

AKUTNO BUBREŽNO OŠTEĆENJE U PERIOPERATIVNOM PERIODU

Perioperativna ozleda organa predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta hirurških bolesnika. Akutno bubrežno oštećenje je najčešće od njih i javlja se kod čak 20-40% bolesnika.

Akutno bubrežno oštećenje (ABO) je komplikacija koja produžuje, poskupljuje bolničko lečenje, povišava morbiditet i mortalitet. Čak i subklinička forma akutnog bubrežnog oštećenja utiče na povećanje smrtnosti. ABO povećava rizik od razvoja ili pogoršanja hronične bubrežne slabosti. Epidemiološke studije su pokazale da je ABO nezavisan faktor rizika bolničkog mortaliteta i da je ABO povezano sa brojnim „nebubrežnim“ komplikacijama.

DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA ABO

Akutno bubrežno oštećenje predstavlja pogoršanje filtracione i ekskrecione funkcije bubrega koje nastaje u toku nekoliko sati ili dana i koje prouzrokuje retenciju azotnih i drugih otpadnih materija koje se normalno izlučuju urinom. ABO nije samo po sebi bolest, već, bolje rečeno, oznaka za heterogenu grupu stanja koja dele zajedničke dijagnostičke karakteristike: povećanje koncentracije serumskog kreatinina i smanjenje volumena izlučenog urina. Važno je shvatiti da je ABO klinička dijagnoza, a ne strukturna jer bolesnik može imati ABO sa ili bez ozlede bubrežnog parenhima. ABO može da varira u jačini, od asimptomatskih i prolaznih promena u laboratorijskim parametrima jačine glomerulske filtracije, do naglih i fatalnih promena u regulaciji cirkulatornog volumena, elektrolita i kiselo-bazne ravnoteže u plazmi.

Postoje brojne definicije i klasifikacije ABO što dovodi do velike raznolikosti i otežanog upoređivanja rezultata različitih istraživanja. U maju 2004. godine od strane grupe eksperata, *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group*, nastala je klasifikacija RIFLE (*eng. risk, injury, failure, loss of function, end stage kidney disease*), (tabela 1.), koja je isticala definiciju i stratifikaciju težine ABO. Zasnivala se na promenama serumskog kreatinina ili promeni jačine glomerulske filtracije i/ili izlučivanju urina, prva tri stadijuma: *risk, injury, failure*; i četvrti i peti stadijum koji su predstavljali klinički ishod i bili su povezani za težim oblicima ABO: *loss of function, end stage kidney disease*.

Tabela 1. RIFLE klasifikacija ABO

<i>RIFLE</i>	Serumski kreatinin	Diureza
<i>Risk-rizik</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje serumskog kreatinina više od 1,5 x u odnosu na bazne vrednosti ili • sniženje JGF za više od 25% 	<ul style="list-style-type: none"> • diureza < 0,5 ml/kg TM tokom 6 sati
<i>Injury-oštećenje</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje serumskog kreatinina više od 2x u odnosu na bazne vrednosti ili • sniženje JGF za više od 50% 	<ul style="list-style-type: none"> • diureza < 0,5 ml/kg TM tokom 12 sati
<i>Failure-insuficijencija</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje serumskog kreatinina više od 3x u odnosu na bazne vrednosti ili serumski kreatinin viši od 350 $\mu\text{mol/l}$ sa akutnim povišenjem od 44 $\mu\text{mol/l}$ ili • sniženje JGF za više od 75 % 	<ul style="list-style-type: none"> • diureza < 0,3 ml/kg TM tokom 24 sata ili anurija tokom 12 sat

Četvrti stadijum: *Loss of function* ili potpun gubitak bubrežne funkcije u vremenskom periodu koji je duži od 4 nedelje.

Peti stadijum: *End stage kidney disease* je terminalna faza bubrežne bolesti sa potpunim gubitkom bubrežne funkcije tokom više od 3 meseca.

Tri godine kasnije, u martu 2007. godine, od strane grupe eksperata iz Mreže za akutno bubrežno oštećenje- eng. *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), revidirana je RIFLE klasifikacija u cilju povećanja senzitivnosti i specifičnosti dijagnostikovanja ABO. Naime, utvrđeno je da i mali porast serumskog kreatinina podrazumeva postojanje značajne bubrežne disfunkcije, te da, povišenje serumskog kreatinina za 26,4 $\mu\text{mol/l}$ ili više u odnosu na prethodno merenje unutar 48 sati značajno povećava rizik za smrtnost. Najveća prednost AKIN kriterijuma je to što se definicija ABO ne zasniva na porastu serumskog kreatinina u odnosu na individualnu baznu vrednost, već na inicijalno izmerenu vrednost, a promena se posmatra unutar 48 časova. Još jedna razlika u odnosu na RIFLE kriterijume je da se svaki bolesnik koji dobije TZBF, prema AKIN kriterijumima, klasifikuje u stadijum AKIN 3. Tako se ABO, prema AKIN kriterijumima (tabela 2.), definiše kao naglo (unutar 48 sati) nastalo smanjenje bubrežne ekskretorne funkcije usled čega dolazi do nakupljanja azotnih materija (urea, kreatinin) u krvi, smanjenja diureze, potrebe za zamenom bubrežne funkcije, ili kombinacije navedenih faktora. Klasifikovana je u tri stadijuma. Prvi stadijum (AKIN 1) karakteriše smanjenje bubrežne funkcije sa porastom serumskog kreatinina za 26,4 $\mu\text{mol/l}$ ili više, odnosno povišenje serumskog kreatinina 1,5

