

# Rani biokemijski biljezi i napredni hemodinamski nadzor u procjeni uzroka akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja

---

Galić, Slobodan

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:785675>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Slobodan Galić**

**Rani biokemijski biljezi i napredni  
hemodinamski nadzor u procjeni  
uzroka akutne ozljede bubrega u djece  
nakon kardiokirurškoga liječenja**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Slobodan Galić**

**Rani biokemijski biljezi i napredni  
hemodinamski nadzor u procjeni  
uzroka akutne ozljede bubrega u djece  
nakon kardiokirurškoga liječenja**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2019.**

Autor disertacije je Mr. sc. Slobodan Galić, dr. med., specijalist pedijatar, subspecijalist intenzivne medicine na Odjelu za pedijatrijsku intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentori disertacije su:

Prof. dr. sc. Danko Milošević, specijalist pedijatar, subspecijalist pedijatrijske nefrologije, pročelnik Zavoda za pedijatrijsku nefrologiju, dijalizu i transplataciju bubrega Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, i redoviti profesor Katedre za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Prof. dr. sc. Boris Filipović-Grčić, specijalist pedijatar, subspecijalist neonatolog, Zavod za neonatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, i izvanredni profesor Katedre za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mjesto izrade disertacije:

Klinika za pedijatriju, Odjel za pedijatrijsku intenzivnu medicinu; Klinika za kardijalnu kirurgiju; Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje; i Zavod za kliničku i laboratorijsku medicinu, Klinički bolnički centar Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

# ZAHVALA

Zahvaljujem svojim mentorima prof. dr. sc. Danku Miloševiću i prof. dr. sc. Borisu Filipović-Grčiću koji su mi svojim znanjem i savjetima pomogli u izradi ove disertacije.

Zahvaljujem dr. sc. Željki Vogrinc, prof. dr. sc. Dunji Rogić, dipl. ing. biochem. Liviji Šimičević i Ani Mlinarić te ostalim djelatnicima Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb za pohranu i laboratorijsku obradu uzoraka.

Zahvaljujem doc.dr.sc. Višnji Ivančan i svojim dragim kolegama anesteziolozima te svim medicinskim sestrama, perfuzionistima i anesteziološkim tehničarima Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, koji su mi pomogli oko uspostave i provođenja hemodinamskog nadzora.

Zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama Odjela za pedijatrijsku intenzivnu medicinu, koji su mi neizmerno pomogli tijekom izrade ove disertacije.

Zahvaljujem svojim divnim i požrtvovnim sestrama Odjela za pedijatrijsku intenzivnu medicinu bez kojih ovaj rad ne bi uspio.

Zahvaljujem svim kolegama pedijatrijskim kardiolozima i medicinskim sestrama Zavoda za dječju kardiologiju za zajedničku skrb oko naših bolesnika.

Zahvaljujem kolegama kardijalnim kirurzima Klinike za kardijalnu kirurgiju koji su bili strpljivi, i dali mi svestranu potporu.

Zahvaljujem svim kolegama specijalizantima koji su radili i učili skupa sa mnom tijekom ovog zahtijevnog rada.

Zahvaljujem doc. dr. sc. Milanu Miloševiću na pomoći oko statističke obrade podataka.

Zahvaljujem pomoćnom osoblju koje je pazilo danju i noću da laboratorijski uzorci budu dostavljeni na vrijeme.

Zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju, ljubavi i podršci.

# SADRŽAJ

## POPIS KRATICA

1. UVOD	1
1.1. Akutna ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	4
1.1.1. Definicija i kriteriji akutne ozljede bubrega	4
1.1.2. Epidemiologija i čimbenici rizika akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	9
1.1.2.1. Učestalost i ishod akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	9
1.1.2.2. Čimbenici rizika za nastanak akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	11
1.1.3. Mehanizmi nastanka akutne ozljeda bubrega nakon kardiokirurškoga liječenje	13
1.1.3.1. Opći patofiziološki mehanizmi nastanka akutne ozljeda bubrega nakon kardiokirurškoga liječenja	13
1.1.3.2. Uloga smanjenog srčanog indeksa u nastanku akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	17
1.1.3.2.1. Kratki pregled o važnosti srčanog indeksa za perfuziju i oksigenaciju tkiva i organa	17
1.1.3.2.2. Definicija i patogeneza smanjenog srčanog indeksa	20
1.1.3.2.3. Dosadašnje spoznaje o važnosti srčanog indeksa kao prediktora akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	22
1.1.4. Uloga ranih biokemijskih biljega dijagnostici akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	23
1.1.4.1. Uloga cistatina C u predviđanju akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	25
1.1.4.2. Uloga NGAL-a u predviđanju akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	27
1.1.4.3. Uloga KIM-1 u predviđanju akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	30
1.1.5. Dosadašnje spoznaje o ulozi naprednog sustava za hemodinamski nadzor PiCCO u dijagnostici akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	33
2. HIPOTEZA	35
3. CILJEVI RADA	36

3.1.1. Opći cilj	36
3.1.2. Specifični ciljevi	36
4. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE	38
4.1. Ispitanici	38
4.2. Materijali i metode	40
4.2.1. Osobitosti metodologije PiCCO sustava	40
4.2.1.1. Osobitosti metode transpulmonalne termodilucije u PiCCO sustavu	40
4.2.1.2. Osobitosti metode analize oblička pulsa u PiCCO sustavu	43
4.2.2. Mjerenje statičkih hemodinamskih parametara pomoću PiCCO sustava	45
4.2.3. Mjerenje dinamičkih hemodinamskih parametara pomoću PiCCO sustava	49
4.2.4. Mjerenje oksigenacijskih parametara pomoću PiCCO sustava	50
4.2.5. Postupnik prije uspostave PiCCO nadzora	50
4.2.6. Postupnik nakon uspostave PiCCO nadzora	53
4.2.7. Normalne vrijednosti za hemodinamske i oksigenacijske parametre u djece dobivene mjerenjem pomoću PiCCO sustava	55
4.2.8. Uzorkovanje krvi i urina za biokemijske pretrage	56
4.2.8.1. Postupak određivanja kreatinina u serumu	57
4.2.8.2. Postupak određivanja NGAL u urinu i plazmi	58
4.2.8.3. Postupak određivanja cistatina C u plazmi	58
4.2.8.4. Postupak određivanja KIM-1 u urinu	58
4.2.8.5. Postupak određivanja parcijalnog tlaka i zasićenosti kisika u arterijskoj i venskoj krvi	59
4.2.8.6. Postupak određivanja laktata u arterijskoj krvi	59
4.2.8.7. Postupak određivanja troponina T	59
4.2.9. Statističke metode	60
5. REZULTATI	61
5.1. Opći demografski i klinički podaci ispitanika	61
5.2. Podjela bolesnika u skupine po pRIFLE kriterijima	64
5.3. Razlike demografskih i kliničkih podataka između skupine bolesnika s akutnom ozljedom bubrega i bez nje	69
5.4. Razlike hemodinamskih parametara između skupine bolesnika s akutnom ozljedom bubrega i bez nje	74
5.5. Razlike oksigenacijskih parametara između skupine bolesnika s akutnom ozljedom bubrega i bez nje	88
5.6. Razlike koncentracije ranih biokemijskih biljega između skupine bolesnika s akutnom ozljedom bubrega i bez nje	96

5.7. Predviđanje razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenje pomoću hemodinamskih parametara	104
5.8. Predviđanje razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenje pomoću oksigenacijskih parametara	112
5.9. Predviđanje razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenje pomoću ranih biokemijskih biljega	120
5.10. Međusobni odnos srčanog indeksa i ranih biokemijskih biljega	128
5.11. Međusobni odnos indeksa dostave kisika i ranih biokemijskih biljega	133
5.12. Međusobni odnos srčanog indeksa i indeksa dostave kisika	138
5.13. Međusobni odnos indeksa dostave i potrošnje kisika	140
5.14. Međusobni odnos indeksa dostave kisika i stupnja izdvajanja kisika	142
5.15. Međusobni odnos indeksa potrošnje kisika i stupnja izdvajanja kisika	144
5.16. Predviđanje razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja pomoću kombinacije ranih biokemijskih biljega	146
5.17. Predviđanje razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja pomoću kombinacije srčanog indeksa, indeksa dostave kisika i ranih biokemijskih biljega	148
<b>6. RASPRAVA</b>	<b>150</b>
6.1. Epidemiologija i čimbenici rizika akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	150
6.2. Uloga srčanog indeksa i drugih hemodinamskih parametara u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	154
6.3. Uloga indeksa dostave kisika i drugih oksigenacijskih parametara u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	162
6.4. Važnost odnosa hemodinamskih i oksigenacijskih parametara u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	165
6.5. Moguća uloga sniženog srčanog indeksa i indeksa dostave kisika u nastanku akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	166
6.6. Uloga ranih biokemijskih biljega u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	169
6.6.1. Uloga cistatina C u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	170
6.6.2. Uloga NGAL u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	171
6.6.3. Uloga KIM-1 u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	177



6.6.4. Uloga kombinirane primjene ranih biokemijskih biljega u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	180
6.6.5. Zajednička uloga sniženog srčanog indeksa i indeksa dostave kisika te ranih biokemijskih biljega u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja	181
7. ZAKLJUČAK	184
8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU	186
9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV NA ENGLESKOM JEZIKU	188
10. POPIS LITERATURE	191
11. PRILOZI	213
12. KRATKA BIOGRAFIJA	219

# POPIS KRATICA

## A

AKI - (engl. *acute kidney injury*) akutna ozljeda bubrega

AKIN - (engl. *Acute Kidney Injury Network*) radna skupina za akutnu bubrežnu ozljedu

AOB - akutna ozljeda bubrega

APCCI - (engl. *arterial pressure-based continuous cardiac index measurement*) kontinuirano mjerenja srčanog indeksa temeljeno na arterijskom tlaku

ARF - (engl. *acute renal failure*) akutno bubrežno zatajenje

AUC - (engl. *area under curve*) površina ispod krivulje

## B

BB - biokemijski biljeg

BBM - (engl. *brush border membrane*) četkasta granična membrana

BSA - (engl. *body surface area*) površina tijela

BW - (engl. *body weight*) tjelesna težina

## C

CAK - centralni arterijski kateter

CaO<sub>2</sub> - (engl. *arterial oxygen content*) sadržaj kisika u arterijskoj krvi

CcvO<sub>2</sub> - (engl. *central venous oxygen content*) sadržaj kisika u centralnoj venskoj krvi

CCT - (engl. *cross clamp time*) vrijeme podvezivanja aorte

CeVOX - (engl. *central venous oximetry*) centralna venska oksimetrija

CFI - (engl. *cardiac function index*) indeks srčane funkcije

CI - (engl. *confidence interval*) raspon pouzdanosti

CI - (engl. *cardiac index*) srčani indeks

CmvO<sub>2</sub> - (engl. *mixed venous oxygen content*) sadržaj kisika u miješanoj venskoj krvi

CO - (engl. *cardiac output*) srčani izbačaj ili srčani minutni volumen

CPB - (engl. *cardiopulmonary bypass*) izvantjelsni krvotok

CPI - (engl. *cardiac power index*) indeks sčane snage

CPO - (engl. *cardiac power output*) snaga sčanog izbačaja

CRRT - (engl. *continous renal replacement therapy*) kontinuirana nadomjesna bubreža terapija

CSA-AKI - (engl. *cardiac surgery associated acute kidney injury*) kardiokirurška akutna  
ozljeda bubrega

CysC - (engl. *cystatin C*) cistatin C

CVK - centralni venski kateter

## **D**

DCRV - (engl. *double chamber right ventricle*) dvokomorna desna klijetka

df - (eng. *degree of freedom*), stupanj slobode

DO<sub>2</sub> - (engl. *oxygen delivery*), dostava kisika

DOI<sub>2</sub> - (engl. *oxygen delivery index*), indeks dostave kisika

DOR - (engl. *diagnostic odds ratio*) dijagnostički omjer izgleda

DORV - (engl. *double outlet right ventricle*) dvostruki izlaz iz desne klijetke

DSt - (engl. *downslope time*) vrijeme nagiba

## **E**

eCCI - (engl. *estimated creatinine clearance*) procjenjeni ili izračunati klirens kreatinina

EDV - (engl. *enddiastolic volume*) volumen na kraju dijastole

EVLW - (engl. *extravascular lung water*) ekstravaskularna voda u plućima

EVLWI - (engl. *extravascular lung water index*) indeks ekstravaskularne vode u plućima

## **G**

GDHT - (engl. *goal-directed hemodynamic therapy* (GDHT) ciljana hemodinamska terapija

GEDV - (engl. *global enddiastolic volume*) globalni volumen na kraju dijastole

GEDVI - (engl. *global enddiastolic volume index*) indeks globalnog volumena na kraju dijastole

GEF - (engl. *global ejection fraction*) globalna izbačajna frakcija

GFR - (engl. *glomerular filtration rate*) brzina glomerulske filtracije

GV - granična vrijednost

## **H**

HR - (engl. *heart rate*) srčana akcija

## **I**

IDMS - (engl. *isotope dilution mass spectroscopy*) izotopna dilucjska masena spektroskopija

IQR - (eng. *interquartile range*) interkvartilni raspon

IS - (engl. *inotropic score*) inotropni zbroj

ITBV - (engl. *intrathoracic blood volume*) unutarprsni volumen krvi

ITBVI - (engl. *intrathoracic blood volume index*) indeks unutarprsnog volumena krvi

ITTV - (engl. *intrathoracic thermal volume*) unutarprsni termalni volumen

ITTVI - (engl. *intrathoracic thermal volume index*) indeks unutarprsnog termalnog volumena

## **K**

KBB - kronična bubrežna bolest

KDIGO - (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) unaprijeđenje globalnog ishoda bolesti bubrega

KK-AOB - kardiokirurška akutna ozljeda bubrega

KKL - kardiokirurško liječenje

KIM-1 - (engl. *kidney injury molecule one*) molekula bubrežne ozljede - 1

## **L**

LA - (engl. *left atrium*) lijeva pretklijetka

LCIS - (engl. *low cardiac index syndrome*) sindrom smanjenog srčanog indeksa

LCOS - (engl. *low cardiac output syndrome*) sindrom smanjenog srčanog izbačaja

LV - (engl. *left ventricle*) lijeva klijetka

## **M**

M - medijan

MAP - (engl. *mean arterial pressure*) srednji arterijski tlak

MEA - (engl. *major adverse events*) veliki štetni događaji

MTt - (engl. *mean transit time*) srednje vrijeme prolaza

## **N**

NGAL – (engl. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) lipokalin udružen s neutrofilnom gelatinazom

## **O**

OR - (engl. *odds ratio*) omjer pouzdanosti

OER - (engl. *oxygen extraction ratio*) stupanj (omjer) izdvajanja kisika

## **P**

P - (engl. *pressure*) tlak

P - razina značajnosti

PaO<sub>2</sub> - parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PAK - plućni arterijski kateter

PBSA - (engl. *predicted body surface area*) predviđena površina tijela

PBW - (engl. *predicted body weight*) predviđena tjelesna težina

PBV - (engl. *pulmonary blood volume*) plućni volumen krvi

PCA - (engl. *pulse contour analysis*) analiza oblička pulsa

PcvO<sub>2</sub> - parcijalni tlak kisika u centralnoj venskoj krvi

PCCI - (engl. *pulse contour cardiac index*) srčani indeks mjeren analizom oblička pulsa

PiCCO - (engl. *Pulse-induced Contour Cardiac Output*) srčani izbačaj induciran obličjem pulsa

PICU - (engl. *pediatric intensive care unit*) jedinica za pedijatrijsku intenzivnu skrb

PmvO<sub>2</sub> - parcijalni tlak kisika u miješanoj venskoj krvi

PPV - (engl. *pulse pressure variation*) promjenjivost pulsog tlaka

PPVI - (engl. *pulse pressure variation index*) indeks promjenjivosti pulsog tlaka

pRIFLE - (engl. *pediatric Risk, Injury, Failure, Loss of function, End-stage renal disease*) pedijatrijski rizik, ozljeda, oštećenje, gubitak funkcije, krajnji stadij bubrežne bolesti

PTD - (engl. *pulmonary thermodilution*) plućna termodilucija

PTV - (engl. *pulmonary thermal volume*) plućni termalni volumen

PvO<sub>2</sub> - parcijalni tlak kisika u venskoj krvi

PVPI - (engl. *pulmonary vascular permeability index*) indeks plućne vaskularne propusnosti

## **R**

RA - (engl. *right atrium*) desna pretklijetka

RBB - rani biokemijski biljezi

RACHS-1 - (engl. *Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgery*) klasifikacija složenosti kardiokirurškoga liječenja prirođenih srčanih grješaka prema riziku

RIFLE - (engl. *Risk, Injury, Failure, Loss of function, End-stage renal disease*) rizik, ozljeda, oštećenje, gubitak funkcije, krajnji stadij bubrežne bolesti

ROC - (engl. *receiver operating characteristic curve*) krivulja osjetljivosti

RRT - (engl. *renal replacement therapy*) bubrežno nadomjesno liječenje

RV - (engl. *right ventricle*) desna klijetka

## **S**

SaO<sub>2</sub> - zasićenost arterijske krvi s kisikom

ScvO<sub>2</sub> - zasićenost centralne venske krvi s kisikom

SD - (engl. *standard deviation*) standardno odstupanje

SE - (engl. *standard error*) standardna pogreška

SmvO<sub>2</sub> - zasićenost miješane venske krvi s kisikom

SKr - serumski kreatinin

SSV - (engl. *stroke volume variation*) promjenjivost udarnog volumena

SSVI - (engl. *stroke volume variation index*) indeks promjenjivosti udarnog volumena

SV - (engl. *stroke volume*) udarni volumen

SVI - (engl. *stroke volume index*) indeks udarnog volumena

SVR - (engl. *systemic vascular resistance*) sistemski vaskularni otpor

SVRI - (engl. *systemic vascular resistance index*) indeks sistemskog vaskularnog otpora

## **T**

TD - (engl. *thermodilution*) termodilucija

TPTD - (engl. *transpulmonary thermodilution*) transpulmonalna termodilucija

TT - tjelesna težina

## **V**

VIS - (engl. *vasoactive/inotrope score*) vazoaktivni/inotropni zbroj

VO<sub>2</sub> - (engl. *oxygen consumption*) potrošnja kisika

VO<sub>2</sub>I - (engl. *oxygen consumption index*) indeks potrošnje kisika

# 1. UVOD

Akutna ozljeda bubrega (AOB) (engl. *acute kidney injury*) (AKI) je vrlo česta i ozbiljna komplikacija koja se javlja u djece s prirođenim srčanim grješkama nakon kardiokirurškoga liječenja (KKL) uz primjenu izvantjelesnog krvotoka (engl. *cardiopulmonary bypass*) (CPB) (1-3). Akutna ozljeda bubrega nakon KKL je osobit klinički entitet pa se čak i posebno izdvaja kao kardiokirurška akutna ozljeda bubrega (KK-AOB) (engl. *cardiac surgery associated AKI*) (CSA-AKI).

Učestalost KK-AOB varira ovisno o dobi bolesnika i kriterijima koji su korišteni za definiciju. Kreće se od 9,6 do 52% kod dojenčadi i veće djece, pa do visokih 64% kod novorođenčadi (4-15). Razvoj KK-AOB se povezuje s porastom smrtnosti i drugih neželjenih ishoda, kao što su povećani pobol, produljena mehanička ventilacija, povećana potrošnja vazoaktivnih lijekova i antibiotika te produljeni boravak u jedinicama intenzivnog liječenja djece (eng. *pediatric intensive care units*) (PICU). (1,2,3,11,12,15-17). Teži oblici akutne ozljede bubrega često zahtijevaju jednu od metoda nadomjesnog bubrežnog liječenja (eng. *renal replacement therapy*) (RRT), a preživjeli bolesnici imaju znatno veći rizik za razvoj kronične bubrežne bolesti (KBB) (18-23). Procjenjuje se da smrtnost vezana uz KK-AOB iznosi od 7 do 79%, ovisno o njejoj definiciji (5,7,11,13-15).

Današnja definicija AOB se temelji na akutnom porastu serumskog kreatinina (SKr), sa ili bez prisustva oligurije. U pokušaju da se unaprijedi preciznost SKr kao biljega bubrežne funkcije pojedine radne skupine definirale su posebne dijagnostičke kriterije za AOB. Trenutno postoje tri takva kriterija prilagođena pedijatrijskoj populaciji: pRIFLE (eng. *pediatric Risk, Injury, Failure, Loss of function, End-stage renal disease*), AKIN (eng. *Acute Kidney Injury Network*) te KDIGO (eng. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) koji objedinjuje prethodna dva kriterija (24-26). Ti kriteriji su donekle unaprijedili dijagnostičke standarde i omogućili bolju usporedbu epidemioloških podataka, ali nisu doveli do pomaka po pitanju prevencije i liječenja KK-AOB, i to prvenstveno zbog nedostataka samoga SKr. Naime, SKr je kasni i nepouzdan pokazatelj smanjenja brzine glomerulske filtracije (eng. *glomerular filtration rate*) (GFR), čija koncentracija nerijetko počinje rasti tek kad je izgubljeno oko 50% bubrežne funkcije (1-3,5,6).

