

Aleksandar Gavrić¹, Jurij Matija Kališnik²

Akutna ledvična okvara po operaciji na srcu

Acute Kidney Injury after Heart Surgery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna ledvična okvara, srčna kirurgija

Akutna ledvična okvara (ALO) po operaciji na srcu pomembno vpliva na pooperativno okrevanje. Že blage okvare ledvične funkcije, pri katerih pride le do majhnega porasta kreatinina, poslabšajo kratkoročno in dolgoročno preživetje po operaciji. Mednarodne raziskave ugotavljajo, da je incidenca ALO po srčnih operacijah 2–40 %. Razlika v incidenci med raziskavami je predvsem posledica neenotnega diagnostičnega kriterija ALO in razlik v preiskovalnih skupinah. V članku opišemo tri najpogostejše diagnostične kriterije ALO. Problem v diagnostiki predstavlja tudi določanje ALO na podlagi sprememb v koncentraciji serumskega kreatinina, ki se pojavijo šele v 24 urah po začetku ledvične okvare. Z odkrivanjem novih bioloških označevalcev bi lahko hitreje postavili diagnozo in tako prej zdravili ter potencialno preprečili nadaljnjo ledvično okvaro.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute kidney failure, acute kidney injury, heart surgery

Acute kidney injury (AKI) is associated with worse outcomes after cardiac surgery. It is known that even milder degrees of AKI detected as a small increase in serum creatinine occur frequently and also affect short- and long-term survival. The incidence of AKI after heart surgery varies from 2% to 40% according to different studies. This diversity in the incidence is mainly due to the lack of uniform diagnostic criteria but partly also due to the differences in the examined study cohorts. In the article, we describe three most commonly used definition criteria. Currently, the diagnosis of AKI is based on changes in creatinine values. However, creatinine might increase only 24 hours or even later after the initiation of AKI which suggests that it is inherently unsuitable to serve as a good and reliable early biomarker of AKI. Therefore, new potential biomarkers of kidney injury are described in this review article.

¹ Aleksandar Gavrić, dr.med, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; aleksandar.gavri@gmail.com

² Doc. dr. Jurij Matija Kališnik, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Akutna ledvična okvara (ALO) po operaciji na srcu je pomemben in pogost pooperativni zaplet, ki je neodvisno povezan z višjo umrljivostjo in podaljšano hospitalizacijo (1). Takoj za sepso je operacija na srcu najpogostejši vzrok za ALO pri bolnikih, ki se zdravijo v enoti za intenzivno terapijo (2).

Incidenca ALO po srčni operaciji se v literaturi zaradi neenotne definicije ALO močno razlikuje. Blaga oblika ALO, pri kateri pride do manjšega porasta kreatinina, se pojavlja pri 2–40 % bolnikov, hujša oblika ALO, ki potrebuje dializno zdravljenje, pa v 5 % (1, 3, 4).

Kljub dejstvu, da je pri večini bolnikov porast kreatinina le prehodni in se ledvična funkcija popravi najpogosteje v treh dneh po operaciji, danes vemo, da tudi prehodni porast kreatinina vpliva na pooperativno preživetje (1). Zaradi tega so hitrejša prepoznavanja bolnikov, razvoj učinkovitejših preventivnih ukrepov in učinkovitejše zdravljenje pomembni klinični cilji.

DEFINICIJA AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

V literaturi je opisanih več kot 30 definicij ALO (5). Najpogosteje uporabljeni kriteriji so trije (5–7):

- RIFLE (angl. *Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage renal failure*) (tabela 1),
- AKIN (angl. *Acute Kidney Injury Network*) in
- KDIGO (angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

AKIN je novejša klasifikacija (tabela 2), ki loči tri stopnje ledvične okvare (6). Po uvedbi te definicije se je izkazalo, da je incidenca ALO višja, kot so sprva domnevali (1). KDIGO je zadnja klasifikacija, ki je bila predstavljena leta 2012 in razvršča ALO tako kot AKIN v tri stopnje (tabela 3) (7).

Ne glede na diagnostični kriterij je pri ALO pogosta oligurija (izločanje urina pod 400 ml/dan), porast serumske koncentracije sečnine in kreatinina ter elektrolitno in kislinsko-bazno neravnovesje (8).

Tabela 1. Klasifikacija RIFLE akutne ledvične okvare.

