷¹ Postavlja se pitanje da li su ispitanici u ovoj studiji možda bili adekvatno preoperativno pripremljeni u smislu optimizacije arterijskog pritiska te je zbog toga ABO bilo ređe kod onih koji su uzimali blokatore ORAA, ili je u pitanju specifična grupa pacijenata (kardiohirurški bolesnici). S obzirom da su blokatori ORAA medikamenti koji se vrlo često upotrebljavaju, potrebno je na vreme prepoznati faktore koji doprinose nastanku ABO kod ove grupe bolesnika i na vreme pokušati da se koriguju. U cilju prevencije ABO kod bolesnika koji uzimaju blokatore ORAA preporučuju se sledeće mere: izbegavanje, odnosno korekcija hipovolemije, izbegavanje primene drugih nefrotoksičnih medikamenata, optimizacija arterijskog pritiska i adekvatno doziranje ili čak izostavljanje blokatora ORAA u perioperativnom periodu.

Trend koncentracije uree u krvi tokom prvih 24 hospitalizacije i odnos koncentracije uree na prijemu i nakon 24 časa od prijema

Referentna vrednost koncentracije uree u krvi je 3,0-6,5 mmol/l, a pored bubrežne insuficijencije, do porasta uree u krvi dolazi i prilikom katabolizma proteina u organizmu kao što se dešava prilikom gastrointestinalnog krvarenja, infarkta miokarda ili bilo kakve nekroze ćelija u organizmu naprimer usled delovanja medikamenata-citostatika, u toku sepse, nakon teške traume, davanja kortikosteroida itd.^{272,273} U našem istraživanju smo dobili da je porast koncentracije uree u toku prvih 24 časa (odnos koncentracija uree pri prijemu i nakon 24 časa hospitalizacije) značajan znak koji ima određenu prediktivnu vrednost za nastanak ABO. Zbog raznovrsnosti stanja u kojima se javlja povišenje uree i kompleksnog puta uree u bubrezima, smatra se da koncentracija uree u krvi ne može da služi za adekvatnu procenu bubrežne funkcije.²⁷⁴ Frakciona ekskrecija uree (FEU), sa druge strane, može da bude prediktivna za nastanak ABO. *Devit* i saradnici su ukazali da FEU koja je niža od 40 % može da ima prediktivnu vrednost za parenhimsko ABO.²⁷⁵ U belgijskoj studiji, *Vanmassenhove* i saradnici su dokazali da niska FEU može da sugerise na nastanak parenhimskog oblika ABO, dok visoka FEU sugerise da je u pitanju prolazno, cirkulacijsko ABO.²⁷⁶ Sa druge strane, *Bagshaw* i kolege ne uspeavaju da dokažu značajnost upotrebe FEU za dijagnostiku ABO, razlikovanje između septičnog ABO i ostalih tipova, kao i za predikciju pogoršavanja ABO i smrtnosti.²⁷⁷

U kliničkoj praksi, u cilju procene da li je u pitanju azotemija prerrenalnog ili renalnog porekla, može da se koristi odnos koncentracije uree i kreatinina (U/K). U/K odnos veći od 20 bi ukazivao na prerenalnu azotemiju i bolju prognozu kod bolesnika, a patofiziološko objašnjenje bi bilo da intaktna tubularna funkcija bubrega omogućava povećanu reapsorpciju uree u uslovima hipoperfuzije bubrega.²⁷⁸ Da odnos U/K koji je veći od 20 ne ukazuje na bolju prognozu dokazali su američki istraživači, koji su vršili ispitivanje na grupi kritično obolelih. Ispitanici koji su imali visoke vrednosti odnosa U/K su imali lošiju prognozu, odnosno smrtnost, a zaključak istraživača je da se odnos U/K ne bi trebao koristiti za diferencijaciju tipa ABO.²⁷⁹ U našem ispitivanju rezultati binarne logističke regresije (Tabele 4.33,4.34) su pokazali da rast uree od prijema do 24 časa hospitalizacije prediktivni faktor za nastanak ABO. Kod naših ispitanika kod kojih se koncentracija uree u krvi povećavala u prvom danu hospitalizacije (odnos koncentracija uree na prijemu i nakon 24 časa je manji od jedan), rizik za pojavu ABO je 1,7 puta veći nego kod bolesnika kod kojih je došlo do opadanja koncentracije uree. (Tabela 4.28.)

Naš predlog za korišćenje uree u praćenju funkcije bubrega jeste praćenje više sukcesivnih vrednosti. U našem ispitivanju koristio se odnos uree na prijemu i sledeće vrednosti uree, posle dvadeset i četiri časa od prijema. Pri tome, ukoliko je odnos dve sukcesivne vrednosti manji od jedan (urea kod bolesnika raste), bubrežna funkcija je lošija. Suština korišćenja ovog parametra jeste da može da se koristi zajedno sa ostalim pokazateljima u proceni da li dolazi do pogoršanja bubrežne funkcije, naravno uz ograničenje da se uvek imaju na umu stanja, pored disfunkcije bubrega, kod kojih takođe dolazi do porasta vrednosti uree u krvi. Bez obzira što se smatra da urea nije dobar pokazatelj bubrežne funkcije²⁷⁴, ipak smatramo da njena uloga u predikciji nastanka ABO nije zanemarljiva. To je u saglasnosti sa mišljenjem *Drawza* i saradnika koji su svojim istraživanjem došli do prediktivnog modela za nastanak ABO u bolničkim uslovima u kojem su utvrdili da urea ima određenu prediktivnu ulogu.²⁸⁰

Konkomitantna srčana oboljenja

U našem istraživanju, pored prisustva hipertenzije kod bolesnika kao posebne varijable, istraživali smo i uticaj drugih propratnih srčanih oboljenja na predikciju nastanka ABO. U grupu konkomitantnih srčanih oboljenja spadala su sledeća stanja: ishemijska bolest srca (sindrom grudne angine, stabilni i nestabilni, preležani infarkt miokarda), hronična srčana insuficijencija, odnosno kongestivna srčana insuficijencija (najčešće ishemijskog porekla), značajna valvularna oboljenja-simptomatska i sa smanjenom ejakcionom frakcijom leve komore. Rezultati univarijatne logističke regresije su ukazali da postoji značajna povezanost između prisutnih srčanih oboljenja kod bolesnika i pojave ABO. (Tabela 4.33) Interakcije srčanog mišića i bubrega su poznate i ogledaju se u nastanku KRSY.¹²³ Pri tome su prilikom razmatranja ABO najznačajniji tipovi 1,3 i 5 KRSy. Naš uzorak je ipak mali da bismo mogli da istražujemo pojedinačni uticaj posebnih kardiovaskularnih oboljenja na nastanak ABO. Veliki broj naših ispitanika ima u isto vreme hipertenziju i druga propratna srčana oboljenja te je teško donositi zaključke o pojedinačnom uticaju. Literaturni podaci identifikuju srčanu slabost, odnosno srčanu insuficijenciju kao jedan od prediktivnih faktora za nastanak ABO.^{199,280} Interesantno je da se u studiji *Zhanga* pored hipertenzije, povišenog BMI (*body mass index*) i viših preoperativnih vrednosti cistatina C pominje i hiperlipidemija kao nezavisni faktor povezan sa višom učestalošću postoperativnog ABO nakon radikalne gastrektomije.¹⁹⁶ *Ruiz* i kolege ukazuju na prisustvo hipertenzije, dijabetesa i srčane insuficijencije kao propratnih hroničnih oboljenja koji imaju prediktivni značaj za nastanak ABO.²⁰⁸ Pri tome, bolesnici koji su razvili srčanu insuficijenciju imaju 3,14 puta veću šansu da dobiju i ABO od bolesnika koji imaju zdravo srce.²⁰⁸

Periferna arterijska okluzivna bolest

Rezultati univarijatne i početni koraci multivarijatne logističke regresiji izdvojili su prisustvo periferne arterijske okluzivne bolesti (PAOB) kod naših bolesnika kao prognostički faktor za nastanak ABO. Naše istraživanje je u saglasnosti sa studijom Kheterpala i saradnika u kojoj je PAOB identifikovan kao nezavisan faktor koji se povezuje sa povećanom učestalošću ABO u perioperativnom periodu nakon nekardiohirurških operativnih zahvata.³⁵

Šećerna bolest tipa II-Insulin nezavisni diabetes mellitus

Insulin nezavisan diabetes mellitus (DM2) je u našem istraživanju prediktivna varijabla za nastanak ABO. Međutim, bitno je da se naglasi da od 22 ispitanika koji imaju DM2, njih 18 ima hipertenziju kao propratno oboljenje. Inače, DM2 i hipertenzija često su prisutni zajedno kod bolesnika i povećavaju učestalost kardiovaskularnih oboljenja.²⁸¹ Drawz i saradnici ukazuju da su prediktori ABO od konkomitantnih oboljenja prisutnih kod bolesnika značajni dijabetes, hipertenzija i srčana insuficijencija.²⁸⁰ Ruiz i saradnici su utvrdili da bolesnici sa dijabetesom imaju 1,82 puta veću šansu da razviju ABO od bolesnika koji imaju urednu glikoregulaciju.²⁰⁸

Uzimanje kalcijumskih antagonista i beta blokatora

Uzimanje ACE inhibitora (ili blokatora angiotenzinskih receptora), beta-blokatora i kalcijumskih antagonista u našoj studiji ima prediktivni značaj za nastanak ABO. Literaturni podaci govore u prilog da su medikamenti koji blokiraju osovinu renin-angiotenzin-aldosteron (ORAA) odgovorni za povećan rizik od nastanka ABO kod bolesnika koji ih uzimaju, o čemu je ranije bilo reči. Nasuprot ovim medikamentima, beta-blokatori i kalcijumski antagonisti do sada nisu povezivani sa povećanom učestalošću ABO kod bolesnika koji ih uzimaju. U našem ispitivanju 42 ispitanika su uzimali beta-blokatore, a od ta 42 ispitanika, 41 su imali hipertenziju. Smatramo da je postojanje propratnog oboljenja hipertenzije ustvari nezavisna varijabla koja se povezuje sa povećanom učestalošću ABO kod naših ispitanika, ali i bolesnika u brojnim drugim studijama.