puta više od baznih vrednosti; i/ili oligurija sa satnom diurezom manjom 0,5 ml/kg TM tokom 6 i više časova. Drugi stadijum (AKIN 2) predstavlja povišenje serumskog kreatinina 2 puta više od baznih vrednosti; i/ili oligurija sa satnom diurezom manjom od 0,5 ml/kg TM tokom 12 i više časova. Treći stadijum (AKIN 3) karakteriše povišenje serumskog kreatinina 3 puta više od baznih vrednosti ili serumski kreatinin jednak ili viši od 354 $\mu\text{mol/l}$ sa akutnim povišenjem od najmanje 44 $\mu\text{mol/l}$; i/ili započinjanje terapije zamene bubrežne funkcije; i/ili oligurija sa satnom diurezom manjom od 0,3 ml/kg TM tokom 24 i više časova; i/ili anurija tokom 12 i više časova.

Tabela 2. Klasifikacija ABO prema AKIN kriterijumima

<i>AKIN stadijum</i>	Kriterijum: povišenje serumskog kreatinina	Kriteijum: satna diureza
1	<ul style="list-style-type: none"> • Povišenje serumskog kreatinina $\geq 26,4$ $\mu\text{mol/l}$ ili • за више од 150-199 % (1,5 до 1,9puta више) од базних вредности 	<ul style="list-style-type: none"> • Manja od 0,5 ml/kg TM tokom 6 do 12 sati
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 TM tokom 12 i više sati
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 zamene bubrežne funkcije (TZBF) 	<ul style="list-style-type: none"> • Manja od 0,3 ml/kg TM tokom 24 sata ili više • Anurija tokom 12 i više sati

2012. godine The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group donela je promene u staging- u ABO. Ova nova klasifikacija je važna jer uzima u obzir vreme

kao kriterijum. Ona praktično sadrži i AKIN i RIFLE kriterijume, uzimajući u obzir promene u koncentraciji kreatinina unutar 48 sati ili pad jačine glomerularne filtracije u toku 7 dana. Pored toga, bolesnici ispod 18 godina sa JGF<35 ml/min i serumskim kreatininom >354 µmol/l (apsolutna vrednost) svrstani su u AKIN 3 stadijum.

PATOFIZIOLOGIJA PERIOPERATIVNOG ABO

Perioperativno akutno bubrežno oštećenje i njegov nastanak su veoma kompleksni. Hipoperfuzija, inflamacija i neuroendokrini odgovor na hirurgiju su mehanizmi koji utiču na bubrežnu perfuziju. Hipotenzija i bubrežna hipoperfuzija nastaju kao posledica perioperativne hipovolemije i kardiodepresivnih efekata anestezije.

U stanju hipoperfuzije aktivira se sistem autoregulacije koji održava konstantan bubrežni krvni protok i jačinu glomerularne filtracije (JGF) uprkos promenama srednjeg arterijskog pritiska i volemije. Prilikom pada sistemskog arterijskog pritiska, 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. 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. Autoregulacioni mehanizmi održavaju JGF konstantom pri vrednostima MAP od 80-180 mmHg. Van ovih granica, JGF je zavisna isključivo od TA. JGF se smanjuje kada MAP padne ispod 70 mmHg, a pri vrednostima MAPa od 40-50 mmHg GF potpuno prestaje. 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 16 aferentne arteriole. Pada JGF i dolazi do zadržavanja azotnih jedinjenja uree i kreatinina, odnosno javlja se azotemija. Ukoliko se stanje niskog protoka krvi kroz bubrege ne popravlja, a autoregulacioni 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.

Bubrežna autoregulacija takođe može biti poremećena upotrebom nesteroidnih antiinflamatornih lekova u perioperativnom periodu. Oni inhibiraju enzim ciklooksigenazu i proizvodnju prostaglandina što dovodi do konstrikcije aferentne i eferentne arteriole i posledičnog smanjenja JGF.

Osim hipoperfuzije, sistemska inflamacija i oslobađanje citokina, uzrokovano traumom ili hirurškim strasom, kao i ishemijsko-reperfuziona ozleda, direktno prouzrokuju tubularnu nekrozu. Etiologija tubularne nekroze je multifaktorijelna i uključuje: aktivaciju sistema renin-angiotenzin-aldosteron, disfunkciju bubrežne mikrocirkulacije, povećan oksidativni stres, ozledu nastalu oslobađanjem citokina, ozledu endotelijalnih ćelija i aktivaciju ćelijske apoptoze. Reperfuzija sama po sebi predstavlja veoma značajan doprinoseći faktor u nastanku ABO. Aktivira se inflamatorni odgovor i dešavaju se brojne biohemijske promene. Reoksigenacija stimuliše stvaranje reaktivnih kiseoničnih radikala koji su deo reakcija lipidne peroksidacije, aktivacije komplementa, agregacije trombocita, aktivacije leukocita što sve dovodi do oštećenja ćelija bubrežnih tubula.