	Povečanje serumske koncentracije kreatinina	Diureza	Zmanjšanje glomerulne filtracije
Tveganje (angl. <i>Risk</i>)	1,5-kratno	< 0,5 ml/kg/h v 6 urah	25 %
Poškodba (angl. <i>Injury</i>)	2-kratno	< 0,5 ml/kg/h v 12 urah	50 %
Popuščanje (angl. <i>Failure</i>)	3-kratno	< 0,3 ml/kg/h v 24 urah ali anurija 12 ur	75 %
Izguba (angl. <i>Loss</i>)	potreba po ledvični nadomestni terapiji za obdobje > 2 tedna		
Končna odpoved (angl. <i>End-stage</i>)	potreba po ledvični nadomestni terapiji za obdobje > 3 mesecev		

Tabela 2. Klasifikacija AKIN akutne ledvične okvare. sKRE – serumska koncentracija kreatinina.

	Povečanje serumske koncentracije kreatinina	Diureza
Stopnja 1	1,5–1,9-kratno ali povečanje $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ sKRE	< 0,5 ml/kg na uro $\times 6$ h
Stopnja 2	2–2,9-kratno	< 0,5 ml/kg na uro $\times 12$ h
Stopnja 3	3-kratno ali povečanje $\geq 44,2 \mu\text{mol/l}$ sKRE, če je izhodiščna vrednost sKRE $> 353,6 \mu\text{mol/l}$	< 0,3 ml/kg na uro $\times 24$ h ali anurija $\times 12$ h

Tabela 3. Klasifikacija KDIGO akutne ledvične okvare. sKRE – serumska koncentracija kreatinina, eGFR – ocenjena stopnja glomerulne filtracije.

	Povečanje serumske koncentracije kreatinina	Diureza
Stopnja 1	1,5–1,9-kratno ali povečanje $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ sKRE	$< 0,5 \text{ ml/kg}$ 6 h–12 h
Stopnja 2	2–2,9-kratno	$< 0,5 \text{ ml/kg}$ $\geq 12 \text{ h}$
Stopnja 3	3-kratno ali povečanje $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ sKRE ali potreba po ledvični nadomestni terapiji ali padec eGFR $< 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pri bolnikih $> 18 \text{ let}$	$< 0,3 \text{ ml/kg}$ $\geq 24 \text{ h}$ ali anurija $\geq 12 \text{ h}$

Tabela 4. Dejavniki, ki vplivajo na koncentracijo serumskega kreatinina. TMP-SMZ – trimetoprim-sulfametoksazol.

PORAST KREATININA	PADEC KREATININA
↑ mišična masa	↓ mišična masa
rabdomioliza	
zdravila (cimetidin, cefoksitin, TMP-SMZ, probenecid)	
prehrana (meso, dodatki, ki vsebujejo kreatinin)	

Vse tri klasifikacije uporabljajo za razvrstitev bolnikov v različne skupine ALO spremembo serumske koncentracije kreatinina ali diurezo. Koncentracija serumskega kreatinina je tradicionalni označevalec za oceno ledvične funkcije, vendar ima pomembne pomanjkljivosti. Na njegovo koncentracijo vpliva več dejavnikov (tabela 4) (2). Porast v krvi zaznamo, ko je okrnjene vsaj 50 % ledvične funkcije in šele, ko je doseženo stabilno stanje (2). Prepoznava bolnikov z ALO je zamudna, saj pride do dviga koncentracije kreatinina po 24 urah ali še kasneje po začetku ALO (9).

VPLIV AKUTNE LEDVIČNE OKVARE NA PREŽIVETJE IN ZAPLETE

ALO poslabša prognozo bolnikov po srčni operaciji. Že blag porast koncentracije serumskega kreatinina ($26,5 \mu\text{mol/l}$ ali več) predstavlja trikrat večje tveganje za smrt 30 dni po operaciji (10).

Povečano tveganje za smrt ostaja tudi pet let po operaciji (11). Povezava med kratkoročno in dolgoročno umrljivostjo ter stopnjo ALO je neposredna (12). Glede na raz-

lične vire je pooperativna umrljivost pri bolnikih po operaciji na srcu, ki razvijejo ALO, 18–80 %, pri čemer je najvišja umrljivost pri bolnikih, ki potrebujejo dializno zdravljenje. Pri bolnikih brez ALO je pooperativna umrljivost 0,9–6,4 % (13).

Na pooperativno smrtnost vpliva stopnja ALO, amplituda najvišjega porasta kreatinina in trajanje ALO. Stopnja ALO neposredno vpliva na dolgoročno preživetje bolnikov (14). Bolniki z ALO imajo povečano dolgoročno tveganje za razvoj srčnega popuščanja (15). ALO tudi pospeši razvoj že obstoječe kronične ledvične bolezni (16). Pooperativna ALO poveča pooperativno umrljivost tudi pri bolnikih s presajenim srcem (17).