Najniža koncentracija hemoglobina u toku prvih 24 časa lečenja

Anemija se često javlja u ABO i povezuje se sa smanjenom sintezom eritropoetina.²⁸² Međutim, da li postoji veza između težine anemije na početku lečenja na odeljenju intenzivne terapije i pojave ABO kod bolesnika u kasnijem toku lečenja? Niže vrednosti koncentracije hemoglobina u krvi (Hb) su u početnom koraku multivarijantne logističke regresije označene kao prediktivni faktor za nastanak ABO. U istraživanju *Shema-Didi* i saradnika niže vrednosti Hb su prepoznate kod bolesnika kod kojih će se razviti ABO.²⁸³ *Causey* i saradnici ukazuju na češću pojavu ABO u postoperativnom periodu nakon kolorektalne hirurgije kod bolesnika koji su dobijali neki od derivata krvi, uključujući i transfuziju eritrocita.²⁸⁴ Prisustvo nižih vrednosti hematokrita pre i tokom kardiopulmonalnog bajpasa se jasno povezuje sa pojavom postoperativne ABO kod kardiohirurških bolesnika.^{285,286} Ne treba zaboraviti činjenicu da je hemoglobin nosilac kiseonika i u anemiji, tkiva dobijaju manje kiseonika. Niske vrednosti hemoglobina, uz već postojeću hemodinamsku nestabilnost predstavljaju jaku ishemijsku noksu, koja prevazilazi autoregulative sposobnosti bubrežnog tkiva i uzrokuju nastanak ishemijske akutne tubularne nekroze.^{286,287}

5.3.2. Faktori koji nisu imali prediktivni značaj za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja

Postojanje **diabetesa mellitusa tip 1** (DM1) kod bolesnika koji su primljeni na lečenje na odeljenje intenzivne terapije nije imalo prediktivni značaj za nastanak ABO u našem istraživanju. Međutim, smatramo da je mali broj ispitanika u našoj studiji imalo DM1, između 2 i 3 %, te da je uzorak mali da bi se doneli adekvatni zaključci.

Transport iz drugog bolničkog centra, odnosno **prijem sa druge Klinike Kliničkog centra Vojvodine (KCV)** ili **sa Odeljenja poluintenzivne nege Urgentnog centra KCV** nije imao prediktivni značaj za nastanak ABO kod naših ispitanika. Kvalitet transporta, odnosno održavanje hemodinamske stabilnosti tokom transporta, brz transport, adekvatno zbrinjavanje u regionalnom centru bi moglo da ima uticaja na pojavu ABO kod bolesnika koji se premeštaju iz jednog centra u drugi; ovo bi moglo da bude predmet istraživanja u bliskoj budućnosti. Takođe, prilikom premeštaja sa nekog drugog odeljenja na odeljenje intenzivnog lečenja, bitna su dešavanja kod bolesnika neposredno pre premeštaja na odeljenje intenzivnog lečenja, npr. da li je i koliko dugo bolesnik pre premeštaja bio hipotenzivan, da li je dobijao nefrotoksične medikamente, da li je adekvatno hidriran itd.

Odnos koncentracije uree u krvi nakon 24 časa i nakon 48 časova hospitalizacije nije imao bitan prediktivni značaj za nastanka ABO. Izgleda da se nakon 24 časa, u toku dalje hospitalizacije, koncentracija uree stabilizuje, odnosno kod bolesnika koji neće razviti ABO, već u toku 24 časa dođe do pada uree ili do manjeg porasta, a kod onih koji će razviti ABO urea raste u toku prvih 24 časa.

Interesantno je da **pojava metaboličke acidoze bubrežnog porekla (MABP)** nije identifikovana kao prediktivni faktor za nastanak ABO. *Hoste* i kolege su dokazali da je pH arterijske krvi koji je niži od 7,3 nezavisan prediktor nastanka ABO kod bolesnika sa sepsom.¹⁹³ Drawz ukazuje na značaj bikarbonata koji su niži od 24 mmol/l ili viši od 30 mmol/l kao prediktora ABO koje nastaje tokom hospitalizacije.²⁸⁰ U našem istraživanju je prisustvo MABP u toku prvih 24 časa hospitalizacije bilo prisutno kod 57 % ispitanika koji su u daljem toku razvili ABO. Pretpostavljamo da MABP u našem istraživanju nije prediktor ABO, jer je beleženo njeno postojanje u toku prvih 24 časa hospitalizacije, a ne nešto kasnije. Nije isključeno da je njena pojava u toku prvih 36 ili 48 časova ipak bitan prediktor za nastanak ABO.

5.3.3. Model predikcije nastanka akutnog bubrežnog oštećenja na odeljenju intenzivnog lečenja

Jedan od ciljeva naše studije je bio da se pronađu prediktivni faktori za nastanak ABO na našem odeljenju intenzivnog lečenja koji će biti prepoznati kod bolesnika već u toku prvih 24 časa hospitalizacije. Konačni model uključuje sledeće parametre: starost bolesnika, vrednost APACHE II skora, prosečnu diurezu u toku prvih 6 časova po prijemu, primenu vazopresora, kalijemiju, koncentraciju laktata u arterijskoj krvi iznad 2 mmol/l.

Kada smo u model za predviđanje akutne bubrežne insuficijencije uključili granične tačke koje smo dobili u ROC analizi dobili smo prognozu za sve ispitanike i tačno predviđanje kod 71 (75,54%) od 94 bolesnika sa razvijenim ABO i kod 139 (88,54%) od 157 koji nisu imali razvijenu bolest. Ovaj model za predviđanje ABO ima osetljivost od 0,86 i specifičnost od 0,89, negativnu prediktivnu vrednost od 0,86 i pozitivnu prediktivnu vrednost od 0,80 (Tabela 4.40). Istraživanja u svetu ukazuju da su faktori koji se povezuju sa nastankom ABO sledeći: starije životno doba, dijabetes, hipertenzija, više početne bazne vrednosti kreatinina, srčana insuficijencija, sepsa, upotreba nefrotoksičnih medikamenata, viši skorovi težine bolesti, hirurški zahvati koji su rizični i koji su urgentni, duže vreme kardiopulmonalnog bajpasa.¹⁹⁹ *Drawz* i saradnici su došli do modela predikcije koji uključuje sledeće parametre: frekvencija srčanog rada viša od 70/min, vrednost bikarbonata niža od 24 mmol/l, kreatinina viša od 88 μmol/l, korišćenje nefrotoksičnih medikamenata (NSAIL, ACE-inhibitora, diuretika).²⁸⁰ Naš model predikcije ABO bi imao ulogu u ranom prepoznavanju (nakon 24 časa hospitalizacije na našem odeljenju intenzivnog lečenja) bolesnika koji će razviti ABO te bi se kod njih mogle primeniti preventivne mere kao što su: izbegavanje nefrotoksičnih medikamenata, češća uzorkovanja varijabli bubrežne funkcije, ranije započinjanje veštačke zamene bubrežne funkcije. Npr. bolesnicima koji bi nakon 24 časa lečenja na našem odeljenju intenzivnog lečenja postigli skor između 4 i 7 (Tabela 4.41) isključili bi se nefrotoksični medikamenti iz terapije i obratila bi se pažnja na što ranije dijagnostikovanje ABO, uz sve pojačane tekuće mere prevencije ABO. Predlog za bolesnike koji bi postigli vrednosti skora veće od 12 je da se razmotri što ranije započinjanje terapije veštačke zamene bubrežne funkcije. Sledeći korak u istraživanju jeste provera našeg modela u predikciji nastanka akutnog bubrežnog oštećenja na velikom broju ispitanika.