RIZIČNI FAKTORI ZA NASTANAK ABO OD STRANE PACIJENTA

Nekoliko elemenata je povezano sa povećanjem rizika za nastanak perioperativnog ABO. Preoperativno povišena vrednost kreatinina (više od 106 $\mu\text{mol/l}$) je značajan prediktor postoperativnog ABO i u kardijalnoj i u nekardijalnoj hirurgiji. Nezavisani faktori rizika za perioperativno ABO jesu i starija životna dob, hipertenzija, kongestivna srčana slabost, hronična bubrežna slabost, plućne bolesti, dijabetes melitus, periferna vaskularna bolest, visok indeks telesne mase.

Demografski faktori kao što su životna dob i pol usko su povezani sa razvojem postoperativnog ABO. Nastanak ABO kao komplikacije u postoperativnom periodu raste sa starenjem. Kapacitet bubrega da se adaptiraju na hemodinamske promene opada sa godinama. Osim toga što se smanjuje bubrežni krvni protok, takođe se smanjuje i bubrežni odgovor na vazodilatirajuće faktore u starijoj dobi. U brojnim istraživanjima je pokazano da je muški pol riziko-faktor za nastanak postoperativnog ABO. Međutim, u skorašnjoj prospektivnoj studiji koja je evaluirala 9400 bolesnika nakon kardiohirurgije, dokazano je da je ženski pol značajan riziko-faktor za nastanak postoperativnog ABO.

RIZIČNI FAKTORI ZA NASTANAK ABO U VEZI SA HIRURGIJOM

ABO je veoma česta komplikacija u vaskularnoj i kardiohirurgiji. Povezuje se sa dugim trajanjem kleme na aorti i ishemije, reperfuzionom ozledom, stvaranjem mikro i makroembolusa, stanjima sa niskim minutnim volumenom srca, produženom hipotenzijom i upotrebom vazopresora i inotropa, aktivacijom sistemske inflamacije. Sve navedeno kompromituje bubrežni krvni protok, dovodi do aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, smanjenja bubrežnog perfuzionog pritiska i pogoršanja bubrežne ozlede.

U nekardiovaskularoj hirurgiji manja je incidenca ABO. Neki podaci govore da se komplikacije u vidu ABO dešavaju u 1% slučajeva opšte hirurgije. Najrizičnije su intraperitonealne operacije. Rizikni faktori povezani sa procedurama u abdominalnoj hirurgiji su: transfuzija krvnih derivata u intraoperativnom periodu, hemodinamska nestabilnost u intraoperativnom periodu, upotreba vazopresora i diuretika. Liberalna strategija nadoknade intravaskularnog volumena u intraoperativnom periodu dovodi do povećanja intraabdominalnog pritiska, visceralnog edema, smanjenja bubrežne perfuzije i posledičnog ABO.

PROCENA BUBREŽNE FUNKCIJE

Dijagnoza i etiološka klasifikacija ABO još uvek zavisi od detekcije promena u koncentraciji konvencionalnih, „surogat“, markera bubrežne funkcije, naročito kreatinina i uree, kao i zapremini izlučenog urina, a u manjoj meri i ostalih analiza urina. Nažalost, ovi markeri nisu idealni, svaki ima svoja ograničenja, ne pokazuju dinamiku promena JGF i nijedan ne pokazuje stvarnu bubrežnu ozledu. Štaviše, oni zahtevaju vreme za akumulaciju pre nego što budu detektovani, što sve odlaže dijagnozu ABO. Poslednjih godina pronađeno je nekoliko novih, potencijalno boljih biomarkera koji bi ranije otkrili ABO i koji bi mogli da zauzmu mesto dosadašnjim.

S obzirom da ne postoji efektivna specifična terapija ABO, ključna je rana i tačna detekcija ABO u cilju prevencije njegove progresije i poboljšanja ishoda lečenja.

Urea

Urea je azotno jedinjenje koje nastaje u jetri kao krajnji proizvod metabolizma proteina. U jetri za vreme katabolizma proteina, deaminacijom aminokiselina nastaje amonijak. Jetrena konverzija amonijaka u ureu prevenira toksične nivoe amonijaka. Urea je direktno proporcionalna katabolizmu

proteina, a obrnuto proporcionalna glomerularnoj filtraciji. Urea nije pouzdan pokazatelj JGF osim ako je katabolizam proteina normalan i konstantan. Snižene vrednosti uree mogu se videti kod gladovanja ili u jetrenim bolestima, a povišene obično kod pada JGF ili povećanog katabolizma proteina (trauma, sepsa), degradacije krvi iz gastrointestinalnog trakta ili iz velikih hematoma, dehidracije, ili kod visoko-proteinske dijeta.