Potreba za pravovremenom dijagnozom KK-AOB dovela je do otkrivanja novih biokemijskih biljega. Razvoj novih znanstvenih disciplina kao što su genomika, proteonomika i metabolomika omogućio je otkrivanje brojnih molekula u urinu i serumu koji ukazuju na funkcionalno i/ili strukturno oštećenje bubrega. S obzirom da se pojavljuju već u prvim satima nakon AOB, nazvani su rani biokemijski biljezi (RBB) (eng. *early biomarkers*) (27).



Neki od najvažnijih biljega su lipokalin udružen s neutrofilnom gelatinazom (engl. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) (NGAL), molekula bubrežne ozljede-1 (engl. *kidney injury molecule one*) (KIM-1) i cistatin C (engl. *cystatin C*) (CysC).

Dosadašnje kliničke studije vrjednovanja tih RBB kao pojedinačnih biljega u dijagnozi AOB u djece nakon kardiokirurških zahvata pokazala su oprečne rezultate (1-3,5). Zbog toga današnja istraživanja sve više daju prednost kombinacijama različitih RBB, posebice kombinacijama funkcionalnih biljega i biljega tubularnog oštećenja (27-36).

Akutna ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškog liječenja je vrlo složen patofiziološki proces kojem pogoduju brojni perioperativni čimbenici rizika kao što su mlada životna dob, cijanotične srčane grješke, duljina trajanja CPB i podvezivanje aorte, te niži srčani minutni volumen (1,2,3,5,37-40). Smatra se da su primarni mehanizmi koji dovode do ozljede bubrega ishemija, ishemičko-reperfuzijska ozljeda, mehanička ozljeda krvnih stanica, lokalni i sistemski upalni odgovor, oksidativni stres, neurohormonska disregulacija te djelovanje nefrotoksičnih tvari (3,39-48).

Jedan od važnijih poslijeoperacijskih čimbenika rizika za razvoj i/ili pogoršanje KK-AOB je niski srčani minutni volumen (engl. *cardiac output*) (CO) ili srčani indeks (engl. *cardiac index*) (CI), koji se razvija u 25-30% djece nakon kardiokirurškoga liječenja (KKL) (38,40). Nizak CI postoji onda kada kapacitet srčane crpke nije dovoljan da osigura dostatan protok krvi, a time i potrebe tkiva za kisikom (49,50). Sniženi CI nakon CPB nastaje kao rezultat složenih patofizioloških i molekularnih mehanizama koji dovode do smanjenja srčane kontraktilnosti i povećanja zaopterećenja (engl. *afterload*) u sistemske i plućnoj cirkulaciji (50-53).

Mjerenje CI u djece nakon operacija na srcu je jedan od preduvjeta za optimalno medicinsko zbrinjavanje. Metode koje omogućavaju direktno mjerenje CI spadaju u tzv. napredni hemodinamski nadzor (engl. *advanced hemodynamic monitoring*). U te metode spadaju i različite indikatorske dilucijske tehnike poput termodilucije, i metoda analize oblića krivulje arterijskog tlaka (53-56). Za mjerenje CI u odraslih kardiokirurških bolesnika uobičajeno se rabi pulmonalna termodilucija preko plućnog arterijskog katetera (PAK). Plućni arterijski kateter se vrlo malo rabi u pedijatrijskoj populaciji zbog minijaturne i složene anatomije srčanih grješaka, i komplikacija koje može prouzročiti njegovo postavljanje (57-59). Zbog toga se prilikom zbrinjavanja takvih bolesnika najčešće koristi standardni hemodinamski nadzor, koji omogućava indirektnu procjenu CI i tkivne oksigenacije na osnovu mjerenja centralnog arterijskog i venskog tlaka, saturacije arterijske ( $\text{SaO}_2$ ) i venske krvi ( $\text{SVO}_2$ ) te koncentracije laktata u arterijskoj krvi. Međutim, procjena CI na takav način nije pouzdana i pokazuje slab odnos sa dostavom kisika u tkiva (60).

Metodologija sustava za napredni hemodinamski nadzor PiCCO (eng. *Pulse-induced Contour Cardiac Output*) (Pulsion Medical System, München, Republika Njemačka), zahvaljujući integraciji metode transpulmonalne termodilucije (eng. *transpulmonary thermodilution*) (TPTD) i metode analize oblića pulsa (eng. *pulse contour analysis*) (PCA), omogućava intermitentno i kontinuirano mjerenje CI (eng. *pulse contour cardiac index*) (PCCI) (57,61-65,67,68). Osim mjerenja CI/PCCI, PiCCO sustav omogućava mjerenje i niza drugih hemodinamskih parametara: srčane kontraktilnosti, srčanog preopterećenja i zaopterećenja te procjenu kapilarne propusnosti i količinu ekstravaskularne tekućine u plućima. Zahvaljujući posebnom modulu za fiberoptičko kontinuirano mjerenje zasićenja centralne venske krvi kisikom (ScvO<sub>2</sub>), omogućeno je i stalno mjerenje indeksa dostave (eng. *oxygen delivery*) (DO<sub>2</sub>I) i potrošnje (eng. *oxygen consumption*) (VO<sub>2</sub>I) kisika.

Svrha ovog rada je da procjeni zajednički doprinos ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) te hemodinamskih i oksigenacijskih parametara mjerenih pomoću naprednog sustava za hemodinamski nadzor PiCCO u ranom nastanku AOB u djece nakon operacija prirodnih srčanih grješaka uz primjenu izvantjelesnog krvotoka.

## 1.1. Akutna ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja

### 1.1.1. Definicija i kriteriji akutne ozljede bubrega

Jedna od najvažnijih funkcija bubrega je filtracija i ekskrecija otpadnih dušičnih tvari, prvenstveno ureje i kreatinina. Akutna ozljeda bubrega je kliničko stanje koje definira akutni pad GFR, uz porast SKr te prisustvo oligurije/anurije. Postavljanje dijagnoza zahtijeva serijsko mjerenje SKr i diureze u bolesnika tijekom određenog vremenskog perioda. Brzina pada GFR može iznositi od nekoliko sati do nekoliko mjeseci, ali uobičajeni tijek je od nekoliko sati do nekoliko dana. Ranije su ti vremenski periodi bili određivani proizvoljno, ili preporukama različitih radnih skupina, ali za sadašnju definiciju se uzima razdoblje od 48 sati (h) nakon inzulta koji je doveo do AOB (69,70). Ovaj termin je zamjenio prijašnji neadekvatan naziv "akutno bubrežno oštećenje" (engl. *acute renal failure*) (ARF), jer je dokazano da i mali porast koncentracije SKr može imati dalekosežne posljedice po zdravlje, posebice kod kritično bolesne djece i odraslih bolesnika (69-72). Akutna ozljeda bubrega je vrlo ozbiljan problem u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja, a posebice u djece s prirođenim srčanim grješkama nakon kardiokirurškoga liječenja (1-3,71,72). U nekoliko respektabilnih studija, koje su obuhvatile širok spektar pedijatrijskih bolesnika, navodi se značajna povezanost AOB s nepovoljnim ishodima kao što su potreba za RRT, povećani pobol i smrtnost, produljena mehanička ventilacija, te dulji boravak u PICU i bolnici (2,6,73-78). Ranija epidemiološka istraživanja na temu AOB bila su prilično nedosljedna i konfuzna zbog 30-tak različitih definicija koje su znatno otežavale usporedbu, i donekle ometale daljni razvoj hitne i intenzivne nefrologije (79-86).

Zbog potrebe za suvremenom i jedinstvenom definicijom i stupnjevanjem težine akutne bubrežne ozljede radna skupina pod nazivom Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) je tijekom 2004. godine utemeljila RIFLE kriterije (24). RIFLE klasificira akutnu bubrežnu ozljedu na temelju porasta SKr u odnosu na bazalnu vrijednost i smanjenje diureze u 3 stadija (Risk, Injury, Failure) te u dva klinička ishoda (Loss of kidney function, End-stage renal disease) (Tablica 1).

**Tablica 1.** RIFLE kriteriji za definiciju i klasifikaciju AOB (*preuređeno iz refer. 24*)

RIFLE kategorija	SKr/GFR	Diureza
Risk	↑ SKr $\geq 1,5$ x ili ↓ GFR $\geq 25\%$ *	<0,5 ml/kg/h tijekom $\geq 6$ h
Injury	↑ SKr $\geq 2,0$ x ili ↓ GFR $\geq 50\%$ *	<0,5 ml/kg/h tijekom $\geq 12$ h
Failure	↑ SKr $\geq 3,0$ x ili ↓ GFR $\geq 75\%$ *	<0,3 ml/kg/h tijekom $\geq 24$ h ili anurija tijekom $\geq 12$ h
Loss of function	Akutno bubrežno zatajenje > 4 tjedna	
End-stage renal disease	Kompletni gubitak bubrežne funkcije >3 mjeseca	

**Legenda:** GFR – brzina glomerularne filtracije; h – sat; RIFLE - rizik, ozljeda, oštećenje, gubitak funkcije; Loss of function - gubitak funkcije; End-stage renal disease - krajnji stadij bubrežnog zatajenja; SKr – serumski kreatinin; \* - u odnosu na početnu ili osnovnu (bazalnu) vrijednost.

Za potrebe djece koja se liječe u PICU definirana je preuređena verzija RIFLE kriterija, tzv. pRIFLE, gdje se umjesto vrijednosti SKr koristi procijenjeni klirens kreatinina (eng. *estimated creatinine clearance*) (eCCI) po Schwartzowoj formuli (87-88) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Pedijatrijski RIFLE (pRIFLE) kriteriji za definiciju i klasifikaciju AOB (*preuređeno iz refer. 87*)

pRIFLE kategorija	eCCI	Diureza
Risk	↓ eCCI $\geq 25\%$ *	<0,5 ml/kg/h tijekom $\geq 8$ h
Injury	↓ eCCI $\geq 50\%$ *	<0,5 ml/kg/h tijekom $\geq 16$ h
Failure	↓ eCCI $\geq 75\%$ * ili eCCI $\leq 35$ ml/min/1,73/m <sup>2</sup>	<0,3 ml/kg/h tijekom $\geq 24$ h ili anurija tijekom $\geq 12$ h
Loss of function	Akutno bubrežno zatajenje > 4 tjedna	
End-stage renal disease	Kompletni gubitak bubrežne funkcije >3 mjeseca	

**Legenda:** eCCI – procijenjeni ili izračunati klirens kreatinina; GFR – brzina glomerularne filtracije; h- sat; RIFLE- rizik, ozljeda, oštećenje, gubitak funkcije; Loss of function - gubitak funkcije; End-stage renal disease - krajnji stadij bubrežnog zatajenja; SKr – serumski kreatinin; \* - u odnosu na početnu ili osnovnu (bazalnu) vrijednost.

Od 153 kritično bolesne djece u studiji Acan-Arikana i sur., njih čak 123 (82%) je razvilo AOB. Istovremeno se našlo se da je AOB povezan s većom smrtnošću i s duljim boravkom u PICU i bolnici. Ovi rezultati su ukazali na važnost pRIFLE kriterija u ranom prepoznavanju bolesnika koji su izloženi riziku za razvoj ABO, ali i upozorili na važnost pravovremenog početka liječenja (87). U sljedećoj retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 103 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, Plotz i sur. su prvi odredili osjetljivost i specifičnost pRIFLE kriterija (75).

Unatoč uvođenju RIFLE i pRIFLE kriterija, različite studije su i dalje navodile prilično različite podatke o učestalosti ABO, te o njenom nepovoljnom utjecaju na pobol, smrtnost i duljinu boravka u bolnici (89-92). Analizom 12 pedijatrijskih studija koje su koristile pRIFLE ili RIFLE kriterije zamijećene su značajne razlike u primjeni tih kriterija, posebice kada se radi o stupnjevanju težine i predviđanju razvoja nepovoljnih ishoda AOB (93). Slični nedostaci u definiranju AOB već su ranije zapaženi i u odraslih bolesnika, gdje su pojedini podaci upućivali na to da čak i mali porast (0,3-0,5 mg/dl) SKr nakon KKL povećava smrtnost 3 puta, dok povećanje veće od 0,5 mg/dl povećava smrtnost 18 puta unutar 30 dana od operacije (94). Stoga je radna skupina nefrologa i intenzivista pod nazivom Acute Kidney Injury Network (AKIN) predložila svoju definiciju AOB (tablica 3) (29).

**Tablica 3.** AKIN kriteriji za definiciju i klasifikaciju AOB (*preuređeno iz refer. 29*)

AKIN kriteriji	SKr	Diureza
<b>Stadij 1</b>	↑ SKr $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ ili ↑ SKr 1,5-1,9 x*	<0,5 ml/kg/h tijekom $\geq 6$ h
<b>Stadij 2</b>	↑ SKr 2,0-2,9 x*	<0,5 ml/kg/h tijekom $\geq 12$ h
<b>Stadij 3</b>	↑ SKr $> 3,0$ x*, ili ↑ SKr $\geq 354$ $\mu\text{mol/l}$ s akutnim ↑ $\geq 44$ $\mu\text{mol/l}$ , ili potreba za RRT	<0,3 ml/kg/h tijekom $\geq 24$ h ili anurija tijekom $\geq 12$ h

**Legenda:** AKIN – Skupina za akutnu bubrežnu ozljedu; h –sat; RRT – bubrežno nadomjesno liječenje; SKr – serumski kreatinin; \* - u odnosu na početnu ili osnovnu (bazalnu) vrijednost.

Značajne izmjene koje je donio AKIN sustav u odnosu na RIFLE kriterije su: a) vremenski interval za prvu procjenu bilo kojeg stadija AOB je 48 sati (u RIFLE sustavu 7 dana); b) težina AOB se označava stadijima 1-3, a kriteriji ishoda – gubitak funkcije i završni stadij bubrežne bolesti se ne navode; c) stadij 1 je proširen uvođenjem povećanja razine SKr za najmanje 0,3 mg/dl (26,5  $\mu\text{mol/l}$ ); i d) bolesnici liječeni bilo kojom od metoda bubrežne nadomjesne terapije svrstavaju se u stadij 3 bez obzira na vrijednosti SKr ili diureze (28).

Obje definicije AOB (RIFLE i AKIN) su korištene i vrjednovane pojedinačno i u kombinaciji kroz mnoge studije, kako u odraslih, tako i u pedijatrijskih bolesnika (6,11-13,17,75-78,86,87,89-93,95-99). Premda se u mnogim pedijatrijskim studijama ističe superiornost pRIFLE u odnosu na AKIN kriterije kad je u pitanju procjena učestalosti i težine AOB, ipak se u pojedinim studijama navode oprečne činjenice, tj. da pRIFLE kriteriji precjenjuju incidenciju AOB, i da je AKIN sustav pouzdaniji (86,100). Uvođenje još jednog klasifikacijskog sustava dodatno je zakompliciralo prepoznavanje, stupnjevanje, prevenciju, liječenje i ishod AOB, posebice u pedijatrijskoj populaciji, gdje je proizvoljno korištenje tih kriterija unijelo dodatnu u već i onako poprilično prisutnu zbrku.

Kako bi se našao kompromis i pomirile fine razlike između AKIN, RIFLE i pRIFLE kriterija te uvela jedinstvena definicija i stupnjevanje AOB u djece i odraslih predloženi su KDIGO kriteriji (tablica 4) (26).

**Tablica 4.** KDIGO kriteriji za definiciju i klasifikaciju AOB (*preuređeno iz refer. 2*)

KDIGO stadiji	SKr	Diureza
<b>Stadij 1</b>	↑ SKr 1,5-2 x <sup>a</sup> * ili apsolutni ↑ SKr ≥0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) <sup>b</sup>	<0,5 ml/kg/h tijekom ≥6 h
<b>Stadij 2</b>	↑ SKr 2-3 x*	<0,5 ml/kg/h tijekom ≥12 h
<b>Stadij 3</b>	↑ SKr >3 x* ili ↑ SKr ≥4 mg/dl (≥353,6 μmol/l); ili RRT; ili GFR ≤35 ml/min/1,73/m <sup>2</sup> (<18 godina)	<0,3 ml/kg/h tijekom ≥24 h ili anurija tijekom ≥12 h

**Legenda:** KDIGO - globalno unaprijeđenje ishoda bubrežne bolesti; GFR– brzina glomerulske filtracije; h-sat; RRT – bubrežno nadomjesno liječenje; SKr – serumski kreatinin; <sup>a</sup> – porast tijekom 7 dana; <sup>b</sup> – porast tijekom 48 sati; \* - u odnosu na početnu ili osnovnu (bazalnu) vrijednost.

KDIGO kriteriji definiraju slijedeće: a) težina AOB se označava stadijima 1-3, kao u AKIN sustavu, i odgovaraju Risk, Injury i Failure stadijima u RIFLE sustavu; b) vremenski interval za prvu procjenu bilo kojeg stadija AOB je 7 dana (izuzev apsolutnog porasta SKr od 26,5 μmol/l tijekom 48 sati; c) procijenjena ili izračunata GFR <35 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, koja je preuzeta iz pRIFLE sustava, klasificira djecu <18 god. u stupanj 3 za razliku od kriterija porasta SKr ≥4mg/dl SKr (≥353.6 μmol/l) za odrasle, koji je nerealan za doječad i manju djecu; i d) vremenski interval za diurezu u stadiju 1 je tijekom 6 sati kao u AKIN i RIFLE umjesto 8 sati iz pRIFLE sustava.

U tablici 5 su radi bolje preglednosti skupno navedeni prilagođeni pedijatrijski RIFLE, AKIN i KDIGO kriteriji.

**Tablica 5.** Modificirani pedijatrijski RIFLE, AKIN i KDIGO kriteriji (*preuređeno iz refer. 71*)

<b>pRIFLE</b>	<b>eCCI</b>	<b>Diureza</b>
<b>Risk</b>	↓ eCCI ≥25%*	<0,5 ml/kg/min tijekom ≥8 h
<b>Injury</b>	↓ eCCI ≥50%*	<0,5 ml/kg/min tijekom ≥16 h
<b>Failure</b>	↓ eCCI ≥75%* ili eCCI ≤35 ml/min/1,73/m <sup>2</sup>	<0,5 ml/kg/min tijekom ≥24 h ili anurija tijekom ≥12 h
<b>Loss of function</b>	Akutno bubrežno zatajenje > 4 tjedna	
<b>End-stage renal disease</b>	Kompletni gubitak bubrežne funkcije >3 mjeseca	
<b>AKIN</b>	<b>SKr</b>	<b>Diureza</b>
<b>Stadij 1</b>	↑ SKr ≥ 50%* ili apsolutni ↑ SKr ≥0,3 mg/dl (26,5 μmol/l)	<0,5 ml/kg/min tijekom ≥6 h
<b>Stadij 2</b>	↑ SKr ≥100%*	<0,5 ml/kg/min tijekom ≥12 h
<b>Stadij 3</b>	↑ SKr ≥200*	<0,3 ml/kg/min tijekom ≥24 h ili anurija tijekom ≥12 h
<b>KDIGO</b>	<b>SKr</b>	<b>Diureza</b>
<b>Stadij 1</b>	↑ SKr ≥ 50% <sup>a</sup> * ili apsolutni ↑ SKr ≥0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) <sup>b</sup>	<0,5 ml/kg/min tijekom ≥6 h
<b>Stadij 2</b>	↑ SKr ≥100%*	<0,5 ml/kg/min tijekom ≥12 h
<b>Stadij 3</b>	↑ SKr ≥200%* ili RRT, ili eCCI ≤35 ml/min/1,73/m <sup>2</sup> (<18 god.)	<0,3 ml/kg/min tijekom ≥24 h ili anurija tijekom ≥ 12 h

**Legenda:** AKIN – skupina za akutnu bubrežnu ozljedu; eCCI – procijenjeni ili izračunati klirens kreatinina; GFR – brzina glomerulske filtracije; KDIGO - globalno unaprijeđenje ishoda bubrežne bolesti; RIFLE - rizik, ozljeda, oštećenje, gubitak funkcije, krajnji stadij bubrežne bolesti; Loss of function - gubitak funkcije; End-stage renal disease - krajnji stadij bubrežnog zatajenja; RRT - bubrežno nadomjesno liječenje; SKr – serumski kreatinin; <sup>a</sup> – porast tijekom 7 dana; <sup>b</sup> – porast tijekom 48 sati; \* - u odnosu na početnu ili osnovnu (bazalnu) vrijednost.

U velikoj prospektivnoj studiji Lex i sur. su usporedili svojstva pRIFLE, AKIN i KDIGO kriterija u prepoznavanju i stupnjevanju AOB kod 1498 djece nakon kardiokirušskog liječenja. Autori su zaključili da je pRIFLE bio najosjetljiviji u prepoznavanju AOB, osobito u dojenčadi te u ranom prepoznavanju niskorizičnih bolesnika. AKIN sustav je bio više specifičan u prepoznavanju visokorizičnih bolesnika u svim dobnim skupinama, dok je KDIGO sustav po učinkovitosti bio između pRIFLE i AKIN sustava. Sva tri sustava su podjednako predviđela povezanost težine AOB s povećanom smrtnošću (101). U velikoj *online* studiji provedenoj kod 14795 pedijatrijskih bolesnika

Sutherland i sur. su pokazali da primjena pRIFLE, AKIN i KDIGO kriterija daje različite podatke o učestalosti i stupnjevanju težine AOB. Razvoj akutne ozljede bubrega je bio povezan s većom smrtnošću te duljim boravkom u PICU i u bolnici. U zaključku se ističe potreba za donošenjem prihvatljivije definicije AOB (102).