Kljub dejstvu, da so izboljšano medikamentozno zdravljenje in razmah perkutanih interventnih posegov v globalnem smislu povzročili zmanjšanje števila operacij na srcu, so po drugi strani operirani bolniki vse starejši in imajo vse več pridruženih bolezni (18). Tako ni naključje, da se je smrtnost zaradi ALO pri ameriški populaciji bolnikov, operiranih na srcu, dvignila s 30 % leta 1999 na 47 % leta 2008 (19).

PATOFIZIOLOGIJA AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PO SRČNI OPERACIJI

Najpogostejši mehanizem okvare za ALO po srčni operaciji je ishemično-reperfuzijska oziroma prerenalna okvara, ki običajno izzveni v 24–48 urah. Pri bolnikih z renalno okvaro, kjer pride do akutne tubulne nekroze, vzpostavitev normalne ledvične funkcije traja dlje časa (20).

Pri ishemično-reperfuzijski okvari se sprva razvije ishemična okvara, ki ji sledi reperfuzija. V tkivu se tvorijo reaktivne kisikove spojine, pride do vnetja in s tem dodatne okvare tkiva (slika 1) (21). Najpogostejši vzroki za ledvično ishemijo pri srčni operaciji so srčno popuščanje, pooperativna uporaba vazopresornih zdravil in vpliv zunajtelesnega krvnega obtoka (ZTO). ZTO neposredno vpliva na aktivacijo kompleksa, povzroči proliferativne spremembe v mezangiju in zmanjšanje glomerulne filtracije. Porušena integriteta prizadetih tubulov povzroči retrogradno zatekanje glomerulnega filtrata, ki je tem večje, čim hujša je ishemična okvara. Nastali intersticijski edem zaradi povišanega intersticijskega pritiska ovira pretok skozi arterijsko mikrocirkulacijo, kar vodi v zmanjšanje filtracije in pojav oligurije oziroma anurije. K oliguriji prispeva tudi zapora tubulov z odluščenimi celicami in debrijem iz proksimalnega tubula. Značilne patohistološke spremembe so zadebelitev ter fibroza tunike adventicije v interlobularnih in aferentnih arteriolah. V celoten proces so vključeni humoralni faktorji, ki imajo pretežno vazokonstriktorski vpliv, to

so renin, adenzin, tromboksan in endotelin (8, 22).

Ledvična okvara je lahko tudi posledica poškodbe tubulov s pigmentom zaradi hemoglobinurije, ki nastane zaradi hemolize ob transfuzijah in lize celic zaradi ZTO ali mioglobulinurije zaradi ishemične poškodbe mišic – rabdomiolize (8).

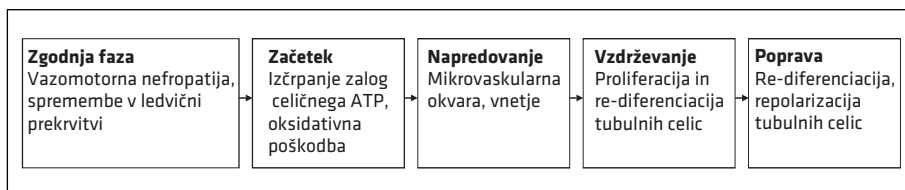
Uporaba kontrastnih sredstev, ki se uporabljajo predvsem v predoperativni diagnostiki, in zapore ledvičnih arterij zaradi strdkov, ki najpogosteje izvirajo iz anevrizme trebušne aorte, so prav tako pogost vzrok za ALO pri bolnikih po operaciji na srcu (8).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA AKUTNO LEDVIČNO OKVARO PO SRČNI OPERACIJI

Opređeljeni so številni dejavniki, ki povečajo tveganje za razvoj pooperativne ALO. Delimo jih na predoperativne, medoperativne in pooperativne (23).

Predoperativni

Najpomembnejša predoperativna dejavnika tveganja sta prisotnost kronične ledvične bolezni in starost nad 70 let (2). Ostali dejavniki so še: sladkorna bolezen, generalizirana ateroskleroza, kongestivno srčno popuščanje z iztisnim deležem < 35 %, kajenje in povišana vrednost serumskega kreatinina (24). Pri bolnikih s predoperativno vrednostjo kreatinina > 150 µmol/l so ugotovili 48-krat večje tveganje za razvoj ALO v primerjavi z bolniki, pri katerih so vrednosti kreatinina v normalnih mejah (25). Prav tako tveganje za pooperativni ALO



Slika 1. Patogeneza in klinične faze akutne ledvične okvare (22). ATP – adenzin trifosfat.

povečata izolirana sistolična hipertenzija in širok pulzni tlak (23). V eni izmed raziskav pri bolnikih z diastolično hipertenzijo (≥ 90 mmHg), ne glede na sistolični tlak, tveganje za ALO ni bilo povečano (26). Večja verjetnost za razvoj ALO je tudi pri bolnikih, ki so izpostavljeni rentgenskim kontrastnim sredstvom neposredno pred operacijo (npr. diagnostična koronarografija) (27). Med ostale dejavnike uvrščamo hiperbilirubinemijo, sepsa, zdravljenje z inhibitorji angiotenzin konvertaze, antagonisti angiotenzinskih receptorjev in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (28). Pomemben preoperativni dejavnik tveganja je anemija (29). Pri večini raziskav je ALO pogostejša pri ženskih bolnicah (30).