Kreatinin u serumu i klirens kreatinina

Najčešće korišćeni endogeni biomarker bubrežne funkcije jeste kreatinin. Kreatinin nastaje neenzimskom konverzijom kreatin-fosfata, sporednog proizvoda metabolizma mišića. Stvaranje kreatinina kod većine ljudi je relativno konstantno i zavisno od mišićne mase. Kreatinin se filtrira, u maloj količini sekretuje, ali se ne reapsorbuje u bubrežima. Zato je koncentracija kreatinina direktno proporcionalna mišićnoj masi, a obrnuto proporcionalna glomerulskoj filtraciji. Bubrežni klirens neke supstance je zapremina plazme koja se potpuno očisti od te supstance bubrežima u jedinici vremena. Jačina glomerulske filtracije stoga predstavlja merilo bubrežne funkcije pa se ona rutinski analizira. JGF kod odraslog muškarca uobičajeno iznosi 90 do 120 ml/min. Izračunati klirens kreatinina koristi se kao pokazatelj JGF. Pošto je mišićna masa uglavnom konstantna, merenje serumske koncentracije kreatinina se smatra pouzdanim pokazateljem JGF. Međutim, obilni mesni obroci (crveno meso- i do 30 % povećanje u koncentraciji kreatinina), terapija cimetidinom, povećanje acetoacetata kao za vreme ketoacidoze, mogu povećati serumski kreatinin bez promena u JGF. Koncentracija kreatinina se nakon akutne promene u JGF uravnotežuje tek nakon 48-72 sata. Zbog toga što se kreatinin ipak u maloj meri sekretuje u tubulima, kreatinin precenjuje JGF za oko 10-20%. Serumski kreatinin je kasni pokazatelj bubrežnog oštećenja. Pre nego što se pokaže skok kreatinina u krvi, JGF je već smanjena za 50%, a samo povišenje kasni i 24 sata nakon pada JGF. U kliničkoj praksi često se koristi formula za izračunavanje klirensa kreatinina preko njegove serumske koncentracije, po autorima nazvana, Kokroft-Golt (Cockroft-Gault):

$Ccr = [(140 - \text{starost u godinama}) \times \text{telesna masa}] / 0,814 \times SCr \times 0,85$ (za ženski pol).

gde je Ccr klirens kreatinina izražen u ml/min, a SCr serumska koncentracija kreatinina izražena u $\mu\text{mol/l}$.

Cistatin C

Cistatin C je protein male molekulske težine (oko 13 kDa) koji deluje kao inhibitor cistein

proteaze, stvara se u svim ćelijama sa jedrom u konstantnoj količini, te njegova serumska koncentracija ne zavisi od mišićne mase, unosa proteina i stanja hidriranosti. Međutim, nivo cistatina C raste sa godinama paralelno sa padom JGF (od treće decenije života, prosečno ~ 0.75-1 ml/min/god, zbog promena u strukturi i smanjenju broja funkcionalnih nefrona. Cistatin C je skoro idealan marker glomerularne filtracije. On se slobodno filtrira u glomerulu, skoro kompletno se reapsorbuje u tubulima, a ne sekretuje se preko njih. Po toj osobini je jedinstven i to je razlog što se u urinu osoba sa zdravim bubrezima CyC ne nalazi. Ima kratak poluživot u serumu, oko 2 h. Plazma koncentracija cistatina C raste u slučaju snižavanja JGF, i to brže u poređenju sa kreatininom. Nakon delovanja štetne nokse na bubreg on se pojavljuje u definitivnoj mokraći. Urinarni cistatin C se može pojaviti u povećanoj koncentraciji, i do 200 puta, u slučaju tubularnog oštećenja nezavisno od glomerularnog oštećenja. Razlog je prekoračenje praga za reapsorpciju u ćelijama tubula. Razna fiziološka i patofiziološka stanja, kao i dob, inflamacija, pušenje, kortikosteroidna terapija, mogu da utiču na nivo cistatina C, što zbog povećane produkcije, što zbog povećane degradacije, a nezavisno od bubrežne funkcije. Kod bolesnika sa hipertireozom, zbog povećanja metabolizma, povećana je i koncentracija cistatina C, a JGF smanjena, dok je kod hipotireoze obrnuto. Kod malignih bolesti koncentracija cistatina C može biti povećana, a razlog je povećana produkcija od strane malignih ćelija. Inflamacija (povišen CRP), doprinoseći faktor za aterosklerozu, je mogući konektor između cistatina C i povećanog kardiovaskularnog rizika.

Pored biomarkera glomerularne filtracije, postoje i biomarkeri bubrežne ozlede. Oni vode poreklo od tubulskih ćelija i luče se u urin nakon delovanja štetne nokse na bubreg. Neki od njih su: neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), liver-type fatty acid binding protein-L-(FABP), interleukin-18, kidney-injury molecule-1 (KIM1), tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP2) and insulin-like growth factor binding protein-7 (IGFBP7).

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) je protein mase 21 kDa koji sintetišu ćelije imunog sistema, hepatociti i bubrežni tubulociti. Molekul NGAL je odsutan u urinu i plazmi zdravih ljudi. In vitro studije na kulturama humanih proksimalnih tubulocita su pokazale značajno povećanu ushodnu regulaciju NGAL kao posledicu ishemijskog oštećenja ćelija.⁹ NGAL se može odrediti enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) metodom iz uzoraka urina i plazme. Veći broj studija sa kritično obolelim pacijentima potvrdio je da povišeni nivoi NGAL mogu da predvide nastajanje AOB. Kod kardiohiruških pacijenta vrednosti NGAL nakon kardiopulmonalnog bajpasa mogu da predvide mortalitet i nastajanje AOB u ranom postoperativnom periodu kako kod odraslih, tako i kod dece. Štaviše, porast vrednosti NGAL prethodio je porastu vrednosti serumskog kreatinina za 1-3 dana. Međutim, na koncentraciju NGAL-a mogu uticati razni faktori: infekcija, tumori,