5.3.4. Trajanje hospitalizacije i ishod lečenja bolesnika sa akutnim bubrežnim oštećenjem

Trajanje hospitalizacije za bolesnike koji su razvili ABO je duže u odnosu na ostale bolesnike i uključuje i povećane troškove lečenja.^{210,21,288} Interesanto je da smo u našem istraživanju dobili drugačije rezultate. Prosečna dužina hospitalizacije naših bolesnika sa ABO je 8,44 dana, dok su bolesnici bez ABO prosečno lečeni na odeljenju intenzivnog lečenja 9 dana. *Piccini* i saradnici su u svojoj studiji pokazali da se bolesnik sa ABO prosečno leči tokom 7 dana, za razliku od bolesnika bez ABO koji provodi vreme u jedinici intenzivnog lečenja 3 dana.²¹¹ I druga istraživanja pokazuju slične rezultate. Interesantno je da je u našem istraživanju raspodela dana lečenja značajno pozitivno asimetrična, što znači da je bilo više bolesnika sa manje dana boravka na odeljenju intenzivnog lečenja od prosečne vrednosti; naše istraživanje uključuje manji broj ispitanika, od italijanske studije koja je multicentrična, te je objašnjenje ove diskrepance između naših i drugih istraživanja, možda, mali uzorak. Sa druge strane, smrtnost kod naših ispitanika je nešto viša od literaturnih podataka (reference iz Zapadne Evrope), što će se dalje u tekstu objašnjavati, te sumnjamo da je dostupnost terapije bubrežne zamene-TBZ (*renal replacement therapy*, engl-RRT) ipak veća u jedinicama intenzivnog lečenja u Zapadnoj Evropi. Stoga je kod naših bolesnika TBZ verovatno ređe bila primenjivana te su, nažalost, ranije umirali u toku hospitalizacije, i ukupno prosečno trajanje lečenja bolesnika sa ABO je kraće.

Bolesnici koji razviju ABO imaju povišen mortalitet što je potvrđeno u više studija.^{207,281} Naši rezultati su u saglasnosti sa literaturnim podacima. Naime, iz Tabele 4. 15 uočava se da je smrtnost kod ispitanika koji su razvili ABO 33,7 %, dok je 9,6 % bolesnika koji nisu imali ABO umrlo što je statistički značajno. Značajno je napomenuti da je smrtnost u našem ispitivanju ipak nešto viša u odnosu na druge studije, 33,7 % u odnosu na 28,8 % u italijanskoj studiji, 27,8 % u kineskoj studiji, 26 % u finskoj studiji dok istraživanje autora iz Egipta pominje mortalitet viši od 60 %.^{209,211,288}

Što se tiče pojedinačnih klasa ABO, više klase ABO imaju i veću smrtnost. Tako je u našem istraživanju smrtnost ispitanika sa postignutom klasom R 13,9 %, 22,2 % je smrtnost kod klase I i 65,6 % kod klase F (Tabela 4.16). U našem istraživanju, bolesnici koji su dostigli klasu F prema RIFLE kriterijumima imaju relativni rizik od smrtnog ishoda koji je 8,3 puta veći nego kod bolesnika kod kojih nije došlo do otkazivanja bubrega, što je nešto više od kineske studije, gde je rizik od smrtnog ishoda za takve bolesnike 6,95. Postoji više mogućih objašnjenja zbog čega je smrtnost u našem istraživanju nešto viša u odnosu na literaturne podatke. Prvo bi trebalo

uporediti težinu opšteg stanja naših bolesnika sa ABO i kritično obolelih u drugim istraživanjima. Zatim je važno da se zna dostupnost TBZ u našim uslovima, koja je, verovatno manja u odnosu na zemlje Zapadne Evrope (Italija, Finska) u kojima istraživanja prijavljuju nižu smrtnost kod bolesnika sa ABO u odnosu na naše ispitanike.

5.3.5. Primena nefrotoksičnih medikamenata

Jedan od sporednih ciljeva našeg istraživanja je da se utvrdi učestalost primene pojedinih nefrotoksičnih medikamenata na našem odeljenju intenzivnog lečenja. Značaj ABO koje je uzrokovano medikamentima (mABO) je velik, s obzirom da se pominje da je mABO prisutno u visokom procentu kao etiološki faktor ABO koje se javlja u bolnici (*in-hospital acute kidney injury*, engl); pominje se učestalost od 8 do 60 %.⁶⁹ U mnogim istraživanjima je uzimanje nefrotoksičnih medikamenta jasan nezavisan faktor rizika za nastanak ABO, npr. relativni rizik za nastanak ABO kod bolesnika koji uzimaju neki od nefrotoksičnih medikamenata je 3,3 puta veći u odnosu na ostale bolesnike.²⁰⁶ U našem istraživanju u ukupnom uzorku 18 (7,2%) ispitanika nije dobilo nijedan nefrotoksičan lek. Najviše ispitanika, 110 (43,8%) je dobijalo dva nefrotoksična leka, a četiri leka je dobilo 9 (3,6%) ispitanika. Više od polovine bolesnika 49 (52,7%) koji su imali ABO su dobijali po dva nefrotoksična medikamenta. S obzirom dana to da je naše istraživanje retrospektivno-prospektivnog karaktera, nismo mogli da utvrdimo koliko često je nefrotoksičnost etiološki faktor ABO. Međutim, činjenica je da je više od 90 % ispitanika u toku svog lečenja dobijalo neki od nefrotoksičnih medikamenta, da je više od 40 % svih ispitanika dobijalo dva nefrotoksična medikamenta, a jedna desetina njih čak tri nefrotoksična medikamenta, nekada i istovremeno. Najčešće korišćeni nefrotoksični medikamenti u našem uzorku su NSAIL, ACE-inhibitori i furosemid, a od antibiotika aminoglikozidi. Visoka učestalost uzimanja nefrotoksičnih medikamenata sugeriše da je potrebno preduzeti sve mere kako bi se izbeglo nastajanje ABO nakon davanja nefrotoksičnih lekova, odnosno izabrati manje nefrotoksične medikamente ili one koji to nisu u grupi bolesnika koji su pod posebnim rizikom za nastanank ABO-npr starija populacija, dehidrirani bolesnici itd.

6. ZAKLJUČAK

Pored opisivanja osnovnih epidemioloških karakteristika kritično obolelih sa akutnim bubrežnim oštećenjem, cilj istraživanja je bio da se prepoznaju glavni prediktivni faktori nastanka akutnog bubrežnog oštećenja koji se javljaju kod kritično obolelih već u toku prvih 24 časa lečenja. Svrha prepoznavanja prediktivnih faktora je usmeravanje daljih terapijskih mera na ranije započinjanje terapije veštačke zamene bubrežne funkcije i izbegavanje nefrotoksičnih stimulusa u daljem toku lečenja što ima za krajnji cilj povoljniji ishod kod kritično obolelih. Naše istraživanje je pokazalo da je:

- Incidenca akutnog bubrežnog oštećenja na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu kod bolesnika koji su hospitalizovani najkraće 48 časova u toku 2011.godine 32 %
- U 2011.godini sepsa kao etiološki faktor ABO zabeležena je kod više od 60 % bolesnika sa ABO koji su hospitalizovani najkraće 48 časova na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine
- U 2011.godini, kod bolesnika koji su lečeni najkraće 48 časova na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine, na prijemu ili u toku prvih 24 časa hospitalizacije, ABO zabeleženo je kod 25,25 % ispitanika.
- Zapremina provocirane diureze jedan i dva časa nakon davanja intravenskog bolusa furosemida se razlikuje kod bolesnika koji će razviti ABO od onih koji neće razviti ABO. Rezna tačka (cut off value) zapremine provocirane diureze jedan čas nakon intravenskog davanja bolusa furosemida od 0,165 ml/kg telesne mase/čas/po miligramu datog furosemida ima najvišu senzitivnost (82,3 %) i specifičnost (67,5 %) u diferenciranju bolesnika koji će razviti ABO. Intravensko davanje bolus doze furosemida radi provokacije diureze i zapremina provocirane diureze može da se koristi za diferenciranje bolesnika koji će razviti akutno bubrežno oštećenje
- Od ispitanih potencijalnih prediktora ABO statistički značajan pojedinačni uticaj imaju sledeći faktori: starost preko 60 godina, prisustvo hipertenzije kao hroničnog oboljenja, konkomitantnih srčanih oboljenja, diabetes mellitusa tip 2, periferne arterijske okluzivne bolesti, prethodno uzimanje inhibitora angiotenzin-konvertaze, beta blokatora, kalcijumskih antagonista, primena vazopresornih medikamenata u toku prvih 24 h lečenja, više vrednostima APACHE II skora, više vrednosti kalijemije u toku prvih 24 časa hospitalizacije, viša koncentracijom laktata u arterijskoj krvi,

postojanje nižeg arterijskog pritiska, niska prosečna zapremina diureze u prvih 6 časova po prijemu, niža koncentracija hemoglobina u toku prvih 24 časa hospitalizacije i rast koncentracije uree u krvi u toku prvih 24 časa lečenja.