Medoperativni

Med najpomembnejše medoperativne dejavnike uvrščamo ZTO, vrsto operacije, medoperativno transfuzijo in stopnjo nujnosti operacije. Tveganje za razvoj pooperativne ALO je močno povečano pri ZTO, ki traja > 120 minut (1). Mehanizem škodljivega delovanja je povezan z nastankom sistemskega vnetnega odziva, kar povzroči intersticijsko vnetje s poškodbo tubulov (31). Med ZTO so rdeče krvne celice izpostavljene nefiziološkim površinam in večjim strižnim silam, kar povzroča lizo celic (32). Uničene rdeče krvne celice sprostijo prosti hemoglobin, ki zamaši ledvične tubule in vodi v nekrozo tubulnih celic (33). ZTO je za ledvice škodljiv tudi zaradi strdkov, ki nastanejo zaradi stika krvi s površinami sestavnih delov ZTO (34). Med ZTO je tveganje za ALO povišano pri perfuzijskem tlaku < 60 mmHg (35). To gre delno pripisati fiziološkemu avtoregulacijskemu območju pretoka ledvic, ki je med 75–160 mmHg (36). To območje se lahko spremeni v stanju kronične hipertenzije, akutne ishemije ali arterioskleroze (37, 38). Incidenca ALO je zelo visoka pri bolnikih, pri katerih je bilo potrebno med eno operacijo dvakrat vzpostaviti ZTO (39). Pokazali so tudi zvezo med

ALO in hipotermijo med ZTO, vendar pa mehanizem še ni znan (40). Rezultati raziskave GOPCABE (angl. *German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients*), ki je primerjala tehniko premostitvenih operacij na srčnem žilju (angl. *coronary artery bypass grafting*, CABG) z in brez uporabe ZTO, presenetljivo niso pokazali razlike v incidenci ALO med skupinama (41).

Medoperativna transfuzija je neodvisni dejavnik tveganja za ALO po operaciji na srcu (42). Znano je, da se rdeče krvne celice med hrambo spremenijo tako morfološko kot biokemično, predvsem se zmanjšata koncentraciji adenozin trifosfata (ATP) in 2,3-difosfoglicerata (43). Membrana rdečih krvnih celic se nepovratno okvari, zaradi česar so bolj nagnjene k razpadu, med katero se sproščata prosti hemoglobin in železo tako kot pri razpadu zaradi ZTO (44). Razpad rdečih krvnih celic deluje preko številnih zapletenih mehanizmov provnetno, zaradi mikrovaskularne disfunkcije povzroči manjšo oksigenacijo tkiv, manjša je tudi dostava kisika, poveča se oksidativni stres (45, 46). Ugotovili so, da je že v eni uri po transfuziji uničenih približno 30 % rdečih krvnih celic (43).

Na incidenco ALO vpliva tudi vrsta operativnega posega. Najmanjša je po operaciji CABG (2–5 %). Pri bolnikih, ki jim zaklopko zamenjajo perkutano, se ALO pojavlja z incidenco 10 % (47). Pri bolnikih, kjer se v sklopu operacije opravi poseg na zaklopki v kombinaciji s CABG, je incidenca višja (30 %). ALO je najbolj pogosta pri bolnikih, ki so operirani zaradi aortne disekcije ali v primeru urgentnega posega (do 50 %) (48).

Ostali znani medoperativni dejavniki tveganja so uporaba furosevida (hipovolemija), cirkulatorni zastoj med ZTO, nižana vrednost hematokrita (< 24 %), velika diureza in uporaba kontinuirne ultrafiltracije med operacijo (2, 39).

Pooperativni

Pooperativni dejavniki tveganja, ki povečajo tveganje za razvoj ALO, so: transfuzija

rdečih krvnih celic, uporaba furosevida, inotropov, vazokonstriktorjev in antiaritmikov (2, 49).

PREPREČEVANJE AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PO SRČNI OPERACIJI

Učinkovitih metod za preprečevanje ALO po operaciji na srcu ni (49). Splošno uveljavljena ukrepa za preprečevanje ALO sta prekinitev jemanja zdravil (tabela 5), ki bi lahko imela negativen vpliv na ledvično funkcijo vsaj 48 ur pred posegom, in doseganje normovolemičnega stanja (7).