Premda se čini da je svaka nova definicija ponudila nešto novo u odnosu na prethodne, ni jedna se nije pokazala superiornom, i ne postoji univerzalni sporazum koju od njih treba koristiti (103-104). Nadalje, u nedavnoj studiji je predložena uporaba sasvim različite definicije AOB, i to na temelju apsolutnih, a ne relativnih promjena kreatinina (105). Uzevši sve u obzir, ovo bi mogao biti potencijalno zabrinjavajući trend koji vodi daleko od jedinstvene definicije AOB (102).

## **1.1.2. Epidemiologija i čimbenici rizika akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

### **1.1.2.1. Učestalost i ishod akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

Akutna ozljeda bubrega je vrlo česta komplikacija u djece s prirođenim srčanim grješkama nakon KKL. Podaci o učestalosti KK-AOB variraju ovisno o kriterijima koji su korišteni za definiciju, dobi bolesnika, broju ispitanika i centrima gdje su djeca operirana. Učestalost KK-AOB u djece i manje dojenčadi (<3 mjeseca) iznosi od 9,6 do 52% (1-14). Zahvaljujući napretku kardijalne kirurgije čak se i vrlo složene srčane grješke zbrinjavaju u sve ranijoj životnoj dobi, no učestalost KK-AOB u novorođenačkoj dobi doseže i do 64% (15). Učestalost KK-AOB po pRIFLE kriterijima je od 20 do 64% (1,6,13,15,17). Ono što treba osobito naglasiti je da postoji porast pobola i smrtnosti u djece koje su povezane uz pojavu KK-AOB. Kratkoročno gledano, KK-AOB je neovisno povezana s duljim trajanjem mehaničke ventilacije, većom inotropnom potporom, povećanom pojavom sindroma smanjenog srčanog izbačaja, duljim boravkom u PICU i bolnici te povećanom smrtnošću (1-3,4-6,8-10,12-16,106-107). Smrtnost iznosi od 7 do 79 %, ovisno o definiciji KK-AOB u pojedinim studijama, a najveća smrtnost se povezuje s težim oblicima bolesti (5-8,9,10,13,15,16,18,108). U studiji provedenoj kod novorođenčadi nakon kardiokirurškoga liječenja, Piggot i sur. su izvijestili o znatno većoj smrtnosti kod onih koji su uz AOB imali i volumno preopterećenje veće od 15% tjelesne težine (TT). U novorođenčad kod kojih je višak volumena bio veći od 30% TT smrtnost je iznosila 100% (9). Kod težih stadija KK-AOB često je potrebna primjena jedne od metoda nadomjesnog bubrežnog liječenja (109-113).



Trenutno nije poznato kakve su dugotrajne posljedice KK-AOB i kakva je njena povezanost s kasnijim razvojem kronične bubrežne bolesti (KBB). S obzirom na napredak kardijalne kirurgije i činjenicu da je preživljenje djece nakon kardiokirurških zahvata sve veće, opravdano je očekivati i porast učestalosti kasnih komplikacija, kao što su KBB i/ili hipertenzija (114,115). Rezultati nedavne studije TRIBE konzorcija, u kojoj je praćeno je 131 dijete tijekom 5 godina nakon KKL, pokazuju da je 57 ispitanika (43,5%) imalo KK-AOB. Unatoč povećanoj prevalenciji KBB i hipertenzije zaključeno je da razvoj tih komplikacija nije bio povezan s KK-AOB (116). Isto tako, nije bilo značajnih razlika u bubrežnoj funkciji između djece koja su imala akutnu ozljedu bubrega i onih koji je nisu razvili (116). U nedavnoj studiji Cooper i sur. su pokazali da poslije 7-godišnjeg razdoblja praćenja nije bilo razlike između GFR u skupini djece koja je imala AOB nakon KKL u odnosu na skupinu bez AOB. Međutim, skupina s AOB je imala značajno veće vrijednosti ranih biokemijskih biljega IL-18, KIM-1 i L-FAB, što bi, navode autori, moglo ukazivati na dugotrajniju evoluciju subkliničke bubrežne ozljede, i potrebe za praćenjem takvih bolesnika do odrasle dobi (117).

Ovi rezultati nisu podudarni s rezultatima istovrsnih istraživanja u odraslih pacijenata nakon kardiokirurških zahvata u kojih je KK-AOB značajan čimbenik rizika za razvoj KBB (118). Te razlike se, s jedne strane, objašnjavanju velikom prevalencijom popratnog pobola svojstvenim odraslim bolesnicima (dijabetes, ishemijska koronarna bolest, hipertenzija, pušenje, alkoholizam), a s druge strane, u postojanju boljeg potencijala obnavljanja oštećenih te hiperfunkcije neoštećenih nefrona u djece u odnosu na odrasle (119).

### 1.1.2.2. Čimbenici rizika za nastanak akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja

Čimbenici rizika za KK-ABO u djece su brojni i mogu se podijeliti na preoperativne, intraoperativne i postoperativne (1-3) (tablica 6).

**Tablica 6.** Čimbenici rizika za nastanak KK-AOB u djece

Preoperativni čimbenici	Intraoperativni čimbenici	Postoperativni čimbenici
Mlađa životna dob	Veći RACHS-1 zbroj	Smanjeni srčani izbačaj
Genetski faktori	Duljina CPB i podvezivanja aorte	Manjak vaskularnog volumena
Cijanotične srčane grješke	Duboka hipotermija	Niži MAP
Hipertenzija	Niži MAP tijekom CPB	Veći VIS zbroj
Dijabetes melitus	Niži sistemski protok tijekom CPB	Primjena nefrotoksičnih lijekova
Prethodna bubrežna disfunkcija	Niži hemoglobin (Hgb)	Primjena kontrasta
Kongestivno zatajenje srca	Hemodilucija tijekom CPB	Volumno preopterećenje
Prethodna mehanička ventilacija	Niži DO <sub>2</sub> I tijekom CPB	Produljena mehanička ventilacija
Manjak volumena		
Primjena nefrotoksičnih lijekova		
Primjena kontrasta		

**Legenda:** CPB - izvantjelesni krvotok; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; MAP – srednji arterijski tlak; RACHS-1 – klasifikacija složenosti kardiokirurškoga liječenja prirodnih srčanih grješaka prema riziku; VIS – vazoaktivni/inotropni zbroj.

U preoperativne čimbenike rizika spadaju mlađa životna dob, preoperativno popratno poboljšavanje (šećerna bolest, bubrežna disfunkcija, cijanotične srčane grješke, srčana sub/dekompenzacija, hipertenzija, otvoreni ductus arteriosus, preoperativna mehanička ventilacija, infekcija te neki od genskih polimorfizama) (1-3,5,7-9,11,15,70,106). Riziku za razvoj KK-AOB su posebno sklona nedonoščad, terminska novorođenčad i dojenčad mlađa od tri mjeseca (7,9,70). Postojanje složene cijanotične grješke, jednoventrikulskog srca ili srčane sub/dekompenzacije predstavljaju ozbiljne čimbenike rizika, zbog hipoksemije i ishemije kojima su sekundarno izloženi svi organi, uključujući i bubrege. Čak i umjereno povišeni SKr prije operacije predstavlja čimbenik rizika za pogoršanje već ionako narušene bubrežne funkcije. Prije se smatralo da neki pojedinačni ili združeni genski polimorfizmi bez fenotipske ekspresije mogu biti povezani s većim rizikom za razvoj AOB u djece i odraslih, uključujući i KK-AOB. Međutim, u meta-analizi 16 studija koje su istraživale 35 polimorfizama u 21 genu, Lu i sur. navode da se samo jedan polimorfizam, i to onaj za

apolipoprotein E (APO-E e2/e3/e4), povezuje s povećanom učestalošću AOB ( $p < 0,05$ ) (120). Genski polimorfizmi i niža životna dob su nepromjenjivi čimbenici rizika, ali ih treba uzeti u obzir prilikom donošenja odluke o liječenju (1-3,5,12,70). Epizode preoperativne hipotenzije (npr. primjena diuretika, srčana disfunkcija) mogu predstavljati rizik ili čak dovesti do subletalne bubrežne ozljede. U preventibilne čimbenike rizika koje se može prepoznati i valjano liječiti, spadaju šećerna bolest, hipertenzija te bubrežna i srčana disfunkcija (3).

Od navedenih intraoperativnih čimbenika rizika (tablica 6) naistaknutiji su duljina trajanja CPB i podvezivanja aorte (engl. *cross clamp time*) (CCT), primjena duboke hipotermije tijekom zahvata i klasifikacija složenosti kardiokirurškoga liječenja prirođenih srčanih grješaka prema riziku, tzv. RACHS-1 zbroj (engl. *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery*) (1-3,121). U intraoperativne čimbenike rizika spadaju sniženi srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*) (MAP) tijekom CPB, brzina protoka krvi tijekom CPB, hemodilucija i indeks dostave kisika ( $DO_2I$ ) tijekom CPB (122, 123). Trenutno nema usuglašanih stavova oko optimalnih vrijednosti MAP, protoka CPB i hemodilucije tijekom CPB u odraslih i djece nakon KKL. Neki autori navode da je granična vrijednost  $DO_2I$  u odraslih bolesnika tijekom CPB 260-270 ml/min/m<sup>2</sup> (123). Prema našoj spoznaji takvi podaci u djece trenutno nisu poznati. Na čimbenike koji se povezuju uz izvantjelesni krvotok i primjenu duboke hipotermije tijekom zahvata može se djelovati, ali to često ovisi o specifičnostima vezanim za pojedine kardiokirurške centre (123). Međutim, na neke čimbenike, kao što je potreba za hitnim operativnim zahvatom, ne može se utjecati (3).

U postoperativne čimbenike rizika spadaju smanjeni srčani minutni volumen, niži MAP, manjak volumena zbog postoperativne ultrafiltracije i/ili pojačane kapilarne propusnosti, veći vazoaktivni/inotropni zbroj te primjena izvantjelesne membranske oksigenacije (1-3,49,50). Neki od spomenutih čimbenika rizika mogu biti prisutni pre-,intra- i postoperativno, npr. primjena potencijalno nefrotoksičnih lijekova (npr. aminoglikozidi, nesteroidni protuupalni lijekovi) i postojanje KBB. Primjerenija kontrola tlaka, volumnog statusa i razumna primjena potencijalno nefrotoksičnih lijekova značajno mogu smanjiti rizik nastanka ili pogoršanje KK-AOB (1-3).

### **1.1.3. Mehanizmi nastanka akutne ozljeda bubrega nakon kardiokirurškoga liječenja**

#### **1.1.3.1. Opći patofiziološki mehanizmi nastanka akutne ozljeda bubrega nakon kardiokirurškoga liječenja**

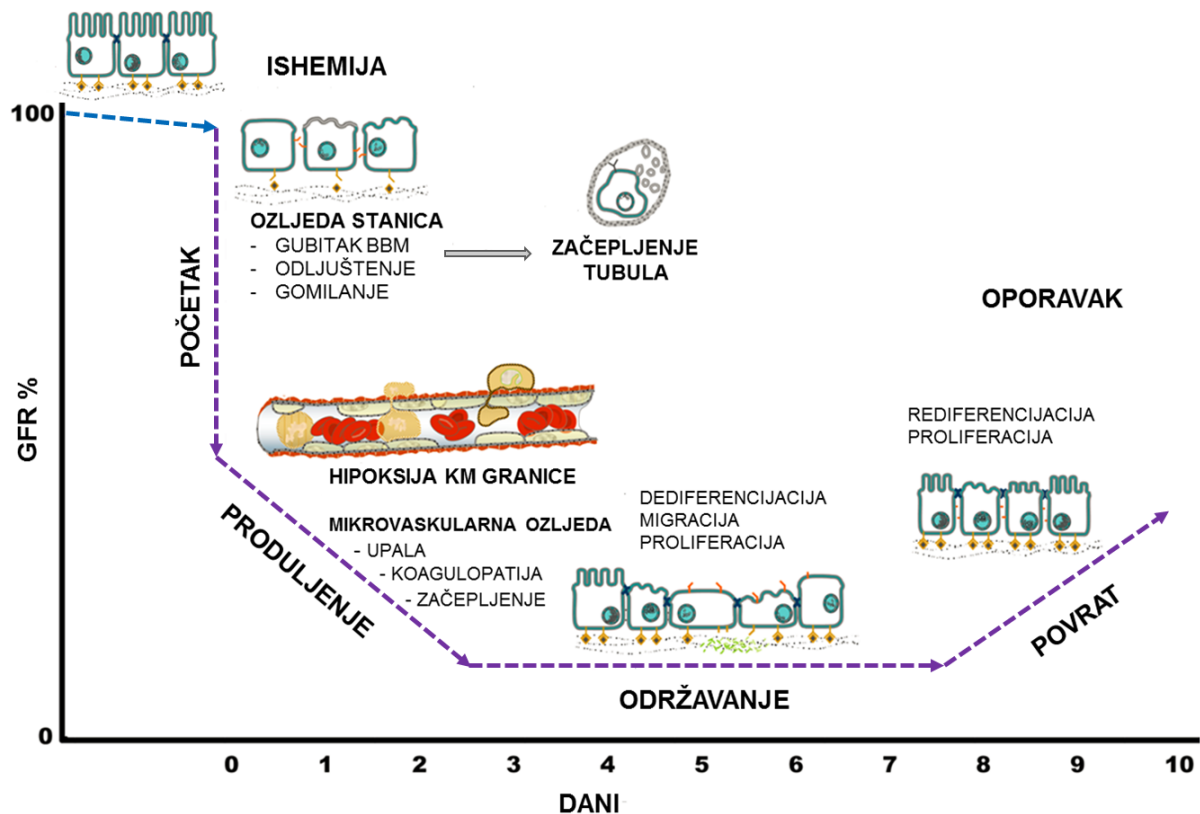
Akutna ozljeda bubrega nakon KKL je vrlo složen etiopatogenetski klinički entitet u koji su uključeni brojni preoperativni, intraoperativni i postoperativni događaji (122). Povijesno gledano, prije se mislilo da je KK-AOB u uvjetima srčane bolesti sekundarna posljedica niskog srčanog izbačaja i/ili narušene perfuzije bubrega (3). Premda su današnje spoznaje, koje se uglavnom temelje na životinjskim modelima, donekle rasvijetlile patofiziologiju KK-AOB, ona i dalje ostaje nepotpuno razumljiva. Međutim, smatra se da su primarni mehanizmi koji dovode do KK-AOB slični onima koji se zapažaju u eksperimentalnim modelima ishemično-reperfuzijske i nefrotoksične AOB, odnosno patološki gledano, akutne tubularne nekroze (ATN). Dodatni pečat KK-AOB daju i zbivanja vezana za primjenu izvantjelesnog krvotoka, odnosno CPB (122). Izraz ATN je korektan, ali nije baš primjeren, jer relativno malo tubularnih stanica podliježe nekrozi, dok većina doživi subletalnu ozljedu. Stoga bi naziv akutna tubularna ozljeda bio bio primjereniji izraz od akutna tubularna nekroza (41).

Klinički gledano, kroz vrijeme potrebno za smanjenje brzine glomerulske filtracije, KK-AOB bi se, slično kao i ATN, mogla podijeliti u slijedeće faze: a) fazu početka; b) fazu produljenja ili ekstenzije; c) fazu održavanja; i d) fazu oporavka (21,124). Svaku od tih faza obilježavaju odgovarajući hemodinamski, patomorfološki, stanični i molekularni mehanizmi, koji su više deklarativni a ne strogo ograničeni događaji, jer su često isprepleteni i mogu se paralelno odvijati u bliskom okružju, što ovisi o ravnoteži razarajućih i obnavljajućih čimbenika (slika 1).

Premda čisti mehanistički pristup između tubularne ozljede i pada GFR nije moguć, ipak se mogu postulirati mehanizmi odgovorni za smanjenje GFR. To su: a) vazokonstrikcija aferentne arteriole u odgovoru na tubuloglomerulsku spregu; b) povratno curenje glomerulskog filtrata; i c) tubularna opstrukcija. Sva tri mehanizma su izravno povezana s promjenama koje se događaju u tubularnim epitelnim stanicama.

Početnu fazu obilježava smanjenje krvnog protoka kroz bubrege i pad GFR do stupnja koji dovodi do narušavanja normalne hemodinamske regulacije, što je originalno i rezultiralo terminom „vazomotorne nefropatije“ (125). Protok krvi kroz bubrege reguliran je ravnotežom između vazokonstriktorskih i vazodilatacijskih čimbenika (41,126). Najvažniji vazokonstriktorski čimbenici su adenozin, endotelinski peptidi, faktor aktivacije trombocita, vazokonstriktorski prostaglandini (npr. tromboksan A<sub>2</sub>), sustav renin-angiotenzin, noradrenalin iz aktiviranog simpatičkog sustava i aktivirani

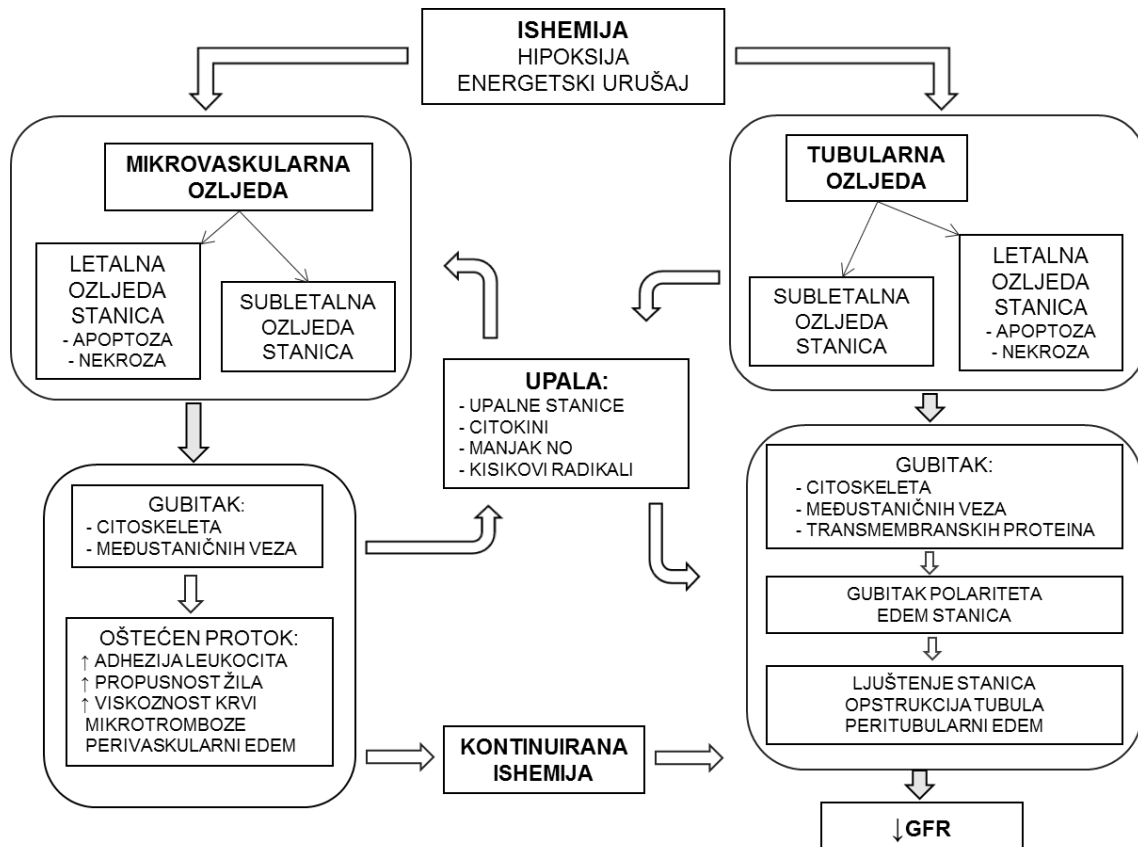
kisikovi spojevi (127-134). Najvažniji vazodilatatori su dušični oksid (NO) koji nastaje djelovanjem endotelne NO sintaze i vazodilatacijski prostagladini PGI<sub>2</sub> i PGE<sub>2</sub> (130,135,136). Prevlaga u djelovanju vazokonstriktora dovodi do aktivacije tubuloglomerulske povratne sprege te povećavanja otpora u aferentnoj arterioli i peritubularnim krvnim žilama bubrega (slika 1).



**Slika 1. Odnos između kliničkih i staničnih faza AOB, uz popratni vremenski slijed promjena bubrežne funkcije kroz promjenu brzine glomerulske filtracije (GFR).** Prerenalna azotemija nastane kada smanjenje protoka krvi kroz bubrege dovede do smanjenja GFR. Različiti vaskularni i stanični prilagodbeni mehanizmi održavaju cjelovitost bubrežnog epitela tijekom te faze. Početak AOB obilježava daljnji pad protoka krvi, slom prilagodbenih mehanizama, ozljeda pretežito tubularnih epitelnih stanica te daljnji pad GFR. U fazi ekstenzije dolazi do ozljede endotela mikrožilja, pokretanja upalnih zbivanja i mikrotromboza, uz daljnju epitelnu ozljedu i pad GFR. Tijekom faze održavanja, GFR doseže najnižu i stabilnu razinu, a tada započinju i stanični mehanizmi popravaka u svrhu održavanja i ponovnog uspostavljanja organske cjelokupnosti. Fazu povrata obilježava povrat normalne stanične i organske funkcije što rezultira porastom GFR. BBM – četkasta granična membrana; KM – kortiko-medularne (*preuređeno iz ref. 41 i 124*).