- Konačni model predloženog scoring sistema sa ulogom predikcije nastanka ABO nakon 24 časa lečenja bolesnika na odeljenju intenzivnog lečenja sadrži sledeće varijable: starost višu od 53 godine, vrednost APACHE skora višu od 16, prosečnu diurezu prvih 6 časova hospitalizacije nižu od 0,875 ml/kg/h, primenu vazopresora, kalijemiju višu od 4,5 mmol/l i koncentraciju laktata iznad 2 mmol/l.

Uzorak kritično obolelih koji se leče na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine imaju incidencu akutnog bubrežnog oštećenja koja je slična sa incidencom akutnog bubrežnog oštećenja kod bolesnika lečenih u različitim evropskim jedinicama intenzivnog lečenja. U našem istraživanju kritično oboleli koji ima veliku šansu da će nakon 24 časa lečenja razviti akutno bubrežno oštećenja izgleda ovako: stariji je od 53 godine, u toku prvog dana lečenja hemodinamski je nestabilan i potrebna je primena vazopresornih medikamenata, ima više vrednosti APACHE II skora, ima nižu zapreminu satne diureze u toku prvih nekoliko časova po prijemu, kalijemiju preko 4,5 mmol/l i koncentraciju laktata u arterijskoj krvi koja nije pala ispod 2 mmol/l uprkos primenjenom lečenju.

7. PRILOZI

7.1. Prilog 1: Informacija za ispitanike/članove uže porodice

MEDICINSKI FAKULTET U NOVOM SADU
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Urgentni centar
Odeljenje anestezije i reanimacije

INFORMACIJA ZA BOLESNIKE/RODBINU

Poštovani gospodine/gospodo,

Tokom lečenja vašeg/vaše majke, oca, sina, ćerke, supruga, supruge na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine vršiće se ispitivanje bubrežne funkcije teško obolelih pacijenata odnosno bolesnika koji se leče na ovom Odeljenju. Bubrežna funkcija ima vrlo značajnu ulogu u organizmu, jedna od njenih je uklonjenje štetnih materija putem izlučivanja mokraće. Kod teško obolelih bolesnika često može da se javi oštećenje funkcije bubrega različitog stepena i težine. Ispitivanje koje ćemo sprovesti podrazumeva praćenje funkcije bubrega, laboratorijske analize, merenje količine izlučene mokraće, merenje arterijskog pritiska i primenu lekova kod bolesnika. Ove procedure se svakodnevno koriste na našem Odeljenju. Da bismo dobili što više informacija i imali sveobuhvatniju sliku o ovom problemu poželjno je da što veći broj bolesnika koji se leče na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra uđe u ovu studiju. Svi podaci koji su nam potrebni će se dobiti iz medicinske dokumentacije.

Molimo Vas da dopustite da te podatke koristimo i dobijemo neke vrlo značajne informacije o bubrežnom oštećenju koje može da se javi kod teško obolelih. Tokom lečenja vašeg srodnika upotrebljavaće se samo procedure koje se svakodnevno koriste na našem Odeljenju. Nikakve dodatne dijagnostičke procedure ili laboratorijske analize se neće raditi u svrhu ovog ispitivanja. Identitet bolesnika ostaće anoniman. Odluka za pristup ispitivanju je potpuno Vaša, svojevoljna. Tokom ispitivanja možete u bilo kom trenutku da zabranite dalje korišćenje podataka o lečenju Vašeg srodnika. Novčana nadoknada Vam se ne nudi ukoliko dozvolite učešće u ovoj studiji. Ukoliko dozvoljavate da koristimo podatke koje dobijemo tokom lečenja Vašeg srodnika za istraživanje molimo Vas da potpišete saglasnost.

Sa poštovanjem

dr Arsen Uvelin, lekar Odeljenja intenzivne
medicine Urgentog centra Kliničkog centra Vojvodine

7.2. Prilog 2: Informisana saglasnost

MEDICINSKI FAKULTET U NOVOM SADU

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

Urgentni centar

Odeljenje anestezije i reanimacije

INFORMISANA SAGLASNOST

Upoznat sam sa ispitivanjem koje će se vršiti na Odeljenju reanimacije Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine. Nije mi ponuđena novčana nadoknada za učešće u ispitivanju. Upoznat sam sa mogućnošću da zabranim dalje korišćenje podataka koji se prikupljaju tokom mog lečenja i da ta odluka neće imati uticaja na odnos odgovornih lekara na lečenje. Obavešten sam o potpunoj anonimnosti tokom ispitivanja. Saglasan sam da se podaci koji se prikupe tokom lečenja _____ koriste za ispitivanje.

Novi Sad, dana.....

Potpis.....

7.3 Prilog 3: Upitnik istraživanja

<p>Inicijali _____ pol M Ž godina rođenja _____ 2010. 2011. 2012.</p> <p>Dg: _____</p> <p>Op: _____</p> <p>Konkomitantna oboljenja: Srčane bolesti , Plućne bolesti, Jetrena bolest , Bubrežne bolesti, Bazni serumski kreatinin (vrednosti pre hospitalizacije) _____ <i>Diabetes mellitus:</i> tip I II . , Periferna arterijska okluzivna bolest ostalo _____</p> <p>Hronična medikamentozna terapija (koju je bolesnik uzimao sve do prijema u bolnicu)- kardiološka, _____ pulmološka, medikamenti _____</p> <p>Transport iz drugog bolničkog centra, _____ Premeštaj sa Odeljenja, poluintenzivne nege. _____</p>
<p>Prva 24 časa hospitalizacije</p> <p>APACHE II score _____</p> <p>TA_{PRIJEM} _____ TA_{6h} _____ TA_{24h} _____</p> <p>SAP_{PRIJEM} _____ SAP_{6h} _____</p> <p>MAP_{PPRIJEM} _____ MAP_{6h} _____</p> <p>DAP_{PRIJEM} _____ DAP_{6H} _____ DIUREZA PRVIH 6H _____ _____ ml/kg/h _____</p> <p>Primena vazopresora: Dopamin _____ µg/kg/min, Noradrenalin _____ µg/kg/min</p> <p>Odnos dve uzastopne koncentracije uree urea _____ u0/u24 _____</p> <p>K⁺_{max} _____ GAAK najlošije pH _____ BE _____ HCO₃⁻ _____ pCO₂ _____</p> <p>Prisustvo metaboličke acidoze bubrežnog porekla- _____</p> <p>Laktati_{max} _____ mmol/l</p> <p>FUROSEMID doza _____ mg, diureza odgovor _____</p>

<p>DOZA FUROSEMIDA _____ mg/kg/24 h</p> <p>Primena nefrotoksičnih lekova 24 časa pre prijema na odeljenje intenzivnog lečenja (aminoglikozidi, vankomicin, jodni kontrast, amfotericin, nesteroidni antiinflamatorni lekovi)</p> <hr/> <hr/> <p>Etiološki faktor akutnog bubrežnog oštećenja _____</p> <p>RIFLE _{24h}</p>
<p>Dalji tok lečenja ispitanika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verifikacija akutnog bubrežnog oštećenja (dan hospitalizacije, progrediranje u lošiji stepen akutnog bubrežnog oštećenja) <ul style="list-style-type: none"> ○ Rmax ○ Imax ○ Fmax • Sepsa u daljem toku lečenja • Nefrotoksični medikamenti tokom lečenja • Ishod

APACHE II skor nakon 24 h hospitalizacije _____

TT _____ MAP _____ puls _____ pO₂ (A_aDO₂) _____ pH _____ K⁺ _____
Na⁺ _____ Hct _____ Le _____ GCS _____ kreatinin _____ godine _____ hronično
oboljenje u terminalnom stadijumu _____
RR _____

RIFLE –PRIJEMNI DAN TM _____

R I F L E	Kreatininemija	Diureza
Risk-rizik	Povišenje serumskog kreatinina više od 1,5 x u odnosu na bazne vrednosti	Diureza < 0,5 ml/kg TM tokom 6 časova
Injury-oštećenje	Povišenje serumskog kreatinina više od 2 x u odnosu na bazne vrednosti	Diureza < 0,5 ml/kg TM tokom 12 časova
Failure-zatajivanje	Povišenje serumskog kreatinina više od 3 x u odnosu na bazne vrednosti, ili serumski kreatinin viši od 350 μ mol/l sa akutnim povišenjem od 44 μ mol/l	Diureza < 0,3 ml/kg TM tokom 24 časa ili anurija tokom 12 časova

8. LITERATURA

1. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756–66.
2. <http://www.scopus.com.proxy.kobson.nb.rs:2048/>
3. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al: Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74:243-8.
4. Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Med* 2002; 39:930–6.
5. Bagshaw SM, George C, Bellomo R et al. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1569-74.
6. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:531-7.
7. Hoste E, Kellum JA: Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007; 156:32–8.
8. Dasta JF, Kane-Gill S, Durtschi AJ, et al. Costs and outcomes of acute kidney injury following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1970-4.
9. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-14.
10. Druml, W. Prognosis of acute renal failure. 1975–1995. *Nephron* 1996;73:8–15.
11. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50:811-8.
12. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P et al. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996;24:192-8.
13. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
14. Sedlak-Vadoc V. Funkcijsko ispitivanje uropoetskog Sistema, Poglavlje 11. Iz: Babić Lj, Borota R, Lučić A., 8. izdanje. Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2004;529.
15. Guyton AC, Hall JE. Urine formation by the kidneys: I. Glomerular filtration, renal blood flow, and their Control. In: Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*, 11th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006;307.
16. Koraćević D, Bjelaković G, Đorđević VB, Nikolić J, Pavlović DD, Kocić G. Biohemija tkiva i telesnih tečnosti, Poglavlje 13. Iz: Koraćević D, Bjelaković G, Đorđević VB, Nikolić J, Pavlović DD, Kocić G. *Biohemija*. Beograd: Savremena administracija, 1996;970.
17. Gwinnutt M, Gwinnutt J. Renal physiology-part 2. *Anaesthesia tutorial of the week* 274.