Med ukrepi, ki še niso splošno uveljavljeni in so bili predlagani zaradi izsledkov nekaterih raziskav, je koristen predlog, da naj se pri bolnikih, ki so v predoperativni obravnavi opravili diagnostični poseg z uporabo rentgenskih kontrastnih sredstev, počaka najmanj 24 ur (50). Pretok med ZTO je neutripajoč in sodeč po raziskavah povzroči slabšo perfuzijo organov kot utripajoč ZTO, saj je pri slednjem vazokonstriktorni refleks manj prisoten, kar poleg manjše acidoze prispeva k boljši porabi kisika v tkivih (51). Ledvična funkcija je po uporabi utripajočega toka bolj ohranjena kot po neutripajočem ZTO (52).

Opazovalne raziskave, v katerih so uporabljali nedihidropiridinske antagonist kalcijevih kanalčkov, so pokazale pozitivne učinke na ledvično funkcijo po prestani operaciji, vendar njihova uporaba nikoli ni bila sprejeta kot standarden ukrep (53). Metaanaliza 16 randomiziranih raziskav je

pokazala koristne učinke fenoldopama, katerega uporaba je zmanjšala potrebo po dializi in umrljivost pri kritično bolnih bolnikih, vendar pa skupina KDIGO ne priporoča fenoldopama za preventivo in zdravljenje ALO (7, 54). Kljub temu da je uporaba inhibitorjev angiotenzin konvertaze in antagonistov angiotenzinskih receptorjev pred operacijo odsvetovana, je intravenozna aplikacija enalaprilata izboljšala ledvično funkcijo pri bolnikih po operaciji CABG z ohranjeno funkcijo levega prekata (7, 55).

ZDRAVLJENJE AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PO SRČNI OPERACIJI

Terapija ALO je odvisna od stopnje ledvične okvare. Blaga oblika ALO izzveni brez terapije povprečno v 3 dneh. Pri teh bolnikih je priporočen nadzor vrednosti sladkorja v krvi, saj lahko hiperglikemija še poslabša ledvično funkcijo. Za nadomeščanje tekočin se svetuje uporaba izotoničnih kristaloidov (z normalno koncentracijo klora) pred koloidi, razen v primeru hemoragičnega šoka (7). Pri bolnikih, ki potrebujejo dializno zdravljenje, so indikacije znane (tabela 6) (7).

NOVI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI ZA DIAGNOSTICIRANJE AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

Zaradi znanih pomanjkljivosti kreatinina za zgodnje spremljanje stopnje okvare ledvične funkcije je že vrsto let prisotna potreba po natančnejših označevalcih za določevanje ALO.

Trenutno potekajo številne raziskave, ki preučujejo klinično uporabnost številnih

Tabela 5. Zdravila, ki jih je priporočljivo pred posegom na srcu ukiniti.

Zdravilo
inhibitorji angiotenzin konvertaze
antagonisti angiotenzinskih receptorjev
nesteroidna protivnetna zdravila
metformin
diuretiki

označevalcev, med katerimi največ obetajo serumski cistatin C, NGAL (angl. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) v urinu in serumu, interlevkina 6 in 18 v urinu (IL-6, IL-18), KIM-1 v urinu (angl. *Kidney injury molecule-1*), L-FABP v urinu (angl. *Liver-type fatty acid binding protein*) in NAG v urinu (angl. *N-acetyl-β-D-glucosaminidase*) (56).

Cistatin C je protein, katerega serumska koncentracija je neodvisna od spola, starosti in mišične mase (57). V raziskavah starejših bolnikov se je v primerjavi s kreatininom izkazal kot bolj občutljiv označevalec glomerulne filtracije in močnejši napovedni dejavnik tveganja za pooperativno umrljivost, vendar pa superiornost nad kreatininom še ni splošno dokazana (57, 58). Pomanjkljivosti metaanaliz raziskav s cistatinom C so velika raznolikost v kliničnih značilnostih preiskovancev, v definiciji ALO, v vrsti uporabljenega sistema za analizo laboratorijskih vzorcev in v času jemanja vzorcev (59). Za natančnejšo določitev klinične uporabnosti cistatina C so potrebne dodatne raziskave z natančneje opredeljenimi kriteriji.