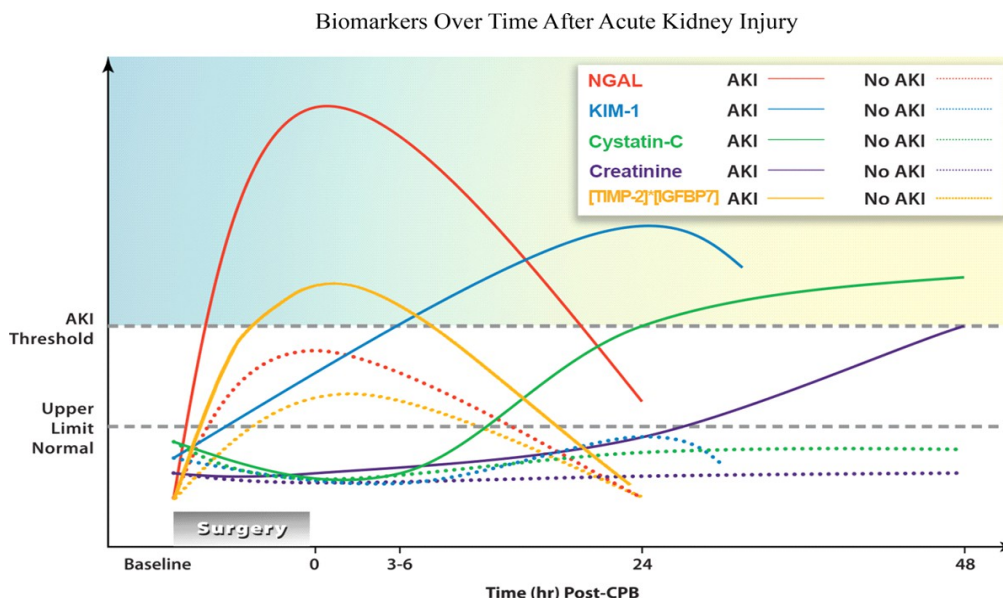
kardiovaskularne bolesti, prethodno oštećenje bubrega, dob, dijabetes melitus, što sve smanjuje njegove dijagnostičke performanse.

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) je transmembranski protein proksimalnih tubulocita mase 104 kDa. Jedinstven je po tome što se ne može naći u normalnim bubrezima dok se značajan porast ekspresije i izlučivanja KIM-1 vidi tek nakon izlaganja bubrega ishemiji ili dejstvu toksina ali i u brojnim drugim patološkim stanjima. Izlučivanje KIM1 se može određivati ELISA metodom iz uzoraka urina.

L-type fatty acid-binding protein (L-FABP) se ekspirira u ćelijama proksimalnih tubula bubrega. Pod dejstvom hipoksije uzrokovane smanjenjem peritubularnog protoka krvi dolazi do povećanog izlučivanja L-FABP urinom. Određuje se iz uzoraka urina ili krvi ELISA metodom.

TIMP 2 i **IGFBP7** oslobađaju se tokom sloma ćelijskog ciklusa i mogu biti osetljiv i precizan biomarker akutnog oštećenja bubrega. Njihovo prisustvo u urinu smatra se jedim od najranijih znakova oštećenja bubrežnih ćelija.

Na slici 1. prikazana je dinamika nivoa nekoliko biomarkera nakon kardiohirurgije. 0 predstavlja vreme neposredno nakon kardiopulmonalnog bajpasa.



Slika 1. Dinamika biomarkera nakon akutnog oštećenja bubrega

Definicije ABO u budućnosti trebalo bi da uvrste u svoje kriterijume nove funkcionalne biomarkere i biomarkere bubrežnog oštećenja koji bi brže i preciznije otkrili pojavu oštećenja, a time i

ranije inicirali započinjanje terapijskih mera. Zbog toga su potrebne nove studije validacije tih biomarkera ABO.

Furosemid stres test- FST

Pokazalo se da je u diferencijaciji bolesnika kod kojih bi ABO moglo preći u teški oblik ABO (AKIN 3) od velike pomoći furosemid stres test-FST (eng. furosemide stress test). FST je novi dinamički funkcionalni test za procenu tubularne funkcije. Kod bolesnika sa inicijalnim oštećenjem bubrežne funkcije daje se bolus doza furosemida 1-1,5 mg/kg i nakon toga se prati satna diureza. Smatra se da je prognoza loša ako dve satne diureze nakon FST budu manje od 200 ml. Kombinacija sledećih parametara: procene rizika, biomarkera ABO i odgovora na FST mogla bi dati odgovor na važno kliničko pitanje o potrebi i vremenu započinjanja terapije zamene bubrežne funkcije (TZBF). FST kao funkcionalni biomarker ABO pokazao se superiornijim u odnosu na panel biohemiskih markera kod bolesnika sa ranim ABO i postao obećavajući test za procenu ozbiljnosti i prognoze ABO

PREVENCIJA ABO

Uprkos velikom napretku u dijagnostici, hirurškim tehnikama, anesteziološkim metodama i intenzivnom lečenju, učestalost ABO ostala je suštinski nepromenjena. Brojne preventivne i terapijske strategije su korišćene kako u kardiovaskularnoj i nekardijalnoj hirurgiji, intenzivnom lečenju, tako i kod primene intravenskog kontrasta.