- <http://www.wfsahq.org/anaesthesia-tutorial-of-the-week>. Accessed on April 22nd 2014.
18. Morgan et al. Renal physiology & anesthesia, Chapter 31. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical anesthesiology, 4th edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2006;727.
 19. <http://humanphysiology2011.wikispaces.com/12.+Urology>. Accessed on April 11th
 20. Gwinnutt M, Gwinnutt J. Renal physiology-part 1. Anaesthesia tutorial of the week 273. <http://www.wfsahq.org/anaesthesia-tutorial-of-the-week>. Accessed on April 22nd 2014.
 21. Kriz W, Elger M. Renal anatomy, Chapter 1. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. St Louis: Saunders Elsevier, 2010;6.
 22. Guyton AC, Hall JE. Urine formation by the kidneys: I. Glomerular filtration, renal blood flow, and their Control. In: Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology, 11th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006;316.
 23. Kriz W, Elger M. Renal anatomy, Chapter 1. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. St Louis: Saunders Elsevier, 2010;10..
 24. Kriz W, Elger M. Renal anatomy, Chapter 1. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. St Louis: Saunders Elsevier, 2010;9.
 25. Guyton AC, Hall JE. Urine formation by the kidneys: I. Glomerular filtration, renal blood flow, and their Control. In: Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology, 11th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006;314.
 26. Sedlak-Vadoc V. Funkcijsko ispitivanje uropoetskog Sistema, Poglavlje 11. Iz: Babić Lj, Borota R, Lučić A., 8. izdanje. Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2004;530.
 27. Sedlak-Vadoc V. Funkcijsko ispitivanje uropoetskog Sistema, Poglavlje 11. Iz: Babić Lj, Borota R, Lučić A., 8. izdanje. Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2004;531.
 28. Guyton AC, Hall JE. Urine formation by the kidneys: I. Glomerular filtration, renal blood flow, and their Control. In: Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology, 11th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006;318.
 29. Guyton AC. Stvaranje mokraće u bubrezima: I. Glomerularna filtracija, bubrežni protok krvi i njihova kontrola, Poglavlje 26. Iz: Guyton AC, urednik. Medicinska fiziologija, prevod devetog izdanja. Beograd: Savremena administracija, 1999;316.
 30. Sedlak-Vadoc V. Funkcijsko ispitivanje uropoetskog Sistema, Poglavlje 11. Iz: Babić Lj, Borota R, Lučić A. Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2004;532.
 31. Guyton AC. Stvaranje mokraće u bubrezima: I. Glomerularna filtracija, bubrežni protok krvi i njihova kontrola, Poglavlje 26. Iz: Guyton AC, urednik. Medicinska fiziologija, prevod devetog izdanja. Beograd: Savremena administracija, 1999;315.

32. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-R212.
33. Brenner RM, Brenner BM. Disorders of the kidney and urinary tract, Part ten. In: Braunwald E, et al. *Harrison's Principles of internal medicine*, 15th edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2001;1541.
34. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. The Acute Kidney Injury Network. Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care* 2007;11(2):R31.
35. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007;107:892-902.
36. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50:811-8.
37. Bellomo R, Kellum, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive care Med* 2001;27:1685-8.
38. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
39. Kellum J, Lameire N., for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical care* 2013;17:204.
40. Veljović R. Bubrezi i mokraćni putevi, Poglavlje 14. Iz: Stefanović S, urednik. *Specijalna klinička fiziologija*, peto izdanje. Beograd-Zagreb:Medicinska knjiga, 1987;924-8.
41. Gašparović V. Bubrežne bolesti i liječenje u JIL, Poglavlje 62. Iz: Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. *Intenzivna medicina*, prvo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2008;767.
42. Newhouse B. Acute kidney injury, Chapter 24. In: Bigatello LM et al: *Critical care handbook of the Massachusetts general hospital*, 5th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2010;335.
43. Brenner RM, Brenner BM. Disorders of the kidney and urinary tract, Part ten. In: Braunwald E, et al. *Harrison's Principles of internal medicine*, 15th edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2001;1542.
44. Oštrić V. Akutna insuficijencija bubrega, Poglavlje 2. Iz: Đukanović Lj, Oštrić V, urednici. *Bolesti bubrega*, prvo izdanje. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1999;42-3.
45. Radošević-Stašić B. Poremećaji bubrežnih funkcija, Poglavlje 30. Iz: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i saradnici. *Patofiziologija*, 5.izdanje. Zagreb:Medicinska naklada 2002;858.
46. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007;357:797-805.
47. Radošević-Stašić B. Poremećaji bubrežnih funkcija, Poglavlje 30. Iz: Gamulin S, Marušić M,

- Kovač Z i saradnici. Patofiziologija, 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2002;859.
48. Morgan et al. Renal physiology & anesthesia, Chapter 31. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical anesthesiology, 4th edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2006;733.
 49. Morgan et al. Renal physiology & anesthesia, Chapter 31. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical anesthesiology, 4th edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2006;734.
 50. Radošević-Stašić B. Poremećaji bubrežnih funkcija, Poglavlje 30. Iz: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i saradnici. Patofiziologija, 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2002;860.
 51. Marino PL . Oliguria and acute renal failure, Chapter 31. In: Marino PL, editor. The ICU book, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;580.
 52. Marino PL . Oliguria and acute renal failure, Chapter 31. In: Marino PL, editor. The ICU book, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;581.
 53. Marino PL . Oliguria and acute renal failure, Chapter 31. In: Marino PL, editor. The ICU book, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;582.
 54. Jefferson JA, Thurman JM, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury, Chapter 66. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology, 4th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, 2010;800.
 55. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2004; 66: 480–85.
 56. Ysebaert DK, De Greef KE, De Beuf A, et al. T cells as mediators in renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int* 2004; 66: 491–96.
 57. Rabb H. The T cell as a bridge between innate and adaptive immune systems: implications for the kidney. *Kidney Int* 2002; 61:1935–46.
 58. Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30.
 59. Radošević-Stašić B. Poremećaji bubrežnih funkcija, Poglavlje 30. Iz: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i saradnici. Patofiziologija, 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2002;871.
 60. Oštrić V. Akutna insuficijencija bubrega, Poglavlje 2. Iz: Đukanović Lj, Oštrić V, urednici. Bolesti bubrega, prvo izdanje. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1999;42-43.
 61. Radošević-Stašić B. Poremećaji bubrežnih funkcija, Poglavlje 30. Iz: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i saradnici. Patofiziologija, 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2002;876.
 62. Bhandari S, Johnston P, Fowler RC, Joyce A, Turney JH. Nondilated bilateral ureteric obstruction. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2337-9
 63. Chapman ME, Reid JH. Use of percutaneous nephrostomy in malignant ureteric obstruction. *Br J Radiol* 1991;64:318-20.
 64. Hoitsma AJ, Wetzels JF, Koene RA. Drug-induced nephrotoxicity. *Drug safety* 1991;6:131-47.
 65. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613-21.

66. Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Drug-associated acute renal failure. A prospective collaborative study of 81 biopsied patients. *Adv Exp Med Biol* 1987;212:125-8.
67. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments-Drugs renal toxicity. *Néphrologie & Thérapeutique* 2010;6, 58-74.
68. Oštrić V. Akutna insuficijencija bubrega, Poglavlje 2. Iz: Đukanović Lj, Oštrić V, urednici. *Bolesti bubrega, prvo izdanje*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1999;52.
69. Bentley ML, Corwin HL, Dasta JD. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* 2010;38:S169-S174.-Suppl.
70. Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A, et al. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Saf* 2002;25:537-44.
71. Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, et al. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:212-7.
72. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:1-9.
73. Bennett WM, Wood CA, Houghton DC, et al. Modification of experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 1986; 8:292-6.
74. Meyer RD. Risk factors and comparisons of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides. *Am J Med* 1986; 80:119-25.
75. Matzke GR, Lucarotti RL, Shapiro HS. Controlled comparison of gentamicin and tobramycin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 1983;3:11-7.
76. Oštrić V. Akutna insuficijencija bubrega, Poglavlje 2. Iz: Đukanović Lj, Oštrić V, urednici. *Bolesti bubrega, prvo izdanje*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1999;53.
77. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36:S216-S223.
78. Cunha BA. Antibiotic pearls & pitfalls, Chapter 10. In: Cunha BA, editor. *Antibiotic essentials, 12th edn*. Burlington: Jones & Bartlett learning, 2013;515.
79. Cunha BA. Antibiotic pearls & pitfalls, Chapter 10. In: Cunha BA, editor. *Antibiotic essentials, 12th edn*. Burlington: Jones & Bartlett learning, 2013;514.
80. Baronica R, Tonković D, Bandić Pavlović D, Drvar Ž, Sakan S, Bačić Baronica K. HES solutions in critical illness, trauma and perioperative period. *Signa Vitae* 2014;9(Suppl 1):15-20.
81. Dellinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
82. Christiansen C. X-ray contrast media-an overview. *Toxicology* 2005;209:185-7.
83. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW on behalf of members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Contrast media induced

- nephrotoxicity: a consensus report. *European Radiology* 1999; 9: 1602–13.
84. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *The British Journal of Radiology* 2003; 76: 513–8.
 85. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *American Journal of Roentgenology* 1991; 157: 49–58.
 86. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243–8.
 87. Wong GTC, Irwin MG. Contrast-induced nephropathy. *British Journal of Anaesthesia* 2007;99: 474–83.
 88. Jakobsen JA, Lundby B, Kristoffersen DT, Borch KW, Hald JK, Berg KJ. Evaluation of renal function with delayed CT after injection of nonionic monomeric and dimeric contrast media in healthy volunteers. *Radiology* 1992; 182: 419–24.
 89. Morris TW, Fischer HW. The pharmacology of intravascular radiocontrast media. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26:143–60.
 90. Bourin M, Jolliet P, Ballereau F. An overview of the clinical pharmacokinetics of x-ray contrast media. *Clin Pharmacokinet* 1997;32: 180–93.
 91. Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. *Journal of Intensive Care Medicine* 2005;20:63–75.
 92. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1542–50.
 93. Persson PB, Patzak A. Renal haemodynamic alterations in contrast medium-induced nephropathy and the benefit of hydration. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20[Suppl 1]:i2–i5.
 94. Dickinson MC, Kam PCA. Intravascular iodinated contrast media and the anaesthetist. *Anaesthesia* 2008;63:626-34.
 95. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity-questions and answers. *British Journal of Radiology* 1998;71:357–65.
 96. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *Journal of the American Medical Association* 1996;275:1489–94.
 97. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S: Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 9(4):R363YR374, 2005.
 98. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R: Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 2006;69(11):1996-2002.
 99. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, et al.: Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 2010;77(6):527-35.
 100. Mariano F, Cantaluppi V, Stella M, et al. Circulating plasma factors induce tubular and

- glomerular alterations in septic burns patients. *Crit Care* 2008;12(2):R42.
101. Gomez H, Ince C, de Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss, Kellum JA. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and tubular cell adaptation to injury. *Shock* 2014;41:3-11.
 102. Fry DE: Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg* 2012;78(1):1-8.
 103. Seely KA, Holthoff JH, Burns ST, et al.: Hemodynamic changes in the kidney in a pediatric rat model of sepsis-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301(1):F209-F217.
 104. Tiwari MM, Brock RW, Megyesi JK, Kaushal GP, Mayeux PR: Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(6):F1324-F1332.
 105. Holthoff JH, Wang Z, Seely KA, Gokden N, Mayeux PR: Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81(4):370-8.
 106. Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science* 2011;333:1109-12.
 107. Frank M, Duvezin-Caubet S, Koob S, et al.: Mitophagy is triggered by mild oxidative stress in a mitochondrial fission dependent manner. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823:2297-310.
 108. Wang Y, Nartiss Y, Steipe B, McQuibban GA, Kim PK: ROS-induced mitochondrial depolarization initiates PARK2/PARKIN-dependent mitochondrial degradation by autophagy. *Autophagy* 2012;8:1462-76.
 109. Helvig FC, Shutz CB. A liver and kidney syndrome: clinical, pathological and experimental studies. *Surg Gynecol Obstet* 1932;55:570-82.
 110. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956;271:1121-5.
 111. Davenport A, Ahmad J, Al-Khafaji A, Kellum JA, Genyk YS, Nadim MK. Medical management of hepatorenal syndrome *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:34-41.
 112. Nayak SL, Maiwall R, Nandwani A, Ramanarayanan S, Mathur RP, Kumar R, et al. Management of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatol Int* 2013;7:813–9.
 113. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1066-79.
 114. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-27.
 115. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
 116. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities

- and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-41.
117. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(Suppl. 3):S288-94.
 118. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279-90.
 119. Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:111-9.
 120. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
 121. Gueutin V, Meftah A, Desbuissons G, Debchi L, Langlois A, Shehwaro N, Izzedine H. Le syndrome hépatorénal: mise au point. *Néphrologie & Thérapeutique* 2013;9:471-80.
 122. Lynch G. Hepatorenal syndrome. Anaesthesia tutorial of the week 240. www.totw.anaesthesiologists.org. Accessed on April 21st 2014.
 123. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:8-18.
 124. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2886-91.
 125. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome *JACC* 2008;52:1527-39.
 126. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
 127. Figueras J, Stein L, Diez V, Weil MH, Shubin H. Relationship between pulmonary hemodynamics and arterial pH and carbon dioxide tension in critically ill patients. *Chest* 1976;70:466-72.
 128. Brady JP, Hasbargen JA. A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients. *Semin Dial* 2000;13:252-5.
 129. McCullough PA, Sandberg KR. Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif* 2004;22:136-42.
 130. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17-22.
 131. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-9.
 132. Herzog CA. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:7-10.
 133. Berry N, Fletcher S. Abdominal compartment syndrome. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2012;3:110-6.
 134. World Society of the abdominal compartment syndrome. 2004. Available from <http://>

www.wsacs.org/accessed April 24th 2014.

135. Vidal MG, Ruiz Weisser J, Gonzalez F, Toro MA, Loudet C, Balasini C, Canales H, Reina R, Estenssoro E. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:1823-31.
136. Daugherty EL, Liang H, Taichman D, Hansen-Flaschen J, Fuchs BD. Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large-volume resuscitation. *J Intensive Care Med* 2007;22:294-9.
137. Sugrue M, Buist MD, Hourihan F, Deane S, Bauman A, Hillman K: Prospective study of intra-abdominal hypertension and renal function after laparotomy. *Br J Surg* 1995;82:235-8.
138. Malbrain ML, De laet IE: Intra-abdominal hypertension: Evolving concepts. *Clin Chest Med* 2009;30:45-70,viii.
139. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, Freedlender AE, Nolan SP: Elevated intraabdominal pressure and renal function. *Ann Surg* 1982;196:594-7.
140. Barnes GE, Laine GA, Giam PY, Smith EE, Granger HJ: Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure. *Am J Physiol* 1985;248:R208-R213.
141. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. definitions. *Intensive Care Med* 2006;32:1722-32.
142. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
143. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med* 2007;18:90-100.
144. Wrogemann K, Pena SD. Mitochondrial calcium overload: a general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *Lancet* 1976;1:672-4.
145. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2007;2:210-8.
146. de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med* 2003;29:1121-5.
147. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1995;17:467-74.
148. Zager RA, Gamelin LM. Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 1989;256:F446-F455.
149. Zager RA. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 1989;60:619-29.
150. Del Giudice A, Aucella F. Acute renal failure in the elderly: epidemiology and clinical features. *J Nephrol.* 2012;25 Suppl 19:S48-57.