Največ raziskav je objavljenih o učinkovitosti NGAL. To je protein, ki se nahaja v specifičnih zrnih nevtrofilcev in se poleg ledvic izraža še v številnih drugih organih (57). Vrednosti NGAL se v primeru tubulne okvare močno povišajo vsaj 24 ur pred začetkom povišanja kreatinina, kar omogoča hitrejšo postavitve diagnoze ALO (60). Vrednosti NGAL v urinu so že eno uro po koncu ZTO značilno višje pri bolnikih, ki

kasneje razvijejo ALO (61). Tako kot cistatin C se tudi NGAL trenutno ne uporablja v klinični medicini. Razlog je prevelika raznolikost med objavljenimi raziskavami hkrati pa tudi dejstvo, da so v različnih skupinah bolnikov diagnostična območja vrednosti NGAL za napoved ALO različna in še ne dokončno opredeljena. Za razjasnitev klinične uporabnosti NGAL so zato potrebne večje, multicentrične preiskave, ki bodo za diagnozo ALO uporabile bolj enoten kriterij (62).

KIM-1 je transmembranski glikoprotein, izražen pri dediferenciranih celicah proksimalnega tubula po ishemiji ali toksični okvari, ne pa v normalnem tkivu (2). V primerjavi z NGAL je KIM-1 bolj specifičen za nefrotoksično ledvično okvaro. Kronična ledvična bolezen in okužbe urinarnega trakta ne vplivajo na vrednosti KIM-1, kar dodatno poveča diagnostično vrednost KIM-1 (63). V raziskavi, kjer so preučevali 21 urinskih označevalcev, je imel KIM-1 največjo občutljivost in specifičnost. Izražanje KIM-1 je bilo močno povečano pri bolnikih z akutno nekrozo tubulov (57). V metaanalizi 11 raziskav so pokazali visoko občutljivost (74 %) in specifičnost (86 %) KIM-1 za diagnosticiranje ALO pri bolnikih po operaciji na srcu (64). Glavni omejitvi metaanalize sta majhno število vključenih raziskav in velika heterogenost skupin, zato bodo za razjasnitev klinične uporabnosti KIM-1 kot biološkega označevalca za diagnozo ALO po operaciji na srcu potrebne večje raziskave z enotnejšimi kriteriji (64).

Tabela 6. Indikacije za začetek dializnega zdravljenja.

Indikacija
refraktarna acidoza (pH < 7,2) ali vztrajajoča alkalozna (pH > 7,6)
hiperkaliemija (> 6 μmol/l)
huda azotemija (sečnina > 35,7 mmol/l)
hitro napredujoča azotemija (sečnina > 7,14 mmol/l na dan)
hipervolemija

RAZPRAVA

ALO vpliva na kratkoročno in dolgoročno preživetje bolnikov po operaciji na srcu (4, 11). Posledično obstaja veliko zanimanje za boljše poznavanje mehanizmov in zgodnejše zaznavanje okvare, kar bi lahko izboljšalo rezultate zdravljenja bolnikov, po možnosti tudi zaradi preprečevalnih terapevtskih ukrepov, ki bi omejili obseg nastajajoče ledvične okvare. Približno ena tretjina vseh bolnikov, ki so operirani na srcu, razvije ALO, vendar je treba pri določanju incidence upoštevati dejstvo, da različni avtorji uporabljajo različne definicije ALO. V zadnjih letih se najpogosteje uporabljajo klasifikacije RIFLE, KDIGO in AKIN (5–7). Izdelava enotnega kriterija bi pripomogla k razvoju učinkovitejših preventivnih metod in tudi načinov zdravljenja ALO, saj bi bolj natančno vedeli v kakšnem obsegu in pri kom se ALO pojavlja. Glavni vzrok za številne kriterije je etiološka raznolikost ALO in število dejavnikov tveganja za ALO. Dodatno je k različnim kriterijem prispevalo upoštevanje različnih kliničnih sprememb: spremembe v koncentraciji kreatinina, absolutna vrednost kreatinina, spremembe v diurezi in koncentraciji sečnine ter potrebi po dializi. Nedavno se je ustanovila mednarodna skupina KDIGO, ki želi določiti enoten kriterij za diagnosticiranje ALO, ki bi se uporabljal po celem svetu.

Bolje moramo razjasniti tudi povezavo med nekaterimi dejavniki tveganja za ALO. Ena izmed razlag, ki bi vsaj delno pojasnila povezavo med ALO in končnim kliničnim izidom, je razlika v pooperativnem zdravljenju teh bolnikov. Zaradi vprašanja tekočinskega ravnotežja so navadno bolniki z ALO dlje časa zdravniško nadzirani (angl. *monitoring*) in se dlje časa zdravijo na enoti intenzivne terapije. Iz istega razloga je čas mehanske ventilacije pri nekaterih bolnikih daljši. To lahko delno razloži višjo stopnjo pljučnih infekcij pri bolnikih z ALO, ki jih navajajo nekateri avtorji. Čas izločanja sedativov in anestetikov je pri bolnikih z ALO

zaradi zmanjšane ledvične funkcije daljši, kar verjetno pripomore k višji pojavnosti nevroloških motenj (delirij) pri teh bolnikih.