Podržana ishemija dovodi do smanjene dostave O<sub>2</sub> i energenata u epitelne stanice tubula i endotelne stanice krvnih žila, što dovodi do disfunkcije mitohondrija i smanjene sinteze ATP-a (2,137-140). Konačni rezultat se očituje najprije u ozljedi tubularnih epitelnih stanica, a potom i endotelnih stanica peritubularne mikrovaskularne mreže (slika 2) (41,70,141). Profilaktičko davanje

vazodilatatora (dopamin, fenoldopam, teofilin) može smanjiti ozljedu u fazi vazomotorne nefropatije, ali kad nastupi ozljeda zbog upale i hipoksije taj učinak više nije djelotvoran (41).



**Slika 2. Patofiziološki mehanizam tubularne i mikrovaskularne ozljede.** Podržana ishemija i hipoksija dovode do sloma prilagodbenih mehanizama, što dovodi do ozljede tubula. Ozljeda tubula pokreće upalnu kaskadu i ozljedu endotela mikrožilja te započinje faza ekstenzije. „Aktivirane“ endotelne stanice privlače različite vrste leukocita koji potiču upalu i dodatnu ozljedu tubula i mikrožilja, kako fizičkim prisustvom i međusobnim interakcijama, tako i lučenjem niza upalnih citokina i vazoaktivnih tvari. To dovodi do dodatnog smanjenja krvnog protoka, smanjenja brzine glomerulske filtracije (GFR) te progresivnog oštećenje epitelnih i endotelnih stanica; NO – dušični oksid (*preuređeno iz ref. 41*).

Ozljeda bubrežnih tubularnih stanica i narušavanje energetskog ustroja stanica ključna je odlika početne faze KK-AOB. Narušavanje energetske ravnoteže je vremenski i prostorno povezano sa slijedećim strukturnim i funkcionalnim promjenama u stanicama: a) urušaj aktinskog staničnog skeleta dovodi do gubitka apikalne mikrovilozne strukture i polariteta stanica; b) oštećenje bazolateralnih adhezijskih proteina integrina dovodi do odljuštenja i gomilanja stanica u tubulima, začepljenja tubula, porasta intratubularnog tlaka, aktivacije tubulo-glomerulske povratne sprege te pogoršanja ishemije; c) gubitak spojnih proteina dovodi do relokacije Na-K ATP-aze od bazolateralne prema apikalnoj površini, s posljedičnim gubitkom normalnog vektorskog transporta natrija te razvoja staničnog edema; i d) gubitak međustaničnih veza dovodi do istjecanja intratubularne tekućine u peritubularni prostor i

razvoja peritubularnog edema. Porast intratubularnog tlaka, edem stanica i peritubularni edem povećavaju tlak na peritubularne kapilare te dodatno smanjuju protok krvi (41,142-149).

Vrlo slične strukturne i funkcionalne promjene zahvaćaju endotelne i mišićne stanice peritubularnog krvožilja, koje zbog smanjene sinteze NO gube sposobnost autoregulacije protoka. Narušavanje citoskeletnog ustroja endotelnih stanica i gubitak međustaničnih veza povećava propusnost peritubularnog mikrožilja, što dovodi do intersticijskog edema i povećanja viskoznosti krvi. Edem dodatno vrši pritisak na krvne žile, što uz povećanu viskoznost, dovodi do usporavanja protoka krvi u peritubularnoj kapilarnoj mreži (41,150,151). Razmjeri tih promjena ovise o težini i trajanju ishemije (41).

Rana „aktivacija“ epitelnih i endotelnih stanica tijekom početne faze dovodi do nakupljanja upalnih stanica i sinteze različitih citokina i kemokina koji su oruđe za pokretanje kaskade lokalnog upalnog odgovora (152-154). Vaskularna ozljeda i upalni odgovor su početak ekstenzijske faze (slika 1), koja je naizraženija u području kortiko-medularne granice i vanjske medule. Izgleda da ozljeda endotela igra ključnu ulogu, kako u produljenju ishemije tubularnog epitela, tako i u održavanju upalnog odgovora (slika 2) (41,151). Osim lokalnog upalnog odgovora razvija se i sistemski upalni odgovor, koji je potaknut kontaktom između heparinizirane krvi bolesnika s neendotelnom površinom sustava cijevi i membrana izvantjelesnog krvotoka te samog kirurškog polja (155,156) Tijekom ekstenzijske faze stanice nastavljaju podliježati ozljedi i smrtnom ishodu zbog nekroze i apoptoze, a podržana ishemija dovodi do daljnjeg pada GFR. (41).

Stanični odgovor na ozljedu je različit. Neke stanice podliježu nekrozi i apoptozi, a druge subletalnim ozljedama različitog stupnja, ovisno o lokalizaciji, težini i trajanju ozljede. Subletalno ozljeđene stanice zadržavaju sposobnost preživljenja, i postupno započinje proces usklađenog oporavka prema uspostavi tubularne cjelovitosti i povrata bubrežne funkcije. Fazu održavanja karakterizira uspostava ravnoteže između destruktivnih i regenerativnih mehanizama. Zahvaljujući prvenstveno oporavku krvnog protoka u području kortikalnih tubula postupno dolazi do stanične dediferencijacije, migracije, proliferacije, a potom i postupnog morfološkog i funkcionalnog oporavka stanica. Brzina glomerulane filtracije doseže najnižu i stabilnu razinu, koja je određena težinom štetnog događaja.

Faza oporavka stanica i njihove reorganizacije ide paralelno s oporavkom stanične funkcije te se počinje nazirati i oporavak organske funkcije. Uz staničnu diferencijaciju, uspostavlja se ponovo stanični polaritet te se vraća normalna stanična i bubrežna funkcija (157).

Bubrežne stanice imaju izvanrednu prilagodbu da odgovore na razne čimbenike ugroze i održe vitalnost. Smatra se da je ekspresija odgovarajućih grupa gena odgovorna za prilagodbu na ozljedu i pokretanje složenih mehanizama oporavka stanica (hem oksigenaza, antioksidativni geni, proteini

toplog šoka, proteinske kinaze, itd.) (41,158). Kad se govori o aktivaciji tih citoprotektivnih mehanizama na ozljedu misli se na tzv. „bubrežni odgovor na stres“. Međutim, treba naglasiti da mnogi čimbenici ometaju mogućnost fiziološkog oporavka stanične strukture i funkcije nakon KK-AOB te vode u patološki reparacijski odgovor s posljedičnim daljnjim padom bubrežne funkcije i razvoja KBB. Vjerojatnost da će KK-AOB evoluirati u KBB je povezan s težinom, učestalošću i trajanjem ozljede (41). Stoga se danas na KK-ABO i KBB gleda kao na integrirani klinički sindrom (159,160).

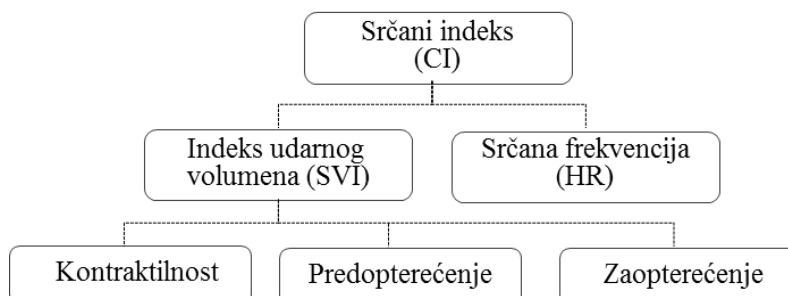
### 1.1.3.2. Uloga smanjenog srčanog indeksa u nastanku akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja

#### 1.1.3.2.1. Kratki pregled o važnosti srčanog indeksa za perfuziju i oksigenaciju tkiva i organa

Održavanje normalnog CI nakon KKL je preduvjet za održavanje zadovoljavajuće perfuzije i oksigenacije tkiva i organa, uključujući i bubrege (161). Srčani indeks ovisi o srčanoj frekvenciji (engl. *hear rate*) (HR) i indeksu udarnog volumena (engl. *stroke volume index*) (SVI):

$$CI = HR \times SVI \text{ (l/min/m}^2\text{)}$$

Potonja varijabla ovisi o srčanom predopterećenju (engl. *preload*), kontraktilnoj snazi srčanog mišića i srčanom zaopterećenju (engl. *afterload*) (slika 3).



**Slika 3. Sastavnice srčanog indeksa (CI).** CI je količina krvi koju srce izbaci u minuti u odnosu na jedinicu površine tijela. Srčani indeks ovisi indeksu udarnog volumena (SVI) i frekvencije srca (HR). SVI ovisi o kontraktilnosti miokarda, venskom priljevu (predopterećenje) i otpora protiv kojeg srce pumpa (zaopterećenje).



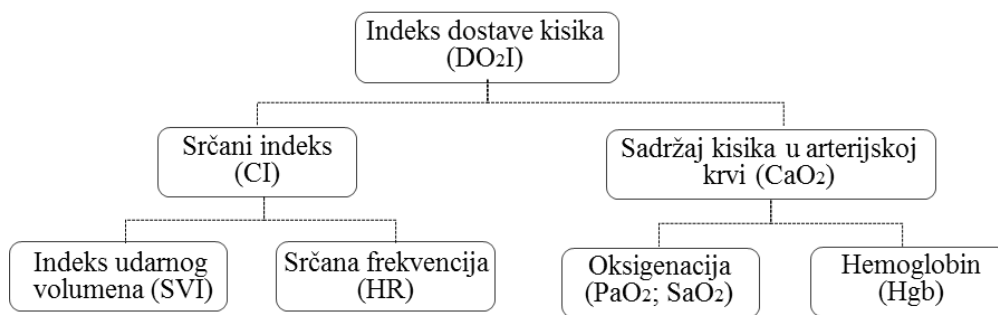
Normalni CI je, uz normalni sadržaj kisika u arterijskoj krvi (engl. *arterial oxygen content*) ( $\text{CaO}_2$ ), najvažnija odrednica normalne dostave kisika (engl. *oxygen delivery index*) ( $\text{DO}_2\text{I}$ ). Sadržaj kisika u arterijskoj krvi računa se prema formuli:

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hgb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031) \text{ (ml/l)}$$

gdje je Hgb koncentracija hemoglobina (g/l), 1,34 je konstanta koja definira maksimalnu količinu kisika (ml) koju može vezati 1 g potpuno zasićenog Hgb,  $\text{SaO}_2$  je zasićenost arterijske krvi kisikom (%),  $\text{PaO}_2$  je parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi u (mmHg ili kPa), i 0,0031 je konstanta koja definira topljivost kisika u krvi u ml/l/mmHg(kPa).

Indeks dostave kisika ovisi o srčanom indeksu i sadržaju kisika u arterijskoj krvi (slika 4), a izračunava se prema formuli:

$$\text{DO}_2\text{I} = \text{CI} \times \text{CaO}_2 \text{ (ml/min/m}^2\text{)}$$



**Slika 4. Sastavnice dostave kisika.** Indeks dostave kisika ( $\text{DO}_2\text{I}$ ) ovisi o srčanom indeksu (CI) i sadržaju kisika u arterijskoj krvi ( $\text{CaO}_2$ ). CI ovisi o indeksu udarnog volumena (SVI) i srčane frekvencije (HR), a  $\text{CaO}_2$  ovisi o koncentraciji hemoglobina (Hgb), parcijalnom tlaku kisika i saturaciji arterijske krvi ( $\text{PaO}_2$  i  $\text{SaO}_2$ ).

U normalnim fiziološkim uvjetima  $\text{SaO}_2$  je približno 100%, a organizam za svoje potrebe troši oko 25%  $\text{O}_2$  iz arterijske krvi (engl. *oxygen consumption index*) ( $\text{VO}_2\text{I}$ ), što znači da je saturacija miješane venske krvi (engl. *saturation of mixed venous blood*) ( $\text{SmvO}_2$ ) oko 75%. Prema Fickovu principu  $\text{VO}_2\text{I}$  je jednak umnošku CI i razlike sadržaja kisika u arterijskoj i miješanoj venskoj krvi (engl. *mixed venous oxygen content*) ( $\text{CmvO}_2$ ):

$$\text{VO}_2\text{I} = \text{CI} \times (\text{CaO}_2 - \text{CmvO}_2) \text{ (ml/min/m}^2\text{)}$$

Formula za izračun sadržaja kisika u miješanoj venskoj krvi glasi:

$$\text{CmvO}_2 = (\text{Hgb} \times 1,34 \times \text{SmvO}_2) + (\text{PmvO}_2 \times 0,0031) \text{ (ml/min)}$$

Budući da za uzimanje miješane venske krvi treba postaviti PAK, koji se rijetko koristi u djece, alternativa je mjerenje saturacije u centralnoj venskoj krvi (ScvO<sub>2</sub>) iz CVK postavljenog u gornjoj ili donjoj šupljoj veni (66,162,163). Premda se navodi da ScvO<sub>2</sub> može zamijeniti SmvO<sub>2</sub> u odraslih i u djece, treba naglasiti da to nije uvriježeno mišljenje (164,165). Vrijednosti ScvO<sub>2</sub> spadaju u globalne pokazatelje odnosa dostave i potrošnje kisika u organizmu. Ako se pretpostavi da su vrijednosti VO<sub>2</sub>I, SaO<sub>2</sub> i Hgb relativno konstantne, promjene u CI uzrokovati će i promjene u ScvO<sub>2</sub>. Budući da po Fickovu principu odnos između CI i ScvO<sub>2</sub> na ScvO<sub>2</sub>-CI krivulji nije linearan, odgovarajući pad vrijednosti ScvO<sub>2</sub> može ukazivati na puno veći pad u vrijednosti CI (54,66). Tako npr., u odraslih bolesnika sa sepsom, niske vrijednosti ScvO<sub>2</sub> uz urednu SaO<sub>2</sub> uvijek znače niski CI.

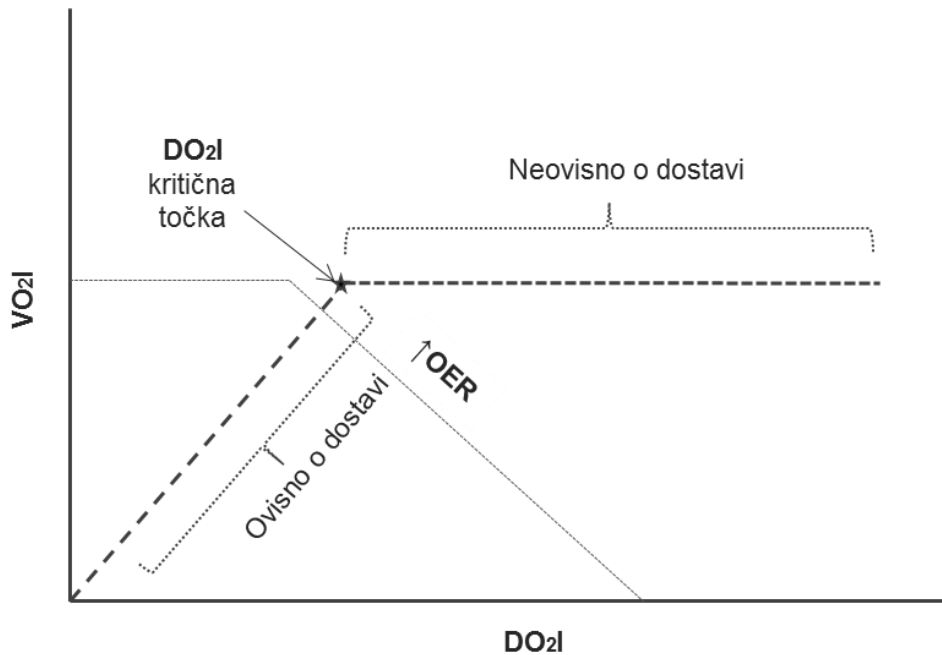
Kod bolesnika s cijanotičnim prirođenim srčanim grješkama niski SaO<sub>2</sub> i niski ScvO<sub>2</sub> mogu ukazivati na postojanje desno-lijevog pretoka, a ne nužno na niski CI. U poslijeoperacijskom tijeku niske vrijednosti SaO<sub>2</sub> i ScvO<sub>2</sub> mogu ukazivati na plućnu patologiju ili na ostatni desno-lijevi pretok. Međutim, u slučajevima kada je SaO<sub>2</sub> uredan, uz nisku vrijednost ScvO<sub>2</sub>, to može ukazivati na niski CI, ali i na niske vrijednosti hemoglobina (Hgb).

Za iskazivanje odnosa ScvO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub> izračunava se stupanj ili omjer izdvajanja kisika (engl. *oxygen extraction ratio*) (OER) čija formula glasi:

$$\text{OER} = (\text{SaO}_2 - \text{ScvO}_2) / \text{SaO}_2 (\%)$$

Normalni OER je oko 25%. Visok OER ukazuje na poremećen odnos između DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I, koji može biti uzrokovan povećanim VO<sub>2</sub>I i/ili smanjenim DO<sub>2</sub>I.

Primjerena ravnoteža između DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I je određena respiracijskim, hemodinamskim i lokalnim metaboličkim varijablama. Ako pretpostavimo da je koncentracija Hgb i SaO<sub>2</sub> stabilna, može se zaključiti da je CI glavna odrednica DO<sub>2</sub>I. U normalnim fiziološkim uvjetima isporuka kisika određena je potrebama tkiva za kisikom. U takvim uvjetima ponuda kisika je uvijek puno veća od potražnje, što omogućava široki raspon sigurnosti. Ako stanice ne trebaju dodatni kisik, povećavanje isporuke kisika će samo minimalno utjecati na potrošnju kisika, što znači da je potrošnja kisika neovisna o dostavi kisika. Međutim, ako stanice sebi ne mogu osigurati dodatne potrebe za kisikom unatoč povećanju preuzimanju kisika iz krvi, potrošnja kisika će početi ovisiti o njegovoj dostavi. Točka pri kojoj potrošnja kisika postaje limitirana njegovom dostavom, tj. postaje ovisna o njegovoj dostavi zove se kritična točka (slika 5) (166). Ispod te točke stanice se prebacuju na anaerobni metabolizam kako bi preživjele, a potrošnja kisika će se povećati s povećanom opskrbbom. U kritično bolesne djece, potrošnja kisika postaje ovisna o njegovoj dostavi pri širokom rasponu dostave kisika. Taj odnos postaje linearan i nema faze platoa, tj. ni ne dostiže kritičnu točku. U takvim uvjetima dostava kisika postaje ovisna ne samo o CI, nego i koncentraciji hemoglobina, PaO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub> (54,66).



**Slika 5. Odnos između dostave (DO<sub>2</sub>I) i potrošnje kisika (VO<sub>2</sub>I).** Vidi se da je odnos između DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I u normalnim uvjetima neovisan. Svako dodatno povećanje opskrbe tkiva kisikom praktički neće utjecati na potrošnju, kao što ni potreba za povećanom potrošnjom u fiziološkim uvjetima nije limitirana dostavom. Točka pri kojoj potrošnja kiska počinje linearno padati s padom opskrbe kisika unatoč povećanom stupnju izdvajanja kiska iz krvi (OER) zove se kritična točka (preuređeno iz ref. 160).

### 1.1.3.2.2. Definicija i patogeneza smanjenog srčanog indeksa

O niskom CI se govori kada kapacitet srčane crpke nije dovoljan da osigura dostatan protok krvi kroz tkiva i organe, a time i njihove potrebe za kisikom (49-52,161,167). Najteži oblik poslijeoperacijske srčane disfunkcije je tzv. sindrom smanjenog srčanog izbačaja (engl. *low cardiac output syndrome* (LCOS)), ili ako se odnosi na CI onda je sindrom smanjenog srčanog indeksa (engl. *low cardiac index syndrome*) (LCIS). U odraslih kardiokirurških bolesnika vrijednosti niskog CI su jasnije definirane, jer su tehnike za njegovo mjerenje, kao što su Doppler ehokardiografija, indikatorske dilucijske tehnike, poput PTD i TPTD, i tehnike analize krivulje arterijskog tlaka, postale rutina (56,168, 169). U odraslih bolesnika o LCIS se govori kada je vrijednost CI <2,2 l/min/m<sup>2</sup> (170). U djece, posebice kod novorođenčadi i dojenčadi, primjena tih tehnika u poslijeoperacijskom periodu je vrlo slabo zastupljena, prvenstveno zbog male veličine tijela, složenosti srčane anatomije, i skupoće potrebne tehnologije (57-59). Bohn i sur. navode da je jedan od mogućih razloga i slaba međusobna povezanost između CI i parametara tkivne opskrbe kisikom, tj. ScvO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i OER (171). Razlozi za slabu povezanost CI i oksigenacijskih parametara se s jedne strane objašnjavaju nelinearnim odnosom između CI i ScVO<sub>2</sub>, a s druge strane s činjenicom da djeca s cijanotičnim srčanim grješkama već

preoperativno imaju smanjenu opskrbu tkiva kisikom i sklonija su hipoksiji. Međutim, u studiji provedenoj u djece sa sindromom hipoplastičnog lijevog srca, ili srodnih srčanih grješaka, nakon operacije po Norwoodu (jedan ventrikul paralelno opskrbljuje sistemsku i plućnu cirkulaciju), Li navodi da  $DO_2I$  vrlo dobro pozitivno korelira s CI i koncentracijom Hgb, slabo pozitivno korelira s  $PaO_2$ , ali nikako ne korelira s  $SaO_2$  (172). Gergely i sur. navode da kod vrjednovanja parametara tkivne oksigenacije u novorođenčadi i dojenčadi s cijanotičnim srčanim grješkama, treba uzeti obzir činjenicu da ta osjetljiva skupina djece ima povećanu toleranciju prema hipoksiji, i da mogu značajno podići stupanj preuzimanja kisika iz krvi u takvim uvjetima (173).