151. Anderson S, Eldadah B, Halter JB, et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:28-38.
152. Beck LH. Changes in renal function with aging. *Clin Geriatr Med* 1998;14:199–209.
153. Baylis C, Corman B. The aging kidney: insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:699–709.
154. Lindeman RD, Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol* 1986;21:379–406.
155. Percy C, Pat B, Poronnik P, Gobe G. Role of oxidative stress in age-associated chronic kidney pathologies. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:78–83.
156. Johnson 2nd TM, Miller M, Pillion DJ, Ouslander JG. Arginine vasopressin and nocturnal polyuria in older adults with frequent nighttime voiding. *J Urol* 2003;170:480–4.
157. Dodds C, Murray D. Pre-operative assessment of the elderly. *BJA CEPD Reviews* 2001;1:181-4.
158. Castellani S, Ungar A, Cantini C, et al. Excessive vasoconstriction after stress by the aging kidney: inadequate prostaglandin modulation of increased endothelin activity. *J Lab Clin Med* 1998;132:186-94.
159. Fuiano G, Sund S, Mazza G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int* 2001;59:1052-8.
160. Angus DC, Barnato AE, Linde-Zwirble WT, Weissfeld LA, Watson RS, Rickert T, Rubenfeld GD. Use of intensive care at the end of life in the United States: an epidemiologic study. *Crit Care Med* 2004;32:638-43.
161. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000;26:915–21.
162. Chronopoulos A, Rosner MH, Cruz DN, Ronco C. Acute kidney injury in elderly intensive care patients: a review *Intensive Care Med* 2010;36:1454–64.
163. Sedlak-Vadoc V. Funkcijsko ispitivanje uropoetskog Sistema, Poglavlje 11. Iz: Babić Lj, Borota R, Lučić A. Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2004;554.
164. Morgan et al. Anesthesia for patients with renal disease, Chapter 32. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical anesthesiology*, 4th edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2006;743.
165. Furger P. Labor differentialdiagnostik-Kreatinin, Chapter 1. In: Furger P. *Labor quick*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2009;83.
166. Sedlak-Vadoc V. Funkcijsko ispitivanje uropoetskog Sistema, Poglavlje 11. Iz: Babić Lj, Borota R, Lučić A. Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije. Novi Sad:

- Medicinski fakultet, 2004;559.
167. Hinkelbein J, Genzwürker H. Formeln, Chapter A., In: Hinkelbein J, Genzwürker H. Formeln und scores in anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2013;153.
168. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
169. Hinkelbein J, Genzwürker H. Formeln, Chapter A., In: Hinkelbein J, Genzwürker H. Formeln und scores in anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2013;151.
170. Milner Q. Renal disease, Chapter 6, In: Allman KG, Wilson IH. Oxford handbook of anaesthesia, 3rd edn, New York: Oxford University Press, 2012;128.
171. Halwachs-Baumann G. Nephrologische Labordiagnostik, Chapter 9, In: Halwachs-Baumann G. Labormedizin-Klinik-Praxis-Fallbeispiele. Wien: SpringerWienNewYork, 2011;294.
172. Sedlak-Vadoc V. Funkcijsko ispitivanje uropoetskog Sistema, Poglavlje 11. Iz: Babić Lj, Borota R, Lučić A. Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2004;552.
173. Furger P. Labor differentialdiagnostik-Harnstoff, Chapter 1. In: Furger P. Labor quick. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2009;49.
174. Bagshaw SM, Gibney RTN. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl):S152-8.
175. Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anestesiol* 2010;76:425-40.
176. Gonzalez F, Vincent F. Biomarkers for acute kidney injury in critically ill patients. *Minerva Anestesiol* 2012;78:1394-1403.
177. Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:387-94.
178. Hofmann W, Schmolke M. Niere und ableitende Harnwege, Chapter 8, In: Renz H. Praktische labordiagnostik. Berlin, New York, Walter de Gruyter, 2009;248.
179. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:533-9.
180. Delanaye P, Lambermont B, Chappelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:980-3.
181. Royakkers AA, van Suijlen JD, Hofstra LS, Kuiper MA, Bouman CS, Spronk PE et al. Serum cystatin C-A useful endogenous marker of renal function in intensive care unit patients at risk for

- or with acute renal failure? *Curr Med Chem* 2007;14:2314-7.
182. Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005;9:R139-43.
 183. Hofmann W, Schmolke M. Niere und ableitende Harnwege, Chapter 8, In: Renz H. *Praktische labordiagnostik*. Berlin, New York, Walter de Gruyter, 2009;250.
 184. Furger P. Nephrologie, metabolismus, Chapter 8. In: Furger P. *Notfall quick*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2009;344. [German]
 185. Duraković Z, Gašparović V, Ivanović D, Gjurašin M, Radošević-Stašić B. Poremećaji bubrežnih funkcija, poglavlje 30. U: Gamulin S i saradnici. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2002;879. [Croatian]
 186. Duraković Z, Gašparović V, Ivanović D, Gjurašin M, Radošević-Stašić B. Poremećaji bubrežnih funkcija, poglavlje 30. U: Gamulin S i saradnici. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2002;880.
 187. Marino PL. Platelets in critical illness, Chapter 37. In: Marino PL, editor. *The ICU book*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;687.
 188. Lai T, Wang C, Pan S, Huang T, Lin M, Lai C. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Critical Care* 2013, 17:R231.
 189. Vučović D. Intenzivna terapija bolesnika sa poremećenom bubrežnom funkcijom, poglavlje 18. U: Vučović D i saradnici. *Intenzivna terapija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1998;691-2.
 190. Oštrić V. Akutna insuficijencija bubrega, Poglavlje 2. Iz: Đukanović Lj, Oštrić V, urednici. *Bolesti bubrega, prvo izdanje*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1999;57-59.
 191. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ* 2006;333:786-90.
 192. Singbarti K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney International* 2012;81:819-25.
 193. Hoste E, Lameire N, Vanholder R, Benoit D, Decruyenaere J, Colardyn F. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1022-30.
 194. Ishikawa S, Griesdale D, Lohser J. Acute kidney injury after lung resection surgery: incidence and perioperative risk factors. *Anesth Analg* 2012;114:1256-62).
 195. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Gajic O et al. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1744-51.
 196. Zhang J, Feng G, Yang Y, Zhang P, Pu C, Zhao G. Acute kidney injury after radical gastrectomy: a single centre study. *Int Urol Nephrol* 2014;46:973-7.
 197. Kim CS, Oak CY, Kim HY, Kang YU, Choi JS, Bae AH et al. Incidence, predictive factors and

- clinical outcomes of acute kidney injury after gastric surgery for gastric cancer. *PloS ONE* 2013;8:e82289. doi:10.1371/journal.pone.0082289.
198. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma KS, Kim SW. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. *Yonsei Med J* 2013;54:965-72.
 199. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey AT. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical Care Research and Practice* 2012;doi:10.1155/2012/691013.)
 200. Prowle JR, Liu Y, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care* 2011;15:R172.
 201. Marino PL . Clinical scoring systems, Appendix 3. In: Marino PL, editor. *The ICU book*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;997.
 202. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation : a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591-597.
 203. Marino PL . Clinical scoring systems, Appendix 3. In: Marino PL, editor. *The ICU book*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;998.
 204. Popović Z, Kovač Z. Poremećaji acidobazne ravnoteže, Poglavlje 9. Iz: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i saradnici. *Patofiziologija*, 5.izdanje. Zagreb:Medicinska naklada 2002;289.
 205. Fortescue EB, Kahn K, Bates DW. Development and validation of a clinical prediction rule for major adverse outcomes in coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 2001;88:1251-8.
 206. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:1397-403.
 207. Ying W, Li J, Yuan X, Chuan-yun Q, Shu-sheng L, Tie-he Q et al. Prevalence, risk factors, clinical course, and outcome of acute kidney injury in Chinese intensive care units: a prospective cohort study. *Chin Med J* 2013;126 (23): 4409-16.
 208. Ruiz NJF, Castro DPC, Guerra AMM, Saldarriaga FM, Hernandez JDM. Renal injury study in critical ill patients in accordance with the new definition given by the Acute Kidney Injury Network. *Journal of Critical Care* 2011;26:206-12.
 209. Mohamed H, Mukhtar A, Mostafa S, Wageh S, Eladawy A, Zaghlol A et al. Epidemiology of acute kidney injury in surgical intensive care at University Hospital in Egypt. A prospective observational study. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2013;29:413-7.
 210. Nisula S, Kaukonen K, Vaara ST, Korhonen A, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013;39:420-8.)
 211. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology

- Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiol* 2011;77:1072-83.
212. Hoste E, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care* 2006, 10:R73 (doi:10.1186/cc4915).
213. Arsić Miodrag, Vitalno-demografska situacija u Vojvodini, Poglavlje 1, iz: Jevtić M, urednik: Zdravstveno stanje stanovništva Autonomne pokrajine Vojvodine 2009.godine. Novi Sad, Institut za javno zdravlje Vojvodine, strana 11.
214. <http://www.who.int/countries/srb/en/>,
215. <http://www.who.int/countries/fin/en/>
216. Knaus WA. APACHE 1978-2001: The development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg* 2002;137:37-41.
217. <http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>
218. Ali T, Khan I, Simpson W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1292-8.
219. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:431-9.
220. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159-69. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Bubreg, Poglavlje 23. Iz: Rang HP et al. Farmakologija, prevod petog izdanja. Beograd; Data status; 2005;362.*
221. Clarke P, Simpson KH. Diuretics and renal tubular function. *BJA CEPD Reviews*. 2001;1:99-103.
222. Dibiasio A, Hallisey R, Kalafatas Davis K. Supplemental drug information, Appendix. In: Bigatello LM et al: *Critical care handbook of the Massachusetts general hospital, 5th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2010;671.*
223. Howard PA, Dunn MI. Aggressive diuresis for severe heart failure in the elderly. *Chest* 2001;119:807-10.
224. Raouf S, Goulet K, Esan A, Hess DR, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure-Part 2-nonventilatory strategies. *Chest* 2010;137:1437-48.
225. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD for the National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:966-73.
226. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Nacendo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA: Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators: Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004;32:1669-77.
227. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. I. Effects of