Pomembno vprašanje je tudi uporaba ZTO. Številne raziskave so ugotovile povezavo med trajanjem ZTO in ALO, največja randomizirana raziskava, ki je primerjala tehniki CABG z in brez ZTO, pa med skupinama ni ugotovila razlik v pojavnosti ALO (41). Vendar je potrebno upoštevati dejstvo, da je raziskava primerjala le bolnike, operirane na koronarnih arterijah. To so bolniki, pri katerih je incidenca ALO med najnižjimi (5%), medtem ko se pri kombiniranih posegih zaklopk in hkratne revaskularizacije povzpne nad 30%. Avtorji raziskave GOPCABE niso navedli časa trajanja ZTO. Znano je, da se tveganje za ALO močno poveča pri trajanju ZTO > 120 min. Pri izoliranih posegih na koronarnih arterijah je čas ZTO v večini primerov občutno krajši.

K pojavnosti ALO pomembno prispeva tudi med- in pooperativna transfuzija rdečih krvnih celic. Pri bolnikih, ki so pred operacijo anemični, medoperativna transfuzija dodatno poveča možnost nastanka ALO. Pri teh bolnikih bi lahko potrebo po transfuziji zmanjšali s predhodnim popravkom anemije, to pa bi prispevalo k manjši pojavnosti ALO, kakor predlagajo nekateri avtorji (29, 33).

Diagnosticiranje ALO je naslednje področje, kjer so potrebne izboljšave. Kreatinin se že vrsto let uporablja kot označevalec ledvične funkcije. V primeru ALO, kjer je potrebno hitro diagnosticiranje, je glavna pomanjkljivost dolg časovni zamik, po katerem začne kreatinin naraščati. V večini primerov je to šele 24 ur ali več po začetku ALO. Zaradi tega potekajo številne raziskave, ki preučujejo uporabnost številnih urinskih in serumskih označevalcev, tudi v kombinacijah le-teh, za hitrejšo postavitev diagnoze ALO. Med najbolj obetavnimi je NGAL, ki se meri tako v urinu kot v serumu, vendar se trenutno v klinični medicini ne uporablja (62).

ZAKLJUČEK

ALO je pogost in pomemben pooperativni zaplet pri bolnikih po operaciji na srcu, ki ima velik vpliv na pooperativno preživetje, saj je že pri bolnikih z minimalnim porastom kreatinina 30-dnevno preživetje zmanjšano. Najpomembnejša predoperativna dejavnika sta starost in prisotnost kronične ledvične bolezni. Medoperativno sta najpomembnejša dejavnika tveganja za ALO ZTO in transfuzija rdečih krvnih celic. Da

bi izboljšali diagnostiko in zdravljenje ALO, je potrebna uveljavitev enotnega, mednarodnega diagnostičnega kriterija ALO, saj je trenutno v uporabi (pre)več različnih definicij, ki v področje vnašajo neprimerljivost in zmedo. Poleg tega potekajo intenzivne raziskave možnih označevalcev, ki bi hitro in karseda natančno zaznali ledvično disfunkcijo in okvaro, s tem pa omogočili bolj optimalno zdravljenje ali celo vpeljavo preventivnih algoritmov v ogroženih skupinah.

LITERATURA

1. Brown JR, Kramer RS, MacKenzie TA, et al. Determinants of acute kidney injury duration after cardiac surgery: an externally validated tool. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93 (2): 570–6.
2. Velinga S, Verbrugghe W, Paep RD, et al. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after cardiac surgery. *Neth J Med.* 2012; 70 (10): 450–4.
3. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 19–32.
4. Leacche M, Winkelmayer WC, Paul S, et al. Predicting survival in patients requiring renal replacement therapy after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81: 1385–92.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcomes 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 (4): 204–12.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11 (2): R31.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter. Suppl.* 2012; 2: 1–138.
8. Olivero JJ, Olivero JJ, Nguyen PT, et al. Acute kidney injury after cardiovascular surgery: an overview. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2012; 8 (3): 31–6.
9. Go AS, Parikh CR, Ikizler TA, et al. The Assessment, Serial Evaluation and Subsequent Sequelae of Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) study: design and methods. *BMC Nephrol.* 2010; 11: 22.
10. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1597–605.
11. Hansen MK, Gammelager H, Mikkelsen MM, et al. Post-operative acute kidney injury and five-year risk of death, myocardial infarction, and stroke among elective cardiac surgical patients: a cohort study. *Crit Care.* 2013; 17: 292.
12. Wijeyesundera DN, Rao V, Beattie WS, et al. Evaluating surrogate measures of renal dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2003; 96: 1265–73.
13. Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. *Perfusion.* 2005; 20: 317–22.
14. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* 2009; 119: 2444–53.
15. Olsson D, Sartipy U, Braunschweig F, et al. Acute kidney injury following coronary artery bypass surgery and long-term risk of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013; 6: 83–90.
16. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012; 81: 442–8.