Zbog nedovoljno definiranih graničnih vrijednosti (engl. *cut-off*) za sniženi CI i oksigenacijske parametre ( $DO_2I$  i  $VO_2I$ ) u dječjoj populaciji, u literaturi se navode razni kriteriji sastavljeni od različitih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja, ili sustava bodovanja u njihovoj procjeni (60). Neki od najčešćih kliničkih i laboratorijskih parametara koji se koriste su: povišene vrijednosti laktata, smanjene vrijednosti  $ScvO_2$ , povećanje razlike između  $SaO_2$  i  $ScvO_2$ , povećanje razlike između venoarterijskog  $PCO_2$  ( $PvaCO_2$ ), povećanje razlike između periferne i centralne temperature tijela, smanjenje diureze i procjenjena CO Doppler ehokardiografijom (50,51,60,173-178).

Pretpostavlja se da učestalost smanjenog CI u djece podvrgnute KKL iznosi 25-30% (38,40,49,50,179). Sindrom smanjenog srčanog izbačaja nakon KKL u djece je povezan s većim smrtnošću i pobolom, duljim boravkom u PICU i bolnici, duljom mehaničkom ventilacijom, češćom i duljom primjenom metoda potpunog liječenja ili nadomjesnog liječenja srca i pluća (1-3,5,161,179). Ono što je posebno važno vezano za ovu temu jest činjenica da poslijeoperacijska disfunkcija srčanog mišića predstavlja jedan od najvažnijih događaja koji bi mogao pridonijeti patogenezi razvoja i/ili pogoršanja KK-AOB u odraslih i djece (1-3,5,180,181). Tako Ricksen navodi da AOB u ovoj skupini bolesnika nastaje kao posljedica oštećenog bubrežnog  $DO_2I$ , koji je pak uzrokovan intraoperacijskom hipotenzijom i hemodilucijom anemijom, kao i perioperativno niskim CI (181). Bubrežna oksigenacija je definirana kao odnos između bubrežnog  $DO_2I$  i  $VO_2I$ , a inverzija ovog odnosa je ekvivalentna stupnju OER u bubrežima. Povećanje OER u bubrežima znači smanjenje  $DO_2I$  u odnosu na  $VO_2I$  u bubrežima, tj. narušavanje bubrežne oksigenacije i obrnuto (181).

Međutim, Duke i sur. u studiji provedenoj kod 90 djece nakon KKL navode da CI,  $DOI_2$  i  $SmvO_2$  nisu mogli predvidjeti koji će bolesnici razviti neželjene događaje, kao što su srčani arrest uz potrebu za reanimacijom, razvoj zatajenja najmanje tri velika organska sustava (uključujući i bubrege), ili smrtni ishod (182).

U literaturi se navodi da se LCIS u djece razvija već 6-18 sati nakon KKL, i to zbog smanjenja srčane kontraktilnosti, povećanja sistemskog i plućnog krvožilnog otpora te pojave aritmija. Kod novorođenčadi nakon operacije najniže vrijednosti CI su zabilježene 9-12 sati nakon CPB (39,183).

Razvoj smanjenog CI nakon KKL nastaje kao rezultat vrlo složenih patofizioloških i molekularnih mehanizama, kojima pogoduju mnogi čimbenici rizika u perioperativnom periodu (38-40,49-53).

Čimbenike rizika možemo podijeliti u: a) preoperativne, kao što su disfunkcija miokarda zbog kroničnog zatajenja, hipoksemija kod cijanotičnih srčanih grješaka, ishemija zbog anomalija koronarnih arterija ili hipertrofičnog srčanog mišića te poremećaji provođenja i aritmije; b) intraoperativne, kao što su duljina CPB i podvezivanja aorte, niži MAP tijekom CPB, hipotermija, ventrikulotomija, nedovoljna zaštita miokarda, mehanička ozljeda tijekom manipulacije i upalni odgovor tijekom CPB, i; c) poslijoperativne, kao što su sistolička i/ili dijastolička disfunkcija miokarda DV i/ili LV, poslijeoperacijski šantovi, porast zaopterećenja u plućnoj i/ili sistemskoj cirkulaciji, mehaničke opstrukcije, nedostatan venski priljev, poremećaji ritma, poremećaji elektrolita, sistemski i lokalni upalni odgovor te tiroidna i adrenalna disfunkcija (38-40,49-53,176-179).

Ako se ne prepozna i pravodobno ne liječi, LCIS može dovesti do već spomenutih neželjenih ishoda među kojima je i razvoj novonastale ili pogoršanje već postojeće KK-AOB. Zbog toga su mjere za prevencija, rano otkrivanje i liječenje LCIS od neprocjenjive važnosti (184).

### **1.1.3.2.3. Dosadašnje spoznaje o važnosti srčanog indeksa kao prediktora akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

Prethodno je već navedeno da je sniženi CI jedan od važnih čimbenika rizika za razvoj KK-AOB u djece (1-3,5). Međutim, postoji jako malo prospektivnih studija koja se bave proučavanjem odnosa niskog CI i razvoja KK-AOB u djece, odnosno patomehanizama koji su u to uključeni. Isto tako, ne zna se mnogo o graničnim vrijednostima pri kojima CI predstavlja čimbenik rizika za razvoj KK-AOB. Razlozi za to su sljedeći: a) definicija AOB zasnovana na RIFLE/AKIN – KDIGO sustavu postoji tek u zadnjih desetak godina. Do tada je postojalo oko 30-tak različitih definicija, koje otežavaju usporedbu podataka (79-86); b) još nisu jasno definirane referentne vrijednosti CI za zdravu dječju populaciju, posebice mlađe dobne skupine. Procjena CI putem neinvazivnih metoda kao što je ehokardiografija često daje oprečne i nepouzdanе podatke (173,182). Vrijednosti CI koje su dobivene invazivnim metodama, poput TPTD, su uglavnom iz manjih prospektivnih studija kritično bolesne djece različite patologije, i ne mogu se sa sigurnošću ekstrapolirati kao referente vrijednosti CI za zdravu populaciju (57,173,178, 185,187-190); c): ne postoje jedinstveni kriteriji za definiciju LCIS kod bolesnika nakon kardiokirurških zahvata, bilo da se služimo metodama izravnog mjerenja CI, ili kliničko-laboratorijskim sustavima bodovanja (60,172,184,185). Neki autori su za definiciju LCIS

uzimali arbitrarne vrijednosti  $CI < 2 \text{ l/min/m}^2$ , što su zapravo vrijednosti preuzete iz odrasle populacije, pa se teško mogu uzeti kao vjerodostojne za djecu (50,191).

Zbog nedostaka dogovora oko kriterija za definiranje i stupnjevanje sniženog CI u djece, ne čudi što nema jasnog dogovora o njegovoj prevenciji i liječenju. To ujedno predstavlja kamen spoticanja kad su u pitanju međustudijske usporedbe povezanosti niskog CI sa smrtnim ishodom i nepovoljnim ishodom, kao što je razvoj AOB u djece nakon kardiokirurških zahvata.

U prospektivnoj studiji provedenoj kod 90 djece (srednja dob 2,65 mj.) nakon KKL, Duke i sur. navode da CI (mjereno PTD),  $SmvO_2$  i  $DO_2I$  kod prijma u PICU nisu bili povezani s pojavom velikih neželjenih zbivanja (engl. *major adverse events* (MEA) (smrtni ishod, srčani arest uz oživljavanje, hitno otvaranje prsnog koša nakon operacije, i razvoj disfunkcije 3 ili više organskih sustava tijekom 48 sati nakon operacije), niti sa razvojem ARF (29 bolesnika), koji je bio kategoriziran kao manje teški neželjeni događaj. Treba napomenuti da su za definiciju ARF bili korišteni kriteriji koji se značajno razlikuju od današnjih prihvaćenih pRIFLE, AKIN ili KDIGO kriterija.

Pregled literature u dostupnim elektroničkim bazama ne navodi ni jednu prospektivnu studiju o vrjednovanju smanjenog CI i oksigenacijskih parametara mjerenih pomoću naprednog hemodinamskog sustava PiCCO u predviđanju razvoja AOB u djece podvrgnute kardiokirurškom liječenju.

#### **1.1.4. Uloga ranih biokemijskih biljega u dijagnostici akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

Pojam biokemijski biljeg (BB) (engl. *biomarker*) uključuje bilo koje „biološko svojstvo koje se objektivno mjeri i ocjenjuje kao pokazatelj normalnih bioloških procesa, patogenih procesa, ili farmakoloških odgovora na terapijske intervencije“ (192). Obilježja koja treba imati jedan takav biljeg pri otkrivanju smanjene funkcije i oštećenja pojedinog organa su: a) mora biti stvoren u oštećenim stanicama, i specifičan za pojedini organ; b) njegova koncentracija u tijelu mora biti razmjerna stupnju oštećenja; c) rani porast nakon organskog oštećenja, dok je to oštećenje još potencijalno reverzibilno; d) njegova koncentracija u tijelu trebala bi brzo opadati nakon epizode akutne ozljede, kako bi se mogao koristiti za terapijski nadzor; i e) treba se brzo i pouzdano mjeriti. Takav je primjer u medicinskoj praksi troponin kao biljeg oštećenja srčanog mišića (193).

Za standardnu procjenu oštećene funkcije bubrega uslijed akutne ozljede, u posljednjih nekoliko desetljeća koristi se SKr. Međutim SKr ne samo da nije idealni, nego je i nepouzdan pokazatelj akutnih promjena bubrežne funkcije tijekom AOB zbog više razloga: a) razine normalnog SKr mogu izrazito varirati ovisno o spolu, dobi, prehrani, mišićnoj masi, uhranjenosti, efektivnom volumnom stanju cirkulacije te primjeni nekih lijekova; b) procjenjuje se da tijekom akutnih uvjeta bubrežna funkcija može pasti za 50% prije nego SKr uopće počne rasti; c) kod nižih vrijednosti GFR dolazi do povećanog tubularnog izlučivanja kreatinina što može rezultirati pogrešnim precijenjenjem bubrežne funkcije; d) porast SKr ne razlikuje prirodu, tip i vrijeme bubrežnog inzulta; i e) tijekom akutnog inzulta promjene SKr zaostaju iza promjena bubrežne funkcije dok se ne postigne stabilno stanje, što može potrajati nekoliko dana. Zbog svega navedenog često se kasni za pravovremenim postavljanjem dijagnoze i početkom liječenja akutne bubrežne ozljede (1-3,5,6,43,89,194). U nastojanju da se unaprijedi vrijednost SKr kao biljega i ujednači definicija AOB koja se temelji na SKr, različite skupine stručnjaka su u zadnje desetljeće i pol čak četiri puta donosili nove ili usuglašavali postojeće kriterije, počevši od RIFLE, pRIFLE, preko AKIN do KDIGO kriterija (24-26,87). Ova standardizacija je dovela do boljeg razumijevanja epidemiologije AOB, posebice u hitnim i intenzivnim odjelima, te donekle osnažila dijagnostičke i prognostičke kapacitete SKr (195).

Međutim, to nije uklonilo nedostatke SKr, te su se znanstvenici s velikom predanošću posvetili otkrivanju novih, ranijih i pouzdanijih biokemijskih biljega AOB, kako u urinu, tako i u serumu/plazmi. Posebice je to bilo u području pedijatrijske KK-AOB, gdje je zahvaljujući postignućima genomike, proteomike, metabolomike i metabonomike, otkriven niz obećavajućih ranih biokemijskih biljega, koji se još uvijek vrjednuju (3, 196-198). Novi biljezi nude mogućnost ranog otkrivanja bubrežne ozljede i prije funkcionalnih promjena, koje se očituju u porastu SKr i/ili smanjenju diureze. Mnogi od njih nude, uz postojeći SKr i diurezu, dodatne informacije o stupnjevanju težine KK-AOB (199,200). Značajno širenje istraživačkih resursa u ovom prostoru dovelo je do otkrića oko 40-ak novih biljega, a neki od njih postaju važni ciljevi znanstvenih istraživanja i predmet kliničkih interesa (199,200).

Neki od najvažnijih biljega u predviđanju KK-AOB su cistatin C (CysC), lipokalin udružen s neutrofilnom gelatinazom (NGAL) i molekula bubrežne ozljede-1 (KIM-1).

#### **1.1.4.1. Uloga cistatina C u predviđanju akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

Cistatin C je 13-kDa protein iz cistatinske obitelji inhibitora cisteinske proteinaze, i ima važnu ulogu u staničnom katabolizmu proteina i peptida (27,201). Budući da se u plazmi ne veže za proteine, slobodno se filtrira u glomerulima te reapsorbira i razgrađuje u proksimalnim tubulima nakon vezanja s megalinskim receptorima (202). Cistatin C se za razliku od SKr ne secernira u proksimalnim tubulima. Porast razine CysC u plazmi i urinu tijekom AOB ukazuje na smanjenje GFR i/ili na smanjenu reapsorpciju u proksimalnim tubulima (203). Kako se albumin kompetitivno veže za megalinske receptore, prisustvo albuminurije ometa reapsorpciju CysC u proksimalnim tubulima, i stoga može lažno povećati koncentraciju CysC u urinu (204). Na njegovu koncentraciju, za razliku od SKr, ne utječu mišićna masa i spol. Međutim, utječu dijabetes, hipertireoza, visoke doze kortikosteroida, upala, hiperbilirubinemija, reumatoidni faktor i hipertrigliceridemija (27).

Neke studije, uključujući i pojedine meta-analize, navode da je CysC bolji pokazatelj bubrežne funkcije odnosno disfunkcije od SKr, i superiorniji predkatelj razvoja kronične bubrežne bolesti u životinjskim i kliničkim modelima (205-209). Međutim, kad je u pitanju KK-AOB u odraslih i djece, postoje oprečni rezultati o kvaliteti CysC kao ranog biokemijskog biljega, kao i o njegovoj superiornosti u odnosu na SKr. Isto tako, postoje oprečna izvješća o tome da li je CysC bolji predkatelj AOB ako se mjeri u urinu ili u plazmi/serumu (210-212). Dosadašnje četiri meta-analize koje su procjenjivale ulogu CysC kao RBB u razvoju AOB uključivale su i odrasle bolesnike, tako da je bilo teško procijeniti njegovu stvarnu ulogu u djece.

U nedavno provedenoj opširnoj meta-analizi 24 pedijatrijske studije (10 PICU, 8 nakon KKL), Nakhjavan-Shahraki i sur. su pokazali da vrijednosti CysC u serumu/plazmi i urinu imaju vrlo dobra prognostička svojstva, s tim da su prognostička svojstva serumu/plazmi bila nešto bolja (tablica 7) (213).



**Tablica 7.** Meta-analiza uloge CysC u prognozi KK-AOB u djece

Meta-analiza [god.] (ref.)	Uzorak	Ispitanici (N)	AOB (N)	Vrijeme mjerenja (h)	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	AUC (95% CI)	Granična vrijednost
Nakhjavan-Shahkraki [2017] (213)	Serum/plazma	1948	645	0-24	0,85 (0,78-0,90)	0,61 (0,48-0,73)	0,83 (0,80-0,86)	1,16 mg/l
	Urin	1948	645	0,24	0,47 (029-066)	0,85 (0,83-0,93)	0,85 (0,81-0,88)	NN

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje; CI – interval pouzdanosti; h – sat; N – broj ispitanika; NN – nije navedeno.

Studije o vrjednovanju CyS u plazmi/serumu kao prediktora KK-AOB u djece su vrlo rijetke. Neke od najvažnijih navedene su u tablici 8.

**Tablica 8.** Cistatin C u predviđanju KK-AOB u djece

Studije [god.] (ref.)	Uzorak	Ispitanici (N)	AOB (N)	Definicija AOB	Vrijeme nakon CPB (h)	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	Granična vrijednost (≥)
Krawczeski [2011] (28)	Plazma	374	112	↑SKr ≥50%	12	0,73	0,85	0,81	1,16 mg/l
Zappitelli [2011] (10)	Serum	288	121	↑SKr ≥50%	0-6	NN	NN	0,89	1,16 mg/l
Peco-Antic [2013] (214)	Plazma	112	18	↓eCCI ≥25%	6	NN	NN	0,70	NN
Seitz [2013] (29)	Serum	139	55	↑SKr ≥50%	2	0,8	0,66	0,71	0,995 mg/l
Hassinger [2012] (215)	Serum	100	28	↓eCCI ≥50%	0-8	NN	NN	0,87	NN

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje; CI – interval pouzdanosti; CPB – izvantjelesni krvotok; eCCI – procijenjeni ili izračunati klirens kreatinina; h – sat; N – broj ispitanika; NN – nije navedeno; SKr – serumski kreatinin.

U prospektivnoj studiji Krawczeski i sur. su pokazali da serumski CysC ima najbolja predviđačka svojstva 12 sati nakon CPB (AUC: 0,81 (95% CI: 0,74-0,88), uz graničnu vrijednost  $\geq 1,16$  mg/l), i 24 sata nakon CPB (AUC: 0,84 (95% CI: 0,78-0,91) ( $P < 0,0001$ )) (28). U multicentričnoj prospektivnoj studiji Zappitelli i sur. su pokazali da CysC relativno dobro predviđa stadij 1 (AUC: 0,81 (95% CI: 0,75-0,88); OR: 6,0 (95% CI: 1,5-23,3)) te stadij 2 AOB (AUC: 0,89 (95% CI: 0,81-0,93); OR: 17,2 (95% CI: 1,6-189,3)) po AKIN kriterijima, 6 sati nakon završetka CPB. Isti autori navode bolju korelaciju biljega tubularne ozljede sa promjenama serumskog CysC nego s promjenama SKr prilikom definiranja KK-AOB (10). Pored toga, CysC neovisno bolje predviđa dulje

trajanje mehaničke ventilacije i dulji boravak u PICU (10,28). U prospektivnoj studiji Seitz i sur. su pokazali da serumski CysC relativno zadovoljavajuće predviđa razvoj i korelira s težinom AOB 2 sata nakon CPB (AUC: 0,74 (95% CI: 0,61-0,86) (P=0,003)), uz optimalnu osjetljivost 0,80 i specifičnost 0,66 te graničnu vrijednost  $\geq 0,995$  mg/l. Nešto slabija predviđačka svojstva su bila 6 sati nakon CPB (AUC: 0,71 (95% CI: 0,54-0,87) (p=0,003)) (29). Slične rezultate su dobili Peco-Antić i sur. (214). U prospektivnoj studiji Hassinger i sur. su zaključili da serumski CysC ne predviđa dobro razvoj blaže (R), ali zato dobro predviđa razvoj teže forme (I) AOB (pRIFLE kriteriji) 8 sati nakon CPB (AUC: 0,84 (95% CI:0,72-0,95)) te vrlo dobro 24 sata nakon CPB (AUC: 0,89 (95% CI: 0,79-0,99)) (215). U maloj prospektivnoj studiji koja je uključila 17 novorođenčadi i dojenčadi, Herbert i sur. navode kako CysC u serumu bolje od SKr predviđa razvoj KK-AOB, koja je definirana na osnovu vrijednosti markera tubularne ozljede NGAL (AUC 0,87 (95% CI: 0,67-1,00)) (216).

#### **1.1.4.2. Uloga NGAL u predviđanju akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

NGAL je 25-kDa protein koji postoji kao 25-kDa monomer, 45-kDa homodimer, i konjugiran sa gelatinazom kao 135-kDa heterodimer (3,27,217). Osim u neutrofilima, NGAL je u manjoj mjeri normalno zastupljen u bubrezima, plućima, želucu i kolonu (27). Genskom i proteomskom analizom je potvrđeno da NGAL predstavlja jedan od najviše induciranih proteina tijekom eksperimentalne ishemičko-reperfuzijske i nefrotoksične ozljede bubrega u životinjskih modela (218-220). Zbog toga dolazi do izrazitijeg porasta NGAL u plazmi i pojačanog izlučivanja NGAL u urinu, prvenstveno zbog ozljede tubularnog epitela, ali i iz aktiviranih neutrofila i makrofaga (3,27,221). Međutim, eksperimentalna i klinička ispitivanja su pokazala da tijekom AOB postoji pojačana ekspresija mRNA i u drugim organima tijekom njihove ozljede, posebice u plućima, jetri i slezeni (tzv. „sistemski bazen“), što može utjecati na ukupnu koncentraciju NGAL u plazmi (27,221). Tijekom AOB dolazi do smanjenog klirensa NGAL i dodatnog nakupljanja u plazmi.