- diuretics. *American Journal of Physiology* 1994; 267: F1059-62.
228. Heyman SN, Rosen S, Epstein FH, Spokes K, Brezis ML. Loop diuretics reduce hypoxic damage to proximal tubules of the isolated perfused rat kidney. *Kidney International* 1994;45: 981-5.
229. Rosenberger C, Heyman SN, Rosen S, et al. Up-regulation of HIF in experimental acute renal failure: evidence for a protective transcriptional response to hypoxia. *Kidney International* 2005; 67: 531-42.
230. Gerber JG, Nies AS. Furosemide induced vasodilatation: importance of state of hydration and filtration. *Kidney International* 1980;18:454-9.
231. Janssen BJ, Struyker-Boudier HA, Smits JF. Acute arteriolar vasoconstriction following furosemide in conscious spontaneously hypertensive rats. *European Journal of Pharmacology* 1989;170:1-9.
232. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *British Medical Journal* 2006;333:420.
233. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM; Shaw AD, Tumlin JA, Trevino SA, Kimmel PL, Seneff MG. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Critical Care* 2013;17:R207.
234. Johnson JO, Grecu L, Lawson NW. Autonomic nervous system, Chapter 15. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. *Clinical anesthesia*, 6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009;339-40.
235. Marino PL. Hemodynamic drug infusions, Chapter 16. In: Marino PL. *The ICU book*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007;300.
236. Schwartz LB, Gewertz BL. The renal response to low dose dopamine. *J Surg Res* 1988;45:574-88.
237. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta analysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526-1531.
238. Pawlik W, Sheperd AP, Jacobson ED: Effect of vasoactive agents on intestinal oxygen consumption and blood flow in dogs. *J Clin Invest* 1975, 56:484-490.
239. Sheperd AP, Pawlik W, Mailman D, Burks TF, Jacobson ED: Effects of vasoconstrictors on intestinal vascular resistance and oxygen extraction. *Am J Physiol* 1976, 230:298-303.
240. Marino PL. Hemodynamic drug infusions, Chapter 16. In: Marino PL. *The ICU book*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007;310.
241. Persson PB. Renal blood flow autoregulation in blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:67-72
242. Bellomo R, Di Giantomasso D. Noradrenaline and the kidney: friends or foes. *Crit Care* 2001;5:294-8.

243. Borthwick E, Ferguson A. Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management, and outcomes. *BMJ* 2010 5;341:c3365. doi: 10.1136/bmj.c3365.
244. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Swärd K, Ricksten SE. Effects of noradrenaline on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2011;37:60-7.
245. Bersten AD, Holt AW. Vasoactive drugs and the importance of renal perfusion pressure. *New Horiz* 1995;3:650-61.
246. Albanese J, Leone M, Garnier F, Bourgoin A, Antonini F, Martin C. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 2004;126:534-9.
247. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care* 2005;33:780-6.
248. Alfonzo AVM, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders-clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation* 2006;70:10-25.
249. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:324-30.
250. Weiner ID, Wingo CS. Hyperkalemia: a potential silent killer. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1535-43.
251. Khanagavi J, Gupta T, Aronow WS, Shah T, Garg J, Ahn C, et al. Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes *Arch Med Sci* 2014; 10, 2: 251-7.
252. McMahon GM, Mendu ML, Gibbons FK, Christopher KB. Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality *Intensive Care Med* 2012;38:1834-42.
253. Phypers B, Pierce JMT. Lactate physiology in health and disease. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2006;6:128-132.)
254. Marino PL. Tissue oxygenation, Chapter 11. In: Marino PL. *The ICU book*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007;202.
255. Aduen J, Bernstein WK, Khastgir T, et al. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. *JAMA* 1994;272:1678-85.
256. Bakker J, Coffernils M, Leon M, et al. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in septic shock. *Chest* 1991;99:956-62.
257. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, Pettila K, Korhonen A, Uusaro A et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Critical Care* 2013;17:R295.
258. Liu YL, Prowle J, Licari E, Uchino S, Bellomo R. Changes in blood pressure before the

- development of nosocomial acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:504-11.
259. Jevtić M. Morbiditet (Obolevanje), Poglavlje 2. Iz: Jevtić M, urednik. Zdravstveno stanje stanovništva grada Novog Sada 2009.godine. Novi Sad: Institut za javno zdravlje Vojvodine, 2009;23.
260. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension* 2008;52:818-27.
261. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres M, Poulter N, et al. hypertension treatment and control in 5 European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10-7.
262. AIHW analysis of AusDiab study; reproduced from Australian Institute of Health and Welfare 2008. Australia's health 2008. Cat. no. AUS 99. Canberra: AIHW.
263. Briganti EM, Shaw JE, Chadban SJ, Zimmet PZ, Welborn TA, McNeil JJ, et al. Untreated hypertension among Australian adults: the 1999–2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Med J Aust* 2003;179:135-9.
264. Bernieh B, Al Hakim M, Boobes Y et al. Pattern of acute renal failure in a tertiary hospital in the United Arab Emirates. *Transplant Proc* 2004;36:1780-3.
265. Panwar R, Lanyon N, Davies AR, Bailey M, Pilcher D, Bellomo R. Mean perfusion pressure deficit during the initial management of shock-an observational cohort study. *Journal of Critical Care* 2013;28:816-24.
266. Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R: Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care* 2012, 18:585–592.
267. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Schetz MR, Woittiez AJ, Critical Care Nephrology Working Group of the European Society of Intensive Care Medicine: Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the working group for Nephrology, ESICM. *Intensive Care Med* 2010, 36:392–411.
268. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:1-9.
269. Rim MY, Ro H, Kang WC, Kim AJ, Park H, Chang H, Lee HH, Chung W, Jung JY. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study. *Am J Kidney Dis* 2012;60:576-82.)
270. Nielson E, Hennrikus E, Lehman E, Mets B. Angiotensin axis blockade, hypotension, and acute kidney injury in elective major orthopedic surgery. *Journal of Hospital Medicine* 2014;9:283-8.

271. Shi P, Li Z, Young N, Ji F, Wang Y, Moore P, Liu H. The Effects of Preoperative Renin-Angiotensin System Inhibitors on Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013;27:703-9.
272. Furger P. Labor differentialdiagnostik-Harnstoff, Chapter 1. In: Furger P. Labor quick. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2009;49.
273. Halwachs-Baumann G. Nephrologische Labordiagnostik, Chapter 9, In: Halwachs-Baumann G. *Labormedizin-Klinik-Praxis-Fallbeispiele*. Wien: SpringerWienNewYork, 2011;294.
274. Ostermann M, Philips BJ, Forni LG. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Critical Care* 2012, 16:233.
275. Dewitte A, Biais M, Petit L, Cochard J, Hilbert G, Combe C, Sztark F. Fractional excretion of urea as a diagnostic index in acute kidney injury in intensive care patients. *Journal of critical care* 2012;27:505-10.
276. Vanmassenhove J, Glorieux G, Hoste E, Dhondt A, Vanholder R, van Biesen W. Urinary output and fractional excretion of sodium and urea as indicators of transient versus intrinsic acute kidney injury during early sepsis. *Critical Care* 2013, 17:R234.
277. Bagshaw SM, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury: a prospective observational study. *Journal of critical care* 2013;28:371-8.
278. Blantz RC. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int* 1998;53:512-523.
279. Rachoin J, daher R, Moussallem C, Milcarek B, Hunter K, Schorr C, Abboud M, Henry P, Weisberg LS. The fallacy of the BUN:creatinine ratio in critically ill patients *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2248-54.
280. Drawz PE, Miller RT, Sehgal AR. Predicting hospital-acquired acute kidney injury- a case-controlled study. *Renal Failure* 2008;30:848-55.
281. Qi Q, Forman JP, Jensen MK, Flin A, Curhan GC, Rimm EB, Hu FB, Qi L. Genetic predisposition to high blood pressure associates with cardiovascular complications among patients with type 2 Diabetes-two independent studies. *Diabetes* 2012;61:3026-32.
282. Hales M, Solez K, Kjellstrand C. The anemia of acute renal failure: association with oliguria and elevated blood urea. *Ren Fail* 1994;16:125-31.
283. Shema-Didi L, Ore L, Geron R, Kristal B. Is anemia at hospital admission associated with in-hospital acute kidney injury occurrence? *Nephron Clin Pract* 2010;115:c168-c176.
284. Causey MW, Maykel JA, Hatch Q, Miller S, Steele SR. Identifying risk factors for renal failure and myocardial infarction following colorectal surgery. *Journal of Surgical Research* 2011;170:32-7.
285. De Santo L, Romano G, Della Corte AD, de Simone V, Grimaldi F, Cotrufo M, de Feo M: Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney

- injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 965-970.
286. Swaminathan M, Phillips B, Conlon P, Smith P, Newman M, Staffors-Smith M, Cool D. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:784-92.
287. Johannes T, Mik EG, Nohe B, Unertl KE, Ince C. Acute decrease in renal microvascular pO₂ during acute normovolemic hemodilution. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F796-F803.
288. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, The Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients *Critical Care* 2014,18:R144.