U toku anestezije, ali i u celom postoperativnom toku, koriste se brojne strategije za prevenciju postoperativnog bubrežnog oštećenja, nefarmakološke i farmakološke. Veliki broj se rutinski primenjuje.

- **Nefarmakološke preventivne mere**

U nefarmakološke preventivne mere spadaju održavanje euvolemije, održavanje optimalnog bubrežnog krvnog protoka i bubrežnog perfuzionog pritiska, izbegavanje nefrotoksičnih lekova, dobra kontrola glikemije, ishemijsko prekondicioniranje, kontrolisana reperfuzija kod operacija sa klemovanjem aorte.

Ekspanzija intravaskularnog volumena i održavanje euvolemije postižu se optimizacijom

hemodinamskog statusa i korekcijom i najmanjeg deficita što kristaloidnim i koloidnim rastvorima, što krvlju i krvnim derivatima. Intravaskularni volumni status monitoriše se uz pomoć srednjeg arterijskog pritiska (eng. mean arterial pressure- MAP), ekskrecije urina, centralnog venskog pritiska (eng. central venous pressure- CVP). Cilj monitoringa jeste održavanje ovih parametara unutar ciljnih granica. Bubrežni krvni protok zavisi od minutnog volumena srca i sistemskog arterijskog pritiska. U kliničkoj praksi minimalni ciljni MAP je od 65–75 mm Hg, međutim, kod bolesnika sa hipertenzijom potreban je i viši ciljni MAP. Hipotenzija sa sistolnim krvnim pritiskom ispod 90 mmHg je povezana sa razvojem akutnog bubrežnog oštećenja. Smanjena perfuzija bubrega je jedan od najvažnijih uzroka nastanka ABO, te je, zato, ekspanzija intravaskularnog volumena ključna za prevenciju ABO. Terapija intravenskim tečnostima je najeksploatisanija terapija kod bolesnika koji su u riziku od ABO. Međutim, sve više prepoznajemo štetne efekte terapije tečnostima kod tih bolesnika. Ona se ogleda u nastajanju intersticijalnog edema i sledstvenog smanjenja bubrežnog dopremanja kiseonika, te bubrežnog oštećenja. Zapravo, adekvatna terapija tečnostima kod bolesnika sa ABO je ključni deo lečenja, a to podrazumeva davanje pravog volumena prave tečnosti u pravo vreme. Implementacijom protokola za perioperativnu terapiju tečnostima uz minimalno-invazivni monitoring i merenje dinamičnih hemodinamskih pokazatelja za procenu odgovora na terapiju tečnostima (eng. fluid responsiveness) smanjuje štetne efekte terapije tečnostima i rizik od nastanka ABO. Koncept rane ciljano-usmerene terapije (*Early goal-directed therapy*) u septicnom šoku postao je tačka preokreta u resuscitaciji tečnostima, čiji bazični deo čini minimalno invazivni hemodinamski monitoring. Prednost se daje dinamičkim testovima hemodinamskog monitoringa u odnosu na statička merenja (centralni venski pritisak, plućni arterijski okluzivni pritisak) zbog mogućnosti procene odgovora na terapiju tečnostima. Sistematski pregledni članak koji je obuhvatio 24 randomizovane studije koje su proučavale ciljano usmerenu terapiju GDT (eng. *goal directed therapy*) kod bolesnika koji su bili podvrgnuti velikim hirurškim procedurama, objavio je da je uvođenje ovih protokola dovelo do smanjenja rizika od nastanka ABO.

Sa druge strane, plazmaekspanderi, koloidi, mogu da izazovu ABO, što je pokazano u brojnim studijama. Skorašnji eksperimenti i kliničke studije su potvrdile bubrežnu toksičnost sintetskih koloida, naročito rastvora hidrokielil skroba (hydroxyethyl starches-HES). Hidroksietil skrob je razgranati polimer glukoze koji ima malu solubilnost i brzo podleže metabolizmu alfa-amilaze. Da bi imao bolju solubilnost i duže se održavao u cirkulaciji, pojedine hidroksilne grupe su zamenjene hidroksi-etilnim. Stepem supstitucije predstavlja odnos između zamenjenih i nezamenjenih delova molekula. Što je veći stepen supstitucije, molekul HES-a manje podleže dejstvu alfa-amilaze i duže ostaje u cirkulaciji. Zbog toga i broj i veličina molekula koji su se zadržali u cirkulaciji imaju značajnu

ulogu u volumenu i neželjenim dejstvima HES-a. Smatra se da je osnova bubrežne toksičnosti rastvora HES-a zapravo „osmotska nefroza“, tj. otok ćelija proksimalnih tubula zbog stvaranja velikih vakuola u citoplazmi. Zbog pinocitoze egzogene osmotske čestice koloida u proksimalnim tubulima, akumuliraju se unutarćelijske vakuole i lizozomi i nastaju tubularne lezije. Takođe je pokazano da HES rastvori pogoršavaju bubrežnu funkciju tako što indukuju intersticijalnu proliferaciju, infiltraciju makrofaga i tubularnu nekrozu.