17. De Santo LS, Romano G, Amarelli C, et al. Implications of acute kidney injury after heart transplantation: what a surgeon should know. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40: 1355–61.
18. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1718–27.
19. Lenihan CR, Montez-Rath ME, Mangano CTM, et al. Trends in acute kidney injury, associated use of dialysis and mortality after cardiac surgery, 1999 to 2008. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95 (1): 20–8.
20. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL. Acute renal failure and open heart surgery. *Br Med J.* 1972; 1: 415–8.
21. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004; 66: 480–5.
22. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 19–32.
23. Weir MR, Aronson S, Avery EG, et al. Acute kidney injury following cardiac surgery: Role of perioperative blood pressure control. *Am J Nephrol.* 2011; 33: 438–52.
24. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (6): 961–73.
25. Osterman ME, Taube D, Morgan CJ, et al. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 565–71.
26. Aronson S, Boisvert D, Lapp W. Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg.* 2002; 94: 1079–84.
27. Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, et al. Renal failure predisposes patients to adverse outcomes after coronary artery bypass surgery. VA Cooperative Study #5. *Kidney Int.* 1999; 55 (3): 1057–62.
28. Arora P, Rayagopalam S, Ranjan R, et al. Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1266–73.
29. Looor L, Li L, Sabik JF III, et al. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144: 654–62.
30. Blasberg JD, Schwartz GS, Balaram SK. The role of gender in coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40: 715–21.
31. Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000; 9: 427–34.
32. Valeri CR, MacGregor H, Ragno G, et al. Effects of centrifugal and roller pumps on survival of autologous red cells in cardiopulmonary bypass surgery. *Perfusion.* 2006; 21: 291–6.
33. Moussavian MR, Slotta JE, Kollmar O, et al. Hemoglobin induces cytotoxic damage of glycine-preserved renal tubules. *Transpl Int.* 2007; 20: 884–94.
34. Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Kidney Int.* 2002; 90: 133–8.
35. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, et al. Intraoperative blood pressure: what patterns identify patients at risk for postoperative complications? *Ann Surg.* 1990; 212: 567–80.
36. Cupples WA, Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 292: 1105–23.
37. Almeida JB, Saragoca MA, Tavares A, et al. Severe hypertension induces disturbances of renal autoregulation. *Hypertension.* 1992; 19 Suppl 2: II 279–83.
38. Adams PL, Adams FF, Bell PD, et al. Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 1980; 18: 68–76.
39. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery. Role of perioperative management. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93: 584–91.
40. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, et al. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 489–95.
41. Reents W, Hilker M, Borgermann J, et al. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 9–15.
42. Brown JR, Cochran RP, Leavitt BJ, et al. Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. *Circulation.* 2007; 116 Suppl 11: I 139–43.
43. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion.* 2006; 46: 2014–7.
44. Stafford-Smith M, Patel UD, Phillips-Bute BC, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008; 15: 257–77.

45. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, et al. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1970–4.
46. Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134: 1554–60.
47. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2010; 31: 865–74.
48. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997; 95: 878–84.
49. Huen S, Parikh CR. Predicting acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93: 337–47.
50. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, et al. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1112–8.
51. Mukherjee ND, Beran AV, Hirai J, et al. In vivo determination of renal tissue oxygenation during pulsatile and non-pulsatile left heart bypass. *Ann Thorac Surg*. 1973; 15: 354–63.
52. Presta P, Onorati F, Fuiano L, et al. Can pulsatile cardiopulmonary bypass prevent perioperative renal dysfunction during myocardial revascularization in elderly patients? *Nephron Clin Pract*. 2009; 111: c229–35.
53. Antonucci F, Calo L, Rizzolo M, et al. Nifedipine can preserve renal function in patients undergoing aortic surgery with infrarenal crossclamping. *Nephron*. 1996; 74 (4): 668–73.
54. Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT, et al. Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46 (1): 26–34.
55. Wagner F, Yeter R, Bisson S, et al. Beneficial hemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat following coronary artery bypass surgery complicated by left ventricular dysfunction. *Crit Care Med*. 2003; 31 (5): 1421–8.
56. Lu JC, Coca SG, Patel UD, et al. Searching for genes that matter in acute kidney injury: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1020–31.
57. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008; 48: 463–93.
58. Shliak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2049–60.
59. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int*. 2004; 66: 480–5.
60. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 1510–5.
61. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006; 105: 485–91.
62. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med*. 2010; 4 (2): 265–80.
63. 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.
64. Shao X, Tian L, Xu W, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013; 9 (1): e84131.