Rezultati esperimentalnih istraživanja su potaknuli brojna klinička istraživanja o ulozi NGAL u plazmi/serumu i urinu kao ranog biokemijskog biljega AOB u ljudskoj populaciji. Do sada je publicirano više stotina radova o NGAL, uključujući i više sistemskih preglednih članaka i meta-analiza (1-3,222-224). U većini studija se navodi da NGAL dobro predviđa razvoj akutne ozljede bubrega u različitim populacijama i kod različitih etiopatogenetskih mehanizama, uključujući i akutnu ozljedu bubrega nakon kardiokirurškoga liječenja (222-224). U nedavno provedenoj meta-analizi koja je obuhvatila 13 dječjih studija (1629 djece), Filho i sur. su našli da NGAL u urinu ima nešto bolja prognostička svojstva (AUC: 0,96; osjetljivost: 0,76; specifičnost: 0,93; dijagnostički OR: 43,0) u

odnosu na NGAL u plazmi (AUC: 0,90; osjetljivost: 0,80; specifičnost: 0,87; dijagnostički OR: 26,0) (224).

U nedavnoj meta-analizi 24 studije (10 dječjih, 14 odraslih), Zhou i sur.su analizirali dijagnostička svojstva NGAL u plazmi/serumu i urinu u procjeni nastanka KK-AOB u djece i odraslih. Dijagnostička točnost je procijenjena na osnovu sažetih vrijednosti dijagnostičkog OR (DOR) i AUC (AUC  $\geq$  70 je uzet za definiranje korisnosti biljega) (225). U tablici 9 navedeni su prvo skupni (djeca + odrasli) rezultati za NGAL u plazmi/serumu + urinu, te posebno NGAL u oba uzorka, a onda odvojeni rezultati za djecu i odrasle za NGAL u plazmi/serumu + urinu. Ako gledamo grupne vrijednosti u obje skupine, NGAL (plazma/serum + urin) ima vrlo dobra prognostička svojstva, s tim da je NGAL u plazmi/serumu nešto bolji prediktor od NGAL u urinu. Analiza po podskupinama pokazuje da NGAL (plazma/serum + urin) ima bolja predviđačka svojstva u djece nego u odraslih. Isto tako, bolje rezultate su polučili eseji koji se koriste u istraživačke svrhe (engl. *research-based assays*) (AUC: 0,89; DOR: 19,22) u odnosu na standardizirane kliničke platforme (engl. *point-of-care*) (AUC: 0,81; DOR: 8,31). (223).

**Tablica 9.** Meta-analiza uloge NGAL-a u predviđanju KK-AOB u djece i odraslih

Zhou [2016] (ref. 223)	Uzorak	Ispitanici	AOB	Vrijeme Nakon CPB	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	DOR
Ispitanici		(N)	(N)	(h)				
<b>Djeca+ Odrasli</b>	Serum/Plazma + Urin	4066	1070	0-12	0,68	0,79	0,86	13,05
	Serum/Plazma	4066	1070	0-12	0,61	0,80	0,88	13,20
	Urin	4066	1070	0-12	0,73	0,77	0,85	13,09
<b>Djeca</b>	Serum/Plazma + Urin	1673	449	0-12	0,71	0,77	0,89	19,37
	<b>Odrasli</b>	Serum/Plazma + Urin	2393	621	0-12	0,62	0,8,0	0,83

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje; CI – interval pouzdanosti; CPB – izvantjelesni krvotok; DOR – dijagnostički omjer izgleda; h – sat; N – broj ispitanika.

U većini studija se pokazalo da je za porast SKr  $\geq$  50% obično potrebno 1-3 dana nakon operacije. Za razliku od toga serijska mjerenja NGAL-a su pokazala da on u urinu i plazmi/serumu višestruko raste već u prvim satima nakon CPB.

U tablici 10 su navedene najvažnije studije u djece nakon KKL s navedenim brojem ispitanika u pojedinim studijama, brojem ispitanika koji su razvili KK-AOB te dijagnostička obilježja NGAL u plazmi/serumu i urinu, uz navedene granične vrijednosti. U samo tri studije NGAL je mjeren u oba uzorka, a u većini studija je mjeren samo u urinu.

**Tablica 10.** NGAL u predviđanju KK-AOB u djece

Studije [god.] (ref.)	Uzorak	Ispitani (N)	AOB (N)	Definicija AOB	Vrijeme nakon CPB (h)	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	Granična vrijednost (≥) ng/ml
Mishra [2005] (226)	Serum	71	20	↑SKr ≥50%	2	0,70	0,94	0,89	25
Mishra [2005] (226)	Urin	71	20	↑SKr ≥50%	2	1,00	0,98	0,99	50
Dent [2007] (32)	Plazma	120	45	↑SKr ≥50%	2	0,84	0,94	0,96	150
Krawczeski [2011] (33)	Plazma	373	112	↑SKr ≥50%	2	0,90	0,88	0,94	45
	*	*				0,88*	0,93*	0,95*	95*
Krawczeski [2011] (33)	Urin	373	112	↑SKr ≥50%	2	0,85	0,86	0,92	48
	*	*				1,00*	0,93*	0,95*	185*
Krawczeski [2011] (31)	Urin	220	60	↑SKr ≥50%	2	NN	NN	0,90	NN
Bennett [2008] (227)	Urin	196	99	↑SKr ≥50%	2	0,79	0,92	0,95	100
Fadel [2012] (228)	Plazma	40	32	↑SKr ≥50%	2	1,00	0,91	0,95	100
Zheng [2013] (229)	Urin	58	29	↑SKr ≥50%	4	0,79	0,89	0,86	54
Cantinotti [2012] (230)	Urin	135	52	↑SKr ≥50%	2	0,78	0,82	0,85	50
Alcaraz [2014] (231)	Urin	106	36	↑SKr ≥50%	3	0,79	0,83	0,86	75
Hazle [2013] (232)	Urin	49	42	↑SKr ≥50%	2	0,64	0,87	0,79	76
Bojan [2014] (233)	Urin	200	27	KDIGO 3	3–6	NN	NN	0,8	NN
Koch [2011] (234)	Plazma	218	100	↓eCCI ≥25%	NN	NN	NN	0,57	NN
			22	↓eCCI ≥50%	NN	NN	NN	0,6	NN
Parikh [2011] (235)	Urin	311	53	↑SKr ≥100%	0-6	0,75	0,65	0,71	17
Parikh [2011] (235)	Plazma	311	53	↑SKr ≥100%	0-6	0,59	0,54	0,56	260
Peco-Antic [2013] (214)	Urin	112	18	↓eCCI ≥25%	6	NN	NN	0,70	NN
Seitz [2013] (29)	Urin	139	55	↑SKr ≥50%	6	0,55	0,42	0,60	27

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje; CI – interval pouzdanosti; CPB – izvantjelesni krvotok; eCCI – procijenjeni klirens kreatinina; h – sat; N – broj ispitanika; NN – nije navedeno; SKr – serumski kreatinin; \* - novorođenčad.

U prvoj prospektivnoj studiji Mishra i sur. su pokazali da je NGAL u urinu ispoljio skoro idealne odlike biljega za prepoznavanje razvoja KK-AOB već 2 sata nakon CPB (AUC: 0,99; osjetljivost: 1,0 i specifičnost: 0,98), uz granične vrijednosti od 50 ng/ml, dok je u plazmi bio isto tako izvrsan, ali nešto lošijih odlika (226). U nekim studijama koje su uslijedile nakon toga rezultati su bili vrlo dvojbeni. Neki autori su potvrdili da NGAL u plazmi/serumu i/ili urinu ima vrlo dobra do izvrsna prognostička svojstva (ali ne kao u studiji Mishra i sur.), ali uz različite granične vrijednosti (31-33,226-233). U nekim studijama granične vrijednosti su arbitrarno određene, a u drugim tamo gdje je najbolji odnos osjetljivosti i specifičnosti. Međutim, u nekim studijama se pokazalo da su prognostička svojstva NGAL vrlo slaba ili nikakva (29,214,234,235).

Neke studije su pokazale da pridruženje NGAL kliničkom modelu značajno popravlja predviđanje rizika za KK-AOB, te stoga liječnicima daje dodatne dijagnostičke podatke (31,210). U

nekim studijama se navodi da rano mjerenje NGAL izvrsno korelira s predviđanjem težine i duljine KK-AOB (31-33). Međutim, Parikh i sur. navode da urinski NGAL, uz graničnu vrijednost  $\geq 72$  ng/ml, granično korelira s najtežim stadijem (F) (AUC: 0,71; osjetljivost: 0,75; specifičnost: 0,65) te da su njegova svojstva u prepoznavanju lakših stadija (R i I) (pRIFLE kriteriji) marginalna (235). Basu i sur. navode da NGAL u urinu može razlikovati prerenalnu azotemiju od strukturnog oštećenja, uz 100% specifičnost i 100% pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) (236). Suprotno tome, Alcaraz i sur. navode da, ni vrijednosti samog NGAL u urinu, niti NGAL povezanog uz kreatinin (NGAL/Kr), ne mogu razlikovati pacijente s prerenalnom od onih s intrinzičkom akutnom ozljedom bubrega (214). Neki autori pak navode da rano mjerenje NGAL može s različitom pouzdanošću predvidjeti nepovoljne ishode koje sa sobom nosi razvoj KK-AOB, kao što su trajanje mehaničke ventilacije, potreba za dijalizom, duljinu boravka u PICU i bolnici te smrtni ishod (30-33,210,227,229-233,237).

#### **1.1.4.3. Uloga KIM-1 u predviđanju akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

KIM-1 je transmembranski glikoprotein koji je normalno prisutan u imunološkim stanicama, a u manjoj mjeri i u normalnim bubrezima te u još nekim drugim tkivima (3,27). Studije na eksperimentalnim modelima ishemičko-reperfuzijske i nefrotoksične AOB su pokazale da se najizraženija genska ekspresije i sinteza KIM-1 odvija u proksimalnim tubulima, gdje posreduje u fagocitozi oštećenih stanica, ograničenju lokalne štete i remodelaciji ozlijeđenog epitela. Pri tome se KIM-1 pojačano izlučuje u urinu, a da pri tome ne dolazi do popratnog porasta serumskog kreatinina (238-241). U bolesnika koji su pretrpjeli ishemičku ozljedu bubrega, koncentracija KIM-1 u urinu je bila značajno povišena unutar 12 sati od inzulta (242). Premda su prve studije navodile da se KIM-1 izlučuje u urinu sa zakašnjenjem u odnosu na neke druge rane biljege, nedavne studije su pokazale da se njegovo povećano izlučivanje u urinu javlja već u prvim satima nakon bubrežne ozljede (243-246).

U SAD-u KIM-1 je odobren od strane FDA (engl. *Food and Drug Administration*) kao biljeg za detekciju nefrotoksičnosti lijekova u prekliničkim istraživanjima (247). Nedavna klinička istraživanja u odrasloj i dječjoj populaciji sugeriraju o važnoj ulozi KIM-1 kao biljega za ranu dijagnozu, prognozu i praćenje terapijskih učinaka ne samo u različitim oblicima AOB, nego i u drugim bolestima bubrega, bolestima srca, itd.

U nedavnoj meta-analizi, u koju je bilo uključeno 11 studija, Shao i sur. su analizirali dijagnostička svojstva KIM-1 u urinu u djece i odraslih s različitom etiopatogenezom AOB (248). U analizu su bile uključene 3 pedijatrijske studije (dvije su se odnosile na novorođenčad liječenu u

intenzivnoj jedinici, a jedna na djecu s prirodnim srčanim grješkama nakon KKL) i 8 studija na odraslima (tri su se odnosile na bolesnike podvrgnute kardiokirurškom liječenju, a preostale na bolesnike u intenzivnim i/ili hitnim odjelima te općim bolničkim odjelima). Dijagnostička točnost je procijenjena na osnovu sažetih vrijednosti DOR i AUC (AUC  $\geq 70$  je uzet za definiranje korisnosti biljega) (225). Treba naglasiti da je meta-analiza bila limitirana malim brojem studija, i izrazitom različitošću što se tiče dobi, patologije, definicije AOB, vremena mjerenja KIM-1 nakon bubrežne ozljede, primijenjenih testova te graničnih vrijednosti. U tablici 11 navedeni su prvo skupni rezultati (djeca + odrasli) svih 11 studija, zatim odvojeni skupni rezultati 4 studije (1 dječja + 3 odrasle) kod kardiokirurških bolesnika, te na kraju odvojeni podaci za 3 dječje i 8 studija na odraslima. Ako gledamo obje skupine skupa, čini se da KIM-1 ima vrlo dobra prognostička svojstva, međutim treba naglasiti da se u u pojedinih pacijenata patologija nije mogla ispravno procijeniti zbog premalog broja podataka. Analiza po podskupinama pokazuje da KIM-1 ima bolja prognostička svojstva u djece nego u odraslih bolesnika. Kad su u pitanju bolesnici nakon KKL, izgleda da KIM-1 ima također vrlo solidna prognostička svojstva (AUC: 0,85; osjetljivost: 0,75 (95CI: 0,65-0,84); specifičnost: 0,70 (95CI: 0,64-0,76); dijagnostički OR 14,4 (95CI: 3,95-52,54)), premda slabija u usporedbi sa skupnim podacima i u odnosu na djecu s drugom patologijom.

**Tablica 11.** Meta-analiza uloge KIM-1 u predviđanju AOB u djece i odraslih

Shao X [2014] (ref. 248)	Uzorak	Ispitanici (N)	AOB (N)	Vrijeme mjerenja	Osjet- ljivost	Specif- ičnost	AUC	DOR
<b>Djeca+</b>	Urin	2979	583	NN-48 h*	0,74	0,86	0,86	17,43
<b>Odrasli</b>								
<b>Djeca+</b>	Urin	355	99	0-12 h nakon CPB	0,75	0,70	0,85	14,4
<b>Odrasli (KK)</b>								
<b>Djeca (svi)</b>	Urin	123	56	0-48 h*	0,80	0,86	0,85	29,99
<b>Odrasli (svi)</b>	Urin	2856	527	NN-12 h	0,63	0,79	0,84	12,44

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje; CPB – izvantjelesni krvotok; DOR – dijagnostički omjer izgleda; h – sat; KK – kardijalna kirurgija; N – broj ispitanika; NN - nije navedeno;\* - u dvije studije vezano za novorođenčad i prematuruse s asfiksijom KIM-1 je mjeren nakon 24 i 48 h života.

Što se tiče literaturnih podataka o dijagnostičkim vrijednostima KIM-1 kao ranog biokemijskog biljega u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u odraslih i djece nakon KKL, treba istaknuti da njih ima vrlo malo, posebice u djece.

U prvim istraživanjima u odraslih bolesnika nakon kardiokirurških zahvata, Koyner i sur. navode da predviđačka svojstva KIM-1 nisu bila dobra neposredno i 3 sata nakon CPB (AUC: 0,68 i 0,65), a još lošija su bila za NGAL i NAG (N-acetil- $\beta$ -glukoaminidaza) u urinu. Međutim, uz pridruživanje

NGAL-a i NAG-a predviđačka svojstva KIM-1 su bila nešto bolja (AUC:0,75 i 0,78) (249). U studiji koja je prospektivno uključila 103 odrasla bolesnika nakon CPB, Liangos i sur. su našli kako između 6 urinskih RBB KIM-1 ima najbolja predviđačka svojstva za ranu dijagnozu KK-AOB (AUC: 0,78 (95% CI: 0,64-0,91)) (250). U prospektivnoj studiji Liang i sur. su mjerili KIM-1 i IL-18 kod 122 odrasla bolesnika 6 i 12 sati nakon CPB. U toj studiji KIM-1 se nije pokazao dobrim prediktorom razvoja KK-AOB (AUC: 0,698 i 0,702). Vrijednosti od IL-18 u su vrlo dobro prognozirale progresiju KK-AOB (AUC: 0,872 i 0,907). U kombinaciji su oba biljega bila vrlo dobra za postavljanje dijagnoze i predviđanje progresije KK-AOB 6 sati nakon CPB (AUC: 0,88 (95% CI: 0,812–0,934)) (251). Vrjednujući sposobnost 32 RBB da predvide progresiju AOB kod 95 odraslih bolesnika koji su razvili stadij 1 (AKIN kriteriji) akutne bubrežne ozljede nakon KKL, Arthur i sur. su konstatirali da KIM-1 i IL-18 u kombinaciji imaju najbolja predviđačka svojstva (252).

U maloj studiji provedenoj kod 40 djece nakon kardiokirurških zahvata, Han i sur. navode da je KIM-1 u urinu bio značajno povišen 12 sati nakon CPB u 20 djece koji su razvili AOB (AUC: 0,83 (95% CI: 0,67-0,96); osjetljivost: 0,62; specifičnost: 0,45)) (253). U prethodno navedenoj prospektivnoj studiji provedenoj kod 220 bolesnika nakon kardiokirurškoga liječenja Krawczeski i sur. su izvijestili da je KIM jedva osrednji prediktor AOB 12 sati nakon CPB (AUC: 0,70). Autori navode da KIM-1 pridružen kliničkom modelu korelira s duljinom mehaničke ventilacije (31). U prospektivnoj studiji provedenoj kod 112 djece podvrgnute kardiokirurškim zahvatima Peco-Antić i sur. navode da KIM-1 u urinu nije dobar rani biljeg za predviđanje razvoja KK-AOB u ranom poslijeoperacijskom periodu (AUC: 0,69 6 sati nakon CPB) (214). U studiji koja je obuhvatila 49 novorođenčadi i dojenčadi ispod 6 mjeseci starosti, koji su podvrgnuti operaciji na srcu, Hazle i sur. navode da KIM-1, ne samo da vrlo slabo predviđa razvoj AOB, već slabo predviđa i pojavu neželjenog ishoda vezanih uz ozljedu, kao što su dulja mehanička ventilacija, dulji boravak u bolnici, potrebu za dijalizom te smrtni ishod (232).

### **1.1.5. Dosadašnje spoznaje o ulozi naprednog sustava za hemodinamski nadzor PiCCO u dijagnostici akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

Kamen temeljac naprednog hemodinamskog nadzora nakon KKL čini mjerenje CI i procjena tkivne perfuzije i oksigenacije. To nam omogućava dobivanje neprocjenjivih informacija za cirkulacijsko zbrinjavanje tih bolesnika, čije je stanje često kritično nakon dugotrajnih i složenih operacija. Premda je klinička procjena kardiovaskularne funkcije vrlo bitan dio sveukupne procjene, ona vrlo slabo odražava stvarni CI, stvarni priljev krvi u srce, te potrebe za tekućinom ili nekim drugim hemodinamskim intervencijama kod kritično bolesne djece, posebice nakon kardiokirurškoga liječenja (254-256). Čak i primjena standardnog invazivnog i neinvazivnog hemodinamskog nadzora, koja uključuje mjerenje arterijskog i centralnog venskog tlaka te srčane akcije, ne daje pouzdane informacije. Poznato je da krvni tlak, srčana akcija i CVP ne govore dovoljno o protoku krvi odnosno CI, a samim time ni o stvarnim potrebama tkiva za kisikom (54,66).

Srčana disfunkcija ili insuficijencija su važan čimbenik neželjenih ishoda i smrtnosti u ovoj osjetljivoj populaciji pedijatrijskih bolesnika (1-3,5,50,51,54,60,66,161,173-178). Stoga mjerenje CI predstavlja imperativ za procjenu hemodinamskog statusa bolesnika, pravovremeno započinjanje i vođenje primjerene terapije, praćenje bolesnikovog odgovora na terapiju, a time i prevenciju organske disfunkcije, uključujući i bubrežnu (257).

Hemodinamski nadzor CI pomoću plućnog arterijskog katetera (PAK) je zlatni standard u odraslih kardiokirurških bolesnika. Ta tehnika nije primjerena u djece zbog malih tjelesnih proporcija, složenosti anatomije i hemodinamike srčanih grješaka te čestih komplikacija koje može prouzročiti postavljanje PAK (57-59).

Dvije novije alternativne tehnologije mjerenja CI koje se rabe u djece nakon kardiokirurškog liječenja su TPTD i metoda analize oblića pulsa (engl. *pulse contour analysis*) (PCA). Transpulmonalna termodilucija omogućava intermitentno mjerenje CI, a PCA omogućava kontinuirano mjerenje CI, tzv. PCCI (engl. *pulse contour cardiac index*). Transpulmonalna termodilucija je dilucijska metoda, čiji se princip mjerenja CI temelji na promjeni temperature krvi koju bilježi specijalni arterijski kateter opremljen termistorom nakon injiciranja hladne fiziološke otopine (F.O.) kroz standardni centralni venski kateter (CVK). PCA koristi algoritam za izračun površine ispod sistoličkog dijela krivulje, i tako osigurava kontinuirano mjerenje PCCI (67). Budući da PCA tehnologija koristi princip da površina ispod krivulje korelira s udarnim volumenom, za točnost mjerenja CI potrebna je jedna od kalibracijskih tehnologija (68,257).



Napredni sustav za hemodinamski nadzor PiCCO ima u sebi integrirane obje gore navedene metode, tj TPTD i PCA. Srčani indeks izračunat pomoću TPTD se koristi za početnu i periodičku kalibraciju PCA metode koja dalje omogućava kontinuirano mjerenje PCCI (57). Osim mjerenja CI/PCCI, PiCCO sustav omogućava mjerenje i drugih hemodinamskih parametara, a najvažniji su sljedeći: a) pokazatelji srčane kontraktilnosti, kao što su globalna izbačajna frakcija (engl. *global ejection fraction* (GEF)), indeks srčane funkcije (engl. *cardiac function index*) (CFI) i indeks srčane snage (engl. *cardiac power index*) (CPI); b) pokazatelji srčanog predopterećenja i volumnog statusa, kao što su indeks globalnog volumena na kraju dijastole (engl. *global end-diastolic volume index*), (GEDVI) i indeks promjenjivosti udarnog volumena (engl. *stroke volume variation index*) (SVVI); i c) pokazatelji srčanog zaopterećenja, kao što je indeks sistemskog vaskularnog otpora (engl. *systemic vascular resistance index*) (SVRI). Ovaj sustav omogućava mjerenje oksigenacijskih parametara, kao što su ScvO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I te pokazatelja plućnog edema, tzv. indeksa ekstravaskularne plućne vode (engl. *extravascular lung water index*) (ELWI).

Detaljniji opis same metodologije PiCCO sustava naveden je u poglavlju Materijali i metode.

Primjena PiCCO sustava u hemodinamskom nadzoru CI, te drugih hemodinamskih i oksigenacijskih parametara u djece nakon KKL još uvijek je malo zastupljena, i malo je podataka o njihovoj korelaciji sa smrtnošću i neželjenim ishodima nakon operacijskog liječenja djece s prirođenim srčanim grješkama (57,173,256,258-262).

Prema dostupnoj literaturi u pretraženim elektronskim bazama podataka za sada nema relevantnih studija koje se odnose na ulogu i važnost CI/PCCI te hemodinamskih i oksigenacijskih parametara mjerenih PiCCO sustavom u procjeni razvoja AOB u djece nakon operacija prirođenih srčanih grješaka uz primjenu izvantjelesnog krvotoka.

Isto tako nema podataka o zajedničkoj ulozi hemodinamskih i oksigenacijskih parametara mjerenih pomoću PiCCO sustva i ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1), u procjeni uzroka nastanka AOB u djece nakon kardiokirurškoga liječenja uz primjenu izvantjelesnog krvotoka.

## 2. HIPOTEZA

1. Sniženi srčani indeks (CI) i posljedično sniženi indeks dostave kisika ( $DO_2I$ ) mogu predvidjeti razvoj akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirškoga liječenja te donekle objasniti patomehanizam njenog nastanka.
2. Rani biokemijski biljezi u plazmi (CysC i NGAL) i u urinu (NGAL i KIM-1) pojedinačno mogu predvidjeti razvoj akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirškoga liječenja.
3. Rani biokemijski biljezi u plazmi (CysC i NGAL) i u urinu (NGAL i KIM-1) u kombinaciji mogu unaprijediti dijagnostiku akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirškoga liječenja.
4. Istovremeno mjerenje CI i  $DO_2I$  pomoću naprednog hemodinamskog sustava PiCCO te navedenih ranih biokemijskih biljega može unaprijediti dijagnostiku akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirškoga liječenja.

### **3. CILJEVI RADA**

#### **3.1.1. Opći cilj**

Utvrđiti zajednički doprinos ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) te hemodinamskih (CI/PCCI, GEF, CPI, GEDVI, SVRI i EWLVI) i oksigenacijskih (ScVO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I, VO<sub>2</sub>I i OER) parametara, mjerenih pomoću sustava za napredni hemodinamski nadzor PiCCO, u procjeni nastanka AOB u djece nakon kardiokirurškoga liječenja.

#### **3.1.2. Specifični ciljevi**

1. Odrediti kod svih bolesnika početne, odnosno bazalne vrijednosti:
  - a. serumskog kreatinina (SKr) neposredno prije planiranog kirurškog zahvata i izračunati eCCI prema Schwarzovoj formuli (88)
  - b. hemodinamskih (CI/PCCI, GEF, CPI, GEDVI, SVRI i EWLVI) i oksigenacijskih (ScVO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I, VO<sub>2</sub>I i OER) parametara neposredno prije početka CPB pomoću PiCCO uređaja
  - c. ranih biokemijskih biljega u plazmi (CysC, NGAL) i urinu (NGAL, KIM-1) neposredno prije početka CPB.
2. Odrediti vrijednosti SKr i izračunati eCCI 12, 24 i 48 sati nakon CPB te svrstati bolesnike prema pRIFLE sustavu u skupinu s AOB i skupinu bez AOB.
3. Odrediti u obje skupine (AOB i bez AOB) vrijednosti i dinamiku pojedinih hemodinamskih (CI/PCCI, GEF, CPI, GEDVI, SVRI i EWLVI) i oksigenacijskih (ScVO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I i OER) parametara 2, 6, 12 i 24 sata nakon CPB pomoću PiCCO uređaja te odrediti razlike između tih parametara među skupinama.
4. Odrediti u obje skupine (AOB i bez AOB) vrijednosti i dinamiku ranih biokemijskih biljega u plazmi (CysC, NGAL) i urinu (NGAL, KIM-1) 2, 6, 12 i 24 sata nakon CPB te odrediti razlike između tih biljega među skupinama.
5. Utvrđiti kakva su svojstva pojedinih hemodinamskih (CI/PCCI, GEF, CPI, GEDVI, SVRI i EWLVI) i oksigenacijskih (ScVO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I, VO<sub>2</sub>I i OER) parametara u ranom predviđanju razvoja KK-AOB u navedim vremenskim točkama mjerenja.

6. Utvrditi kakva su svojstva pojedinih ranih biokemijskih biljega u plazmi (CysC, NGAL) i urinu (NGAL, KIM-1) u ranom predviđanju razvoja KK-AOB u navedim vremenskim točkama mjerenja.
7. Utvrditi kakva su svojstva kombinirane primjene ranih biokemijskih biljega funkcionalnog (CysC u plazmi) i strukturnog oštećenja (NGAL u urinu i plazmi te KIM-1 u urinu) u ranom predviđanju razvoja KK-AOB u navedim vremenskim točkama mjerenja.
8. Utvrditi kakav je međusobni odnos CI i  $DO_2I$  te  $DO_2I$ ,  $VO_2I$  i OER kod kardiokirurških bolesnika.
9. Utvrditi kakav je međusobni odnos CI i  $DO_2I$  te ranih biokemijskih biljega u plazmi (CysC, NGAL) i urinu (NGAL, KIM-1) kod kardiokirurških bolesnika.
10. Utvrditi kakva su zajednička predviđačka obilježja ranih biokemijskih biljega u plazmi (CysC, NGAL) i urinu (NGAL, KIM-1) te pojedinih hemodinamskih (CI) i oksigenacijskih parametara ( $DO_2I$ ) u ranom predviđanju razvoja KK AOB u djece.

## 4. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE

### 4.1. ISPITANICI

U ovu znanstvenu studiju su prospektivno uključena djeca s prirođenim srčanim grješkama koji su podvrgnuti kardiokirurškom liječenju uz uporabu sustava za izvantjelesni krvotok (CPB) od rujna 2015. do studenog 2017. godine. Studija je odobrena od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Prije uključivanja u studiju svi bolesnici su dobili detaljnu usmenu i pisanu obavijest o istraživanju, ciljevima i svrsi istraživanja, kao i o tome što uključivanje u istraživanje znači za njihovu djecu i njih kao roditelje. Obavijest za ispitanike s informiranim pristankom prilagođena je dobi tako da su roditelji i djeca dobili posebne obavijesti. Svima njima je prije uključivanja u studiju objašnjeno da je sudjelovanje u ispitivanju dragovoljno te da će njihovi osobni podaci biti anonimizirani i zaštićeni. Svi ispitanici su imali dovoljno vremena da pročitaju obavijest, pitaju što im je nejasno i rasprave o tome s liječnikom/ispitivačem. Svi ispitanici koji su imali propisno potpisani informirani pristanak su uključeni u studiju.

U studiju su bili uključeni bolesnici s prirođenim srčanim grješkama koji su bili stariji od mjesec dana (i TT  $\geq$  5 kg) do navršene 18. godine života.

Isključujući kriteriji za ulazak u studiju bili su: a) teško kliničko stanje prije zahvata, ili srčane grješke u sklopu teških malformacijskih sindroma; b) prethodno prisutna AOB prema pRIFLE kriterijima; c) prethodna primjena nefrotoksičnih lijekova (nefrotoksični antibiotici, radiološka kontrastna sredstva i sl.); d) šećerna bolest; e) nepotpisana suglasnost; f) novorođenčad, zbog posebnosti procjene AOB po pRIFLE kriterijima; i g) mlađa dojenčad koja su imala TT  $\leq$  5 kg, zbog mogućih poteškoća i komplikacija koje bi mogle nastati tijekom uspostave PiCCO nadzora.

Iz studije su naknadno bili isključeni bolesnici zbog slijedećih razloga: a) nepropisno uzeti uzorci krvi i urina, ili hemoliza uzoraka plazme (4 bolesnika); b) nepotpuni broj uzoraka (6 bolesnika); c) nemogućnost uspostave kontinuiranog hemodinamskog nadzora kroz najmanje 24 sata zbog tehničkih poteškoća vezanih za sam uređaj i/ili njegove komponente (5 bolesnika); d) postojanje značajnog poslijeoperacijskog pretoka, koji je remetiо oblik termodilucijske krivulje i doveo u pitanje vrijednosti izmjerenih hemodinamskih parametara (3 bolesnika); i e) komplikacije koje su bile ozbiljne za bolesnike, npr. venska kongestija noge ili razvoj lokalnog hematoma (3 bolesnika). Za napomenuti je da nijedan bolesnik nije imao komplikacije zbog postupaka koji su bili neophodni za uspostavu PiCCO nadzora.

Primarni ishod kod bolesnika bio je razvoj KK-AOB unutar 48 sati nakon CPB, koji je definiran prema pRIFLE kriterijima.

Složenost kirurških postupaka je kategorizirana po dogovorenom bodovnom sustavu, koji se temelji prema klasifikaciji složenosti kardiokirurškoga liječenja prirođenih srčanih grješaka prema riziku (RACHS-1).

Sekundarni ishodi kod bolesnika su bili: a) procjena hemodinamskih (CI/PCCI, GEF, CPI, GEDVI, SVRI i EWLVI) i oksigenacijskih ( $ScVO_2$ ,  $DO_2I$  i  $VO_2I$  i OER) parametara; b) procjena ranih biokemijskih biljega u plazmi (CysC i NGAL) i urinu (NGAL i KIM-1); c) procjena koncentracije troponina i laktata u krvi; d) procjena VIS zbroja i e) procjena razvoja neželjenih komplikacija i ishoda povezanih s razvojem KK-AOB.

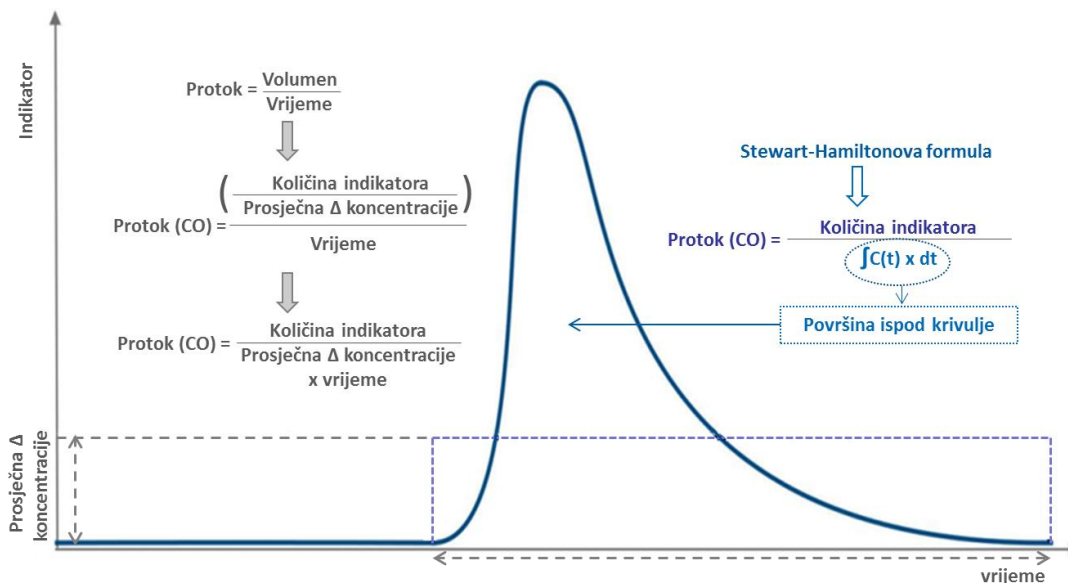
## 4.2. MATERIJALI I METODE

### 4.2.1. Osobitosti metodologije PiCCO sustava

Jedinstvenost metodologije naprednog sustava za hemodinamski nadzor PiCCO se temelji na objedinjenju metode transpulmonarne termodilucije (TPTD) i metode analize oblička pulsa (PCA). U prvom koraku se pomoću TPTD određuje hemodinamski i volumetrijski status bolesnika. Srčani indeks izmjeren pomoću TPTD služi kao kalibracijski čimbenik za PCA metodu u kojoj se CI dalje računa na kontinuiranoj osnovi, tzv. PCCI (57,67,68,257).

#### 4.2.1.1. Osobitosti metode transpulmonalne termodilucije u PiCCO sustavu

Sve dilucijske metode, uključujući i TPTD, temelje se na principu mjerenja vremenske promjene poznate koncentracije indikatora u krvi „nizvodno“ od mjesta njegovog injiciranja u centralnoj veni. Postoje različite dilucijske tehnike koje koriste različite indikatore, kao što su indocijanska boja, brzina ultrazvuka, jonski naboj, litijum klorid i temperatura (256). U slučaju TPTD indikator je termalna energija, tj. niža temperatura injicirane hladne F.O. u odnosu temperaturu tjelesne krvi. Sve je počelo davne 1897. godine, kada je G.N. Stewart anestetiziranim psima i zečevima injicirao boluse NaCl u centralnu vensku cirkulaciju, i uz pomoć električnog pretvarača bilježio koncentraciju razrijeđenog injektata u kontralateralnoj arteriji (263). Kasnija istraživanjima s indocijanin zelenim kao indikatorom omogućila su razumjevanje načina kako se može mjeriti protok krvi, odnosno srčani minutni volumen ili srčani izbačaj (engl. *cardiac output*) (CO). Princip dilucije se objašnjava Stewartovom postulatom koji glasi da je moguće odrediti točni volumen otapala ako u njemu otopimo topivu tvar (indikator) poznate koncentracije, i to na osnovu promjene koncentracije te topive tvari. Ako želimo izmjeriti koliki volumen otapala prođe između točke injiciranja i točke mjerenja indikatora, služimo se analizom površine ispod koncentracijsko-vremenske krivulje (engl. *area under curve*) (AUC), koja odražava promjenu koncentracije indikatora u jedinici vremena. Za izračun srčanog minutnog volumena, koji odgovara površini ispod koncentracijsko-vremenske krivulje, služimo se Stewart-Hamiltonova jednadžbom kako je prikazano na slici 6.



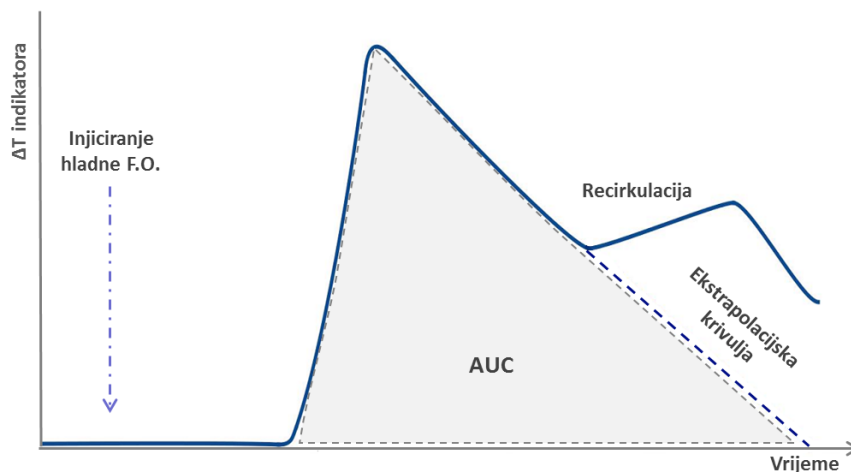
**Slika 6: Vremensko-koncentracijska krivulja indikatora i Stewart-Hamiltonova formula.** Na slici se vidi vremenska ovisnost promjene koncentracije indikatora nakon početnog injiciranja poznate količine indikatora u centralnu venu i mjerenja njegove koncentracije „nizvodno“ u nekoj točki mjerenja. Stewartov princip počiva na činjenici da ako odgovarajuću količinu indikatora poznate koncentracije stavimo u nepoznati volumen otapala, onda je iznos volumena lako odrediti mjerenjem koncentracije indikatora u otopini nakon otapanja. Protok odgovarajuće količine volumena od točke injiciranja (vena) do točke mjerenja (arterija) u nekom vremenu je proporcionalan količini injiciranog indikatora a obrnuto proporcionalan umnošku prosječne promjene koncentracije ( $\Delta$ ) indikatora i vremena koje je bilo potrebno da se to desi. Raščlamba Stewart-Hamiltonova principa prikazana s lijeve strane, a formula za izračun na osnovu površine ispod koncentracijsko-vremenske krivulje (AUC) prikazana je s desne strane. Srčani minutni volumen (CO) je obrnuto proporcionalan površini ispod krivulje (*prilagođeno uz dozvolu Getinge Group Sout East Europe*).

Uvođenje pulmonalne termodilucije (PTD) u odraslih bolesnika je označilo početak termodilucijskih tehnika (264). Ova metoda je zbog svoje invazivnosti i čestih komplikacija vrlo malo zastupljena u djece. Za razliku od toga, TPTD ne zahtijeva ugradnju PAK-a pa se zove „minimalno invazivna“ metoda (256). Osim toga, TPTD ne zahtijeva uvođenje dodatnih arterijskih i venskih katetera, jer se umjesto standardnog centralnog arterijskog katetera (CAK) stavlja specijalni PiCCO arterijski kateter s termistorom, a s vanjske strane postojećeg standardnog CVK se stavlja kućište senzora temperature. Kućište senzora mjeri početnu temperaturu injicirane hladne F.O., a termistor CAK-a (obično u femoralnoj arteriji) mjeri promjenu temperature krvi. Oba katetera ujedno služe za standardni hemodinamski nadzor, uzimanje uzoraka krvi za pretrage i za davanje terapije.

Za realnu procjenu CI pomoću TPTD moraju biti ispunjeni slijedeći uvjeti: a) postojanje stalnog protok krvi; b) ne smije biti velikih gubitaka indikatora između mjesta injiciranja i mjerenja; c) postojanje potpunog miješanja krvi i indikatora; d) indikator smije samo jedan put proći termistor (ne smije biti recirkulacije); i e) mora postojati konstantna temperatura krvi (265).



Ispunjenje prvog uvjeta je teže postići ako postoji jači povrat krvi na srčanim zaliscima. Dulji puta prolaza termalnog indikatora u TPTD može predstavljati problem za ispunjenje drugog uvjeta, zbog precjene vrijednosti CI. Međutim, primjena primjerenog volumena ohlađene F.O. ( $\leq 10^{\circ}\text{C}$ ) osigurava dostatnu varijaciju temperature krvi ( $\geq 0.25^{\circ}\text{C}$ ) te se gubitak indikatora može svesti na  $\leq 3\%$  (266). U studijama vrjednovanja TPTD kod bolesne djece, nisu primjećene znatnije precjene vrijednosti CI (62,64). S druge strane, dulje vrijeme prolaza indikatora dovodi do manjih mjernih odstupanja, koja se inače viđaju kod PTD. To je zbog toga što se CI procjenjuje tijekom više srčanih ciklusa, jer se smanjuju varijacije uvjetovane promjenama respiratornog ciklusa i srčane akcije nakon injiciranja hladne F.O.(267). Trostruka primjena injektata smanjuje koeficijent varijabilnosti za  $<6\%$  (54,267). Na gubitak indikatora, a time i pogreške u mjerenju, može utjecati nekompletno injiciranje predviđene količine F.O. i/ili pogreške u injiciranju. Ispunjenje uvjeta samo jednog prolaza indikatora preko termistora podrazumjeva da ne smije postojati recirkucija indikatora. Recirkulacija indikatora je neizbježna kod svih dilucijskih tehnika. To se rješava pomoću algoritama koji poništava recirkulaciju u izračunu površine ispod dilucijske krivulje. Recirkulacijski otklon (engl. *bias*) se rješava slijedećim injiciranjem indikatora čim dilucijska krivulja padne na bazalnu razinu. Tijekom svake dilucije krivulja se prekida u silaznom dijelu, i na taj način se prekida učinak recirkulacije (56,63,66). Kako bi se izračunala optimalna površina ispod krivulje (AUC), potrebno je ekstrapolirati krivulju od točke prekida do bazalne razine (slika 7).

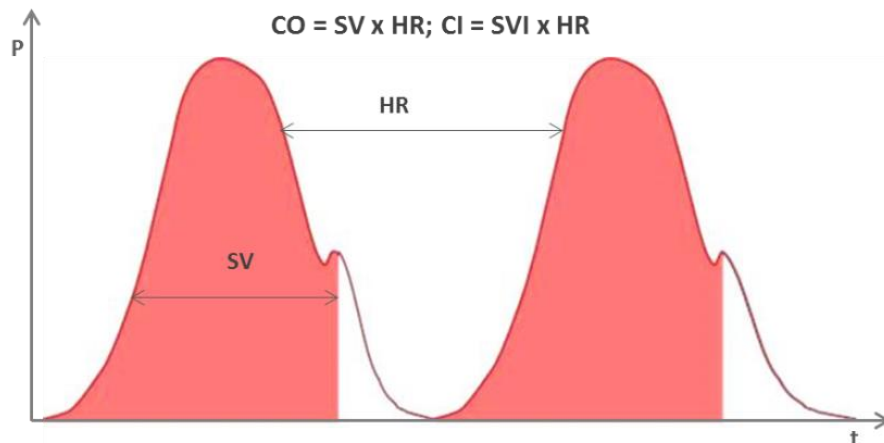


**Slika 7. Recirkulacija indikatora.** Prikazana je površina ispod krivulje indikatorsko-vremenske krivulje (AUC). Specifični algoritam prekida silazni dio krivulje (puna linija) da se spriječi ponavljanje detekcije indikatora, tj. recirkulacija, i posebno ga ekstrapolira (iscrtana linija) do bazalne vrijednosti. U svrhu priječenja otklona pojedinačnih mjerenja, rade se najmanje tri ponavljanja, kako bi se dobila najoptimalnija površina ispod krivulje (*prilagođeno uz dozvolu Getinge Group Sout East Europe*).

Uklanjanje recirkulacije je moguće postići jedino ako su plućna i sistemska cirkulacija serijski povezane. Prisustvo jednog ili više perioperativnih pretoka kod prirodnih srčanih grješaka može značajno kompromitirati izgled i vjerodostojnost dilucijske krivulje. Prisutvo desno-lijevog („dvogrba“ dilucijska krivulja) ili lijevo-desnog pretoka (produljenje vremena nagiba krivulje) dovodi do pogrješaka u izračunu CI i volumetrijskih parametara (GEDVI, EVLWI). Fenomen dvogrbe dilucijske krivulje vidamo i u tzv. fenomenu razmjene signala (eng. *cross-talk*) kada se indikator injicira kroz femoralnu venu koja je na istoj strani kao i femoralna arterija. Smatra se da taj fenomen nastaje zbog anatomske blizine dviju krvnih žila, pa dolazi do prijenosa temperature od femorane vene prema termistoru u femoralnoj arteriji. (261,268-271). U slučaju postojanja hemodinamski značajnog pretoka vrijednosti CI treba promatrati više kao trend, a ne stvarne vrijednosti. Peti uvjet može biti narušen kod bolesnika s hipotermijom (tjelesna temperatura < 33 °C), jer se postiže niža razlika u temperaturi krvi prilikom injiciranja indikatora (272).

#### 4.2.1.2. Osobitosti metode analize oblića pulsa u PiCCO sustavu

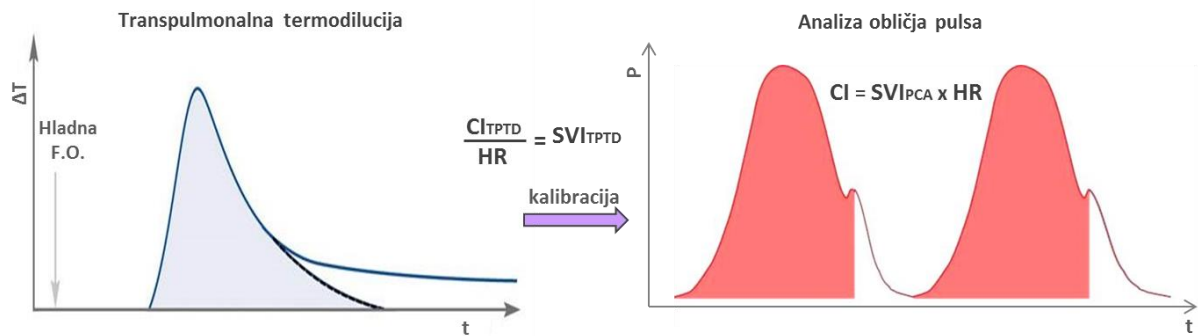
Metoda PCA se temelji na principu da volumen krvi koji izbacila jedna sistola stvara odgovarajući arterijski pulsni val, koji odgovarajući algoritam pretvara u udarni volumen (engl. *stroke volume*) (SV), odnosno indeks udarnog volumena (engl. *stroke volume index*) (SVI). (slika 8).



**Slika 8. Princip metode analize oblića pulsa (PCA) u PiCCO sustavu.** Površina ispod sistoličkog dijela krivulje odgovara udarnom volumenu (SV), odnosno SVI (crveno polje). U konačnici srčani izbačaj (CO) ili indeks (CI) je umnožak SV odnosno SVI i srčane frekvencije (HR). P – tlak; t – vrijeme (*prilagođeno uz dozvolu Getinge Group Sout East Europe*).

Treba izdvojiti nekoliko važnih činjenica kada je u pitanju PCA metoda: a) krivulja arterijskog tlaka je izrazito ovisna o tzv. „Windkessel“ funkciji aorte. Ta funkcija je određena rastezljivošću (engl. *compliance*) same aorte koja se mijenja tijekom vremena svojstveno svakom pojedincu, a isto tako ovisi o promjenama samoga tlaka; b) premda se oblik arterijske krivulje mijenja od aorte prema perifernijim arterijskim ograncima (sistolički tlak raste a dijastolički pada), srednji tlak ostaje isti. Taj učinak je ovisan o statičkim čimbenicima koji su svojstveni svakom bolesniku (npr. dob) i/ili dinamičkim čimbenicima (npr. primjeni vazoaktivnih lijekova); c) oblik krivulje je podložan promjenama kod poremećaja srčanog ritma; d) točnost PCA metode ovisi o optimalnom obliku krivulje arterijskog tlaka, što zahtijeva katetere dobre kvalitete i optimalne sustave pretvorbe signala i kalibracije; e) PCA algoritam je dizajniran za odrasle, što može dovesti do odstupanja u točnom mjerenju CI u djece (256).

Metoda PCA u PiCCO sustavu nema vlastitu bazu podataka ni poseban algoritam za samostalno određivanje SVI i CI. Zbog toga PCA zahtijeva neku drugu, pouzdaniju metodu za početnu kalibraciju, odnosno periodičku rekalkulaciju. Ono što je jedinstveno PiCCO sustavu je da tu kalibracijsku metodu čini TPTD. S obzirom da protok krvi i tlakovi u arterijama (femoralna, ili neka druga veća arterija) ovisе o rastezljivosti same aorte, nju je potrebno najprije odrediti. Kako bi se odredila rastezljivost aorte, potrebno je istovremeno izmjeriti SVI, odnosno CI pomoću TPTD i centralni arterijski tlak, što omogućava arterijski PiCCO katetera. Tako izmjereni SVI, odnosno CI, i arterijski tlak služe za kalibraciju PCA. Zbog promjenjivosti funkcije aortne rastezljivosti, potrebne su kalibracije PCA na regularnoj bazi svakih 8 sati, a po potrebi i češće, ovisno o kliničkom stanju i potrebama bolesnika (68, 256). Kao što prikazuje slika 9, SVI određen pomoću TPTD služi za početnu kalibraciju sistoličkog dijela krivulje, odnosno SVI za PCA, koja nastavlja kontinuirano mjerenje SVI ispod svakog pulsog vala. Umnožak SVI i algoritamski određene srednje srčane frekvencije omogućava kontinuirano mjerenje CI po načelu „udar po udar“ (engl. *beat by beat*). Kontinuirani CI zapravo je PCCI (engl. *pulse contour cardiac index*). Svaka nova termodilucija automatski rekalkulira krivulju oblička pulsa.



**Slika 9. Kalibracija metode analize oblića pulsa pomoću metode transpulmonalne termodilucije.** Udarni volumen dobiven termodilucijom ( $SVI_{TPTD}$ ) služi za određivanje udarnog volumena za PCA metodu ( $SVI_{PCA}$ ), koji ovisi o rastezljivosti aorte.  $SVI_{TPTD}$  se stavlja u odnos s krivuljom ispod sistoličkog dijela arterijske pulsne krivulje, što dalje osigurava kontinuirano mjerenje CI po principu „udar po udar“.  $CI_{TPTD}$  - srčani indeks dobiven transpulmonalnom termodilucijom F.O. – fiziološka otopina; HR – srčana frekvencija; P – tlak; PCA – analiza oblića pulsa; t – vrijeme;  $\Delta T$  – promjena temperature krvi (*prilagođeno uz dozvolu Getinge Group Sout East Europe*).

#### 4.2.2. Mjerenje statičkih hemodinamskih parametara pomoću PiCCO sustava

Mjerenje CO/CI se temelji na mjerenju promjene temperature krvi u arteriji (obično femoralna) nakon injiciranja odgovarajuće količine (ovisno o dobi i težini bolesnika) hladne F.O. ( $\leq 10^{\circ}\text{C}$ ) u centralnu vensku liniju (slika 6 i 7) (54,65,266,273). Promjena temperature se prikazuje kao dilucijska krivulja s odgovarajućom površinom ispod krivulje, tj AUC.(slika 10) (274). Mjerenje CO/CI se temelji na izračunu površine ispod krivulje pomoću prilagođenog Stewart-Hamiltonovog algoritma:

$$CO = ((T_b - T_i) \times V_i \times K) / (\int \Delta T_b \times dt) \text{ (l/min)} \quad CI = CO / BSA \text{ (l/min/m}^2\text{)}$$

gdje je  $T_b$  - temperatura krvi;  $T_i$  - temperatura injektata;  $V_i$  - volumen injektata;  $\int \Delta T_b \times dt$  – površina ispod termodilucijske krivulje; K - korekcijska konstanta (specifična težina i toplina krvi i injektata) (slika 10) (274-276).

Pored izračuna CO/CI, TPTD omogućava mjerenje statičkih specifičnih volumena koji se mogu izračunati umnoškom CO/CI s odgovarajućim odsječkom vremena prolaza indikatora što se vidi iz dilucijske krivulje (slika 10). Vrijeme proteklo od injiciranja termalnog indikatora i točke gdje polovica termalnog indikatora prođe točku detekcije u arterijskom termistoru zove se srednje vrijeme prolaza (engl. *mean transit time*) (MTt).

Umnožak CO/CI i MTt daje kompletni volumen termalnog indikatora između mjesta injiciranja i mjesta detekcije, i naziva se unutarprсни termalni volumen (engl. *intrathoracic thermal volume*) (ITTV) (277):

$$\text{ITTV} = \text{CO} \times \text{MTt} \text{ (ml)}$$

$$\text{ITTVI} = \text{CI} \times \text{MTt} \text{ (ml/m}^2\text{)}$$

ITTV predstavlja zbroj svih zamišljenih komora u kojima dolazi do miješanja indikatora s krvlju u vaskularnim prostorima, odnosno s tekućinom izvan plućnih krvnih žila (slika 10). Dakle, ITTV predstavlja zbroj volumena krvi u sve četiri srčane šupljine na kraju diastole (GEDV), krvi u plućnim krvnim žilama (engl. *pulmonary blood volume*) (PBV) i volumena ekstravaskularne vode u plućima (engl. *extravascular lung water*) (EVLW):

$$\text{ITTV} = \text{GEDV} + \text{PBV} + \text{EVLW} \text{ (ml)}$$

$$\text{ITTVI} = \text{ITTV} / \text{BSA} \text{ (ml/m}^2\text{)}$$

Naime, poznato je da termalni indikator nakon injiciranja ne ostaje samo u u intravaskularnom prostoru nego difundira i u ekstravaskularni prostor koji ispunja odgovarajući volumen tekućine u intersticiju pluća. Taj ekstravaskularni plućni volumen lako je izračunati, ako se uzme u obzir da on skupa s krvi u plućnim krvnim žilama predstavlja najveći udio ITTV.

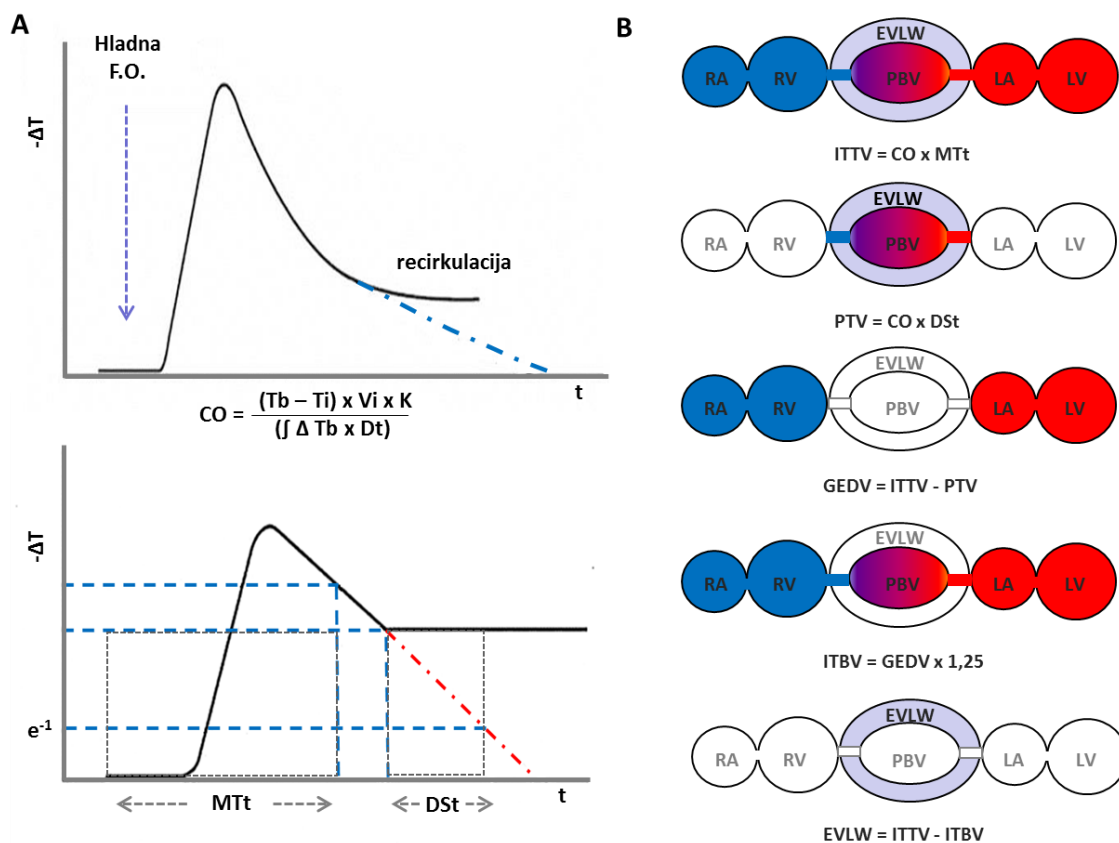
Dakle, ako zamislimo da krv u plućnim krvnim žilama i ekstravaskularni plućni volumen tvore najveću komoru u seriji miješajućih komora u kojima pluta termalni indikator, onda ispada da je ona predominantno odgovorna za vrijeme eksponencijalnog pada dilucijske krivulje (engl. *down slope time*) (DSt) (277,278) (slika 10). Umnožak CO i DSt daje plućni termalni volumen (engl. *pulmonary thermal volume*) (PTV):

$$\text{PTV} = \text{CO} \times \text{DSt} \text{ (ml)}$$

Dakle, PTV se sastoji od termalnog volumena u plućnim krvnim žila (engl. *pulmonary blood volume*) (PBV) i termalnog volumena u ekstravaskularnom plućnom prostoru (EVLW) (slika 10):

$$\text{PTV} = \text{PBV} + \text{EVLW} \text{ (ml)}$$

$$\text{PTVI} = \text{PTV} / \text{BSA} \text{ (ml/m}^2\text{)}$$



**Slika 10. Procjena unutarprsnog volumena pomoću transpulmonarne termodilucijske metode. A** Transpulmonalna termodilucijska krivulja, y-os: linearna (vrh) i logaritamska (dno). Potencijalni fenomen recirkulacije je isključen ekstrapolacijom krivulje (iscrtkana krivulja). Logaritamska ekstrapolacija (krivulja na dnu) dozvoljava definiranje srednjeg vremena prolaza (MTt) i vremena eskponencijalnog nagiba (engl. (DST) termalnog indikatora. Vrijednost CO se dobiva izračunom pomoću Stewart-Hamiltonove jednačbe, gdje je Tb - temperatura krvi; Ti - temperatura injektata; Vi - volumen injektata;  $\int \Delta T_b \times dt$  - površina ispod termodilucijske trivulje; K - korekcijska konstanta (specifična težina i toplina krvi i injektata). **B** Određivanje globalnog volumena na kraju dijastole (GEDV) i ekstravaskularne vode u plućima (EVLW) pomoću TPTD. Vrh: ITTV - unutarprсни termalni volumen, koji uključuje volumen na kraju dijastole (EDV) desne pretklijetke (RA), desne klijetke (RV), lijeve pretklijetke (LA), lijeve klijetke (engl. left ventricle) (LV); volumen krvi u plućnim krvnim žilama (PBV) i ekstravaskularnu vodu u plućima (EVLW). ITTV se izračunava umnoškom CO i MTt indikatora. Plućni termalni volumen (PTV) uključuje PBV i EVLW i izračunava se umnoškom CO i DSt krivulje termalnog indikatora. GEDV se dobije ako se od ITTV oduzme PTV. Zbroj GEDV i PBV daje unutarprсни volumen krvi (ITBV). Omjer GEDV i ITBV je 1:1,25. Razlika između ITTV i ITBV predstavlja ekstravaskularni udio plućnog indikatora, odnosno EVLW (*prilagođeno iz ref. 273*).

Ako se od ITTV oduzme PTV dobije se GEDV (279):

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV} \text{ (ml)}$$

$$\text{GEDVI} = \text{GEDV} / \text{BSA} \text{ (ml/m}^2\text{)}$$

Zbroj volumena krvi u plućnoj cirkulaciji (PBV) i volumenu krvi na kraju dijastole u srcu (GEDV) čini unutarprсни volumen krvi (engl. *intrathoracic blood volume*) (ITBV).

Odnos između GEDV i ITBV je približno konstantan i može se izračunati prema formuli koju koristi i PiCCO sustav (273) (slika 10):

$$\text{ITBV} = \text{GEDV} \times 1,25 \text{ (ml)} \qquad \text{ITBVI} = \text{ITBV} / \text{BSA} \text{ (ml/m}^2\text{)}$$

Izračun ITBV na takav način omogućava i lagani izračun EVLW po formuli (279,280) (slika 10):

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV} \qquad \text{EVLWI} = \text{EVLW} / \text{BW} \text{ (ml/kg)}$$

Premda se vrijednosti CO/CI i GEDV/GEDVI (a time i ITBV/ITBVI) dobiju izračunom iz termodilucijske krivulje, primjećeno je da te varijable nisu nužno matematički povezane, pogotovu nakon davanja volumena ili primjene lijekova s inotropnim učinkom (281,282).

Treba napomenuti da smo uz apsolutne vrijednosti pojedinih varijabli naveli i njihove indeksirane vrijednosti, jer smo upravo njih koristili u našoj studiji. Vrijednosti CO, GEDV i ITBV se indeksiraju tako da se dijele s površinom tijela (engl. *body surface area*) (BSA), a EVLW se indeksira djeljenjem s tjelesnom težinom (engl. *body weight*) (BW). Vrijednosti GEDV, ITBV i EVLW su indeksirane za idealnu odnosno predviđenu (engl. *predicted*) površinu i težinu (PBSA i PBW), kako bi se izbjeglo podcjenjivanje vrijednosti kod adipoznijih bolesnika. Prednost korištenja indeksiranih u odnosu na apsolutne vrijednosti je u tome da se smanji mogućnost statistička pogrešaka prilikom uspoređivanja vrijednosti kod manje djece s vrijednostima kod većih osoba (57).

Pored mjerenja CO/CI i statičkih parametara volumetrijskog predopterećenja, metoda TPTD omogućava i mjerenje statičkih parametara kontraktilnosti srčanog mišića kao jedne od ključnih komponenti CO/CI. Transpulmonalna termodilucija omogućava mjerenje globalne izbačajne frakcije (engl. *global ejection fraction*) (GEF), indeksa srčane snage (engl. *cardiac power index*) (CPI) i indeksa srčane funkcije (engl. *cardiac function index*) (CFI).

Za napomenuti je da PiCCO uređaji korišteni u ovoj studiji ne omogućavaju mjerenje CFI.

GEF se računa kao količnik četverostrukog udarnog volumena i globalnog volumena na kraju dijastole:

$$\text{GEF} = 4 \times \text{SV} / \text{GEDV} \text{ (\%)} \qquad \text{GEF} = 4 \times \text{SVI} / \text{GEDVI} \text{ (\%)}$$

GEF odražava kontraktilnost lijeve i desne klijetke, tj daje teoretski omjer između totalnog udarnog volumena i totalnog volumena krvi na kraju dijastole. GEF, kao parametar globalne kontraktilnosti srčanog mišića, ne može razlikovati smanjenu kontraktilnost između lijeve i desne klijetke. Ovaj parametar ne postoji fiziološki, tako da normalni raspon (25-35%) odstupa od fiziološki normalne izbačajne frakcije lijevog ventrikula koja iznosi