Transfuzija eritrocita se, u studijama na kardiohirurškim bolesnicima, pokazala kao nezavisan prediktor nastanka ABO. Smatra se da mehanizam potencijalnog štetnog efekta transfuzije obuhvata: inflamaciju, bubrežnu hipoksiju i oksidativni stres.

Veoma značajan deo preventivne strategije jeste **izbegavanje nefrotoksičnosti**. Kritično oboleli su često izloženi nefrotoksičnim materijama. Lekovi mogu izazvati oštećenje bubrega promenom bubrežne hemodinamike (nesteroidni antiinflamatorni lekovi; NSAIL), tubularnom toksičnošću (aminoglikozidi, vankomicin, antivirusni lekovi, amfotericin B), imunološkim mehanizmima (penicilini), opstrukcijom tubula (aciklovir, sulfonamidi), izazivanjem vaskulopatije (inhibitori kalcineurina, klopidrogel), ili osmotskom nefrozom (imunoglobulini, rastvori skroba, dekstrani). Nastanak ABO izazvanog lekovima može se prevenirati. Kod bolesnika koji imaju akutno oštećenje, ili kod onih koji su rizični za njegovo nastajanje, mora se izbegavati primena potencijalno nefrotoksičnih lekova. U situacijama kada se davanje ne može izbeći, praćenje koncentracija leka u krvi je obavezno za aminoglikozide, vankomicin, sulfonamide, antivirusne lekove i inhibitore kalcineurina, pošto njihova nefrotoksičnost zavisi od doze. Toksičnost se smanjuje profilaktičkim davanjem tečnosti čime se postiže tubularna dilucija i omogućava odstranjivanje leka. Kritično oboleli se podvrgavaju mnogobrojnim radiološkim procedurama tokom kojih se primenjuju kontrastna sredstva, koja mogu izazvati tzv. kontrastnu nefropatiju (KN). Dodatni rizici su dijabetes, srčana insuficijencija, hipovolemija, istovremena primena nefrotoksičnih lekova, nestabilan hemodinamički status. Nefrotoksični efekti zavise od tipa i volumena datog radiološkog kontrasta. Srećom, pojava KN se može prevenirati merama koje obuhvataju prepoznavanje bolesnika sa rizikom, adekvatnu hidraciju 12 sati pre i nakon infuzije kontrasta (0,9% ili 0,45% rastvor NaCl; izotoni rastvor NaHCO₃), prekidanje davanja svih potencijalno nefrotoksičnih lekova (posebno NSAIL i ACE inhibitora), primenu radiološkog kontrasta treće generacije (niska osmolarnost), u maksimalnoj količini od 260 ml. Dodatna mera bi moglo da bude davanje jeftinog i netoksičnog antioksidansa N-acetilcisteina. Akutno oštećenje bubrega je kod rabdomiolize, intravaskularne hemolize i sindroma lize tumora izazvano endogenim toksinima. Mehanizam nefrotoksičnosti kod rabdomiolize su poremećaj bubrežne perfuzije usled hipovolemije i kardiovaskularne depresije i toksični efekti mioglobina (bubrežna vazokonstrikcija,

stvaranje intratubularnih odlivaka usled hipovolemije i acidoze i tubularna toksičnost). Preventivne mere obuhvataju ranu i agresivnu nadoknadu volumena, alkalinizaciju urina (pH > 6,5) i održavanje poliurije (> 100 ml/h).

U postoperativnom periodu, naročito kod velikih abdominalnih operacija, veoma važno je **izbeći pojavu intraabdominalne hipertenzije (IAH)**. Ona može biti posledica teške traume, dugotrajnih abdominalnih operacija i masivne nadoknade tečnosti. Komplikacije su rezultat smanjene perfuzije organa usled sniženog preload-a, porast afterload-a i spoljašnjeg pritiska. IAH se može pratiti merenjem pritiska u mokraćnoj bešici, koje je obavezno kod svih rizičnih bolesnika. Kad je intraabdominalni pritisak kontinuirano viši od 20mmHg može se javiti insuficijencija organa (sindrom intraabdominalnog kompartmana). U prevenciji daljih oštećenja bubrega i drugih organa važno je rano prepoznavanje i lečenje koje podrazumeva dekompresivnu laparotomiju sa privremenim zatvaranjem trbuha, da bi se povećao abdominalni prostor. Oporavak funkcija organa zavisi od vremena izvođenja laparotomije i težine osnovnog oboljenja. Ako je IAH posledica masivne nadoknade tečnosti, može se razmatrati primena TZBF.

Ishemijsko prekondicioniranje je neinvazivna eksperimentalna strategija u kojoj se primenjuju kratke epizode ishemije koje imaju protektivnu ulogu u slučaju kasnijeg velikog ishemijskog infarkta. Uobičajeno se manžetna za merenje krvnog pritiska na nadlaktici naduva na pritisak od 200 do 300 mmHg u trajanju od 5 minuta i to se ponovi nekoliko puta. Smatra se da ishemijsko prekondicioniranje aktivira sistemski antiinflamatorni, neuralni i humoralni odgovor te, samim tim, predstavlja novi, neinvazivan, jeftin način za smanjenje nastanka ABO.

- **Farmakološke preventivne mere**

Specifična farmakološka terapija poremećaja bubrežne funkcije nije dostupna u rutinskoj kliničkoj praksi. Kritično oboleli imaju najviše koristi od preventivnih mera, hemodinamske stabilizacije, obezbeđenja adekvatnog balansa tečnosti i izbegavanja hipervolemije. Savremene farmakološke studije o prevenciji i tretmanu ABO baziraju se na istraživanju potencijalnog benefita antiinflamatornih, antiapoptotičnih i antioksidantnih supstanci ili intervencija. Dosadašnji naučni dokazi ne podržavaju ulogu **N-acetilcisteina**, niti **suplemenata** (vitamin C, vitamin E, vitamin B1, zink, selen) u prevenciji ABO. Takođe ni statini, i pored svojih antiinflamatornih, antioksidativnih svostava i protekcije endotela, nisu dobili naučnu potvrdu u prevenciji ABO. Suprotno ranijim uverenjima, široko korištene „bubrežne doze“ **dopamina** nisu korisne u prevenciji, ili lečenju ABO kod kritično obolelih. One mogu pogoršati bubrežnu perfuziju bolesnika sa ABO. Primena

fenoldopama, agoniste dopaminergičnih D1 receptora, može biti renoprotektivna, mada o tome nema saglasnosti. **Atrijalni natriuretični peptid** koji smanjuje porast kreatinina u serumu kod ishemijske ABO, ili ABO nakon transplantacije jetre, nije se pokazao efikasnim u velikim randomizovanim studijama kod bolesnika sa oligurijom i bolesnika bez oligurije. **Diuretici Henleove ptelje i osmotski diuretici** su temeljno ispitivani zbog pretpostavke da mogu smanjiti potrebe tubula za kiseonikom i razrešiti intratubularnu opstrukciju. Rezultati kontrolisanih studija nisu potvrdili nijedan značajan efekat diuretske terapije na progresiju ili ishod ABO. Visoke doze diuretika mogu pogoršati ishod akutnog oštećenja bubrega. Danas bi primena diuretika kod kritično obolelih sa ABO trebalo da bude ograničena na otklanjanje hipervolemije (i hiperkalemije u nekim slučajevima) kod bolesnika koji imaju diurezu. **Manitol**, osmotski diuretik, ima potencijalno protektivni efekat na bubrege zbog otklanjanja tubularnih odlivaka, dilucije nefrotoksičnih supstanci u tubularnoj tečnosti, smanjenja otoka tubularnih ćelija preko osmotske ekstrakcije vode. Dokazan je njegov protektivni efekat na animalnom modelu. Takođe se pokazalo da davanje manitola kod ABO nakon kardiohirurgije utiče na vazodilataciju bubrežnih krvnih sudova, povećava bubrežni krvni protok sa očuvanom filtracionom frakcijom i oksigenacijom. Njegovo antioksidantno svojstvo, kao čistača slobodnih kiseoničnih radikala je odavno poznato. **Deksmedetomidin**, selektivni α_2 -adrenergički agonist, potencijalni je protektor bubrežne funkcije zbog povećanja bubrežnog krvnog protoka i smanjenja oksidativnog stresa, što sve treba da potvrde buduće kvalitetne multicentrične studije.

Još jedan postupak u prevenciji bubrežnog oštećenja je i **intraoperativno hlađenje bubrega** hladnim kristaloidnim rastvorima, ali se retko primenjuje čak i kod operacija sa suprarenalnom klemom na aorti. Povoljan efekat hipotermije je snižavanje ćelijskog metabolizma, smanjenje potrošnje kiseonika i ATP-a.

Terapija zamene bubrežne funkcije-TZBF

Terapija bolesnika sa ABO je suportivna u vidu davanja infuzionih rastvora, diuretske terapije i ekstrakorporalne terapije zamene bubrežne funkcije koja može biti intermitentna, kontinuirana i hibridna. Izbor zavisi od individualnih potreba bolesnika, njegovog hemodinamskog stanja, pridruženih bolesti, zajedničke procene nefrologa i intenziviste, i, dostupnosti resursa. Kod kritično obolelih prednost imaju kontinuirane metode TZBF. Njihova primena nije praćena naglim promenama balansa vode i osmolaliteta, klirens rastvorenih materija je dobar, a hemodinamska tolerancija bolja.

Nema jasnih konsenzusa o tačnom vremenu započinjanja TZBF. Međutim, postoje dokazi da rana primena TZBF ima pozitivan efekat na preživljavanje. Kao značajan parametar za započinjanje TZBF ističe se ravnoteža tečnosti. Veći stepen akumulacije tečnosti direktno je povezan sa većim mortalitetom. Vreme započinjanja TZBF kao i oblik TZBF zavisi od kliničkog stanja bolesnika (stanje volemije, satna/dnevna diureza), komorbiditeta, biohemijskih nalaza. Samo individualnim pristupom bolesniku uz kontinuiranu edukaciju i praćenje trendova nauke, trud, iskustvo i timski rad postižu se najbolji rezultati lečenja.

Jedan od najvažnijih principa u tretmanu ABO jeste princip: "ne naškoditi", što se, pre svega, odnosi na održavanje hemodinamske stabilnosti bolesnika, adekvatnu terapiju intravenskim tečnostima i izbegavanje nefrotoksičnih lekova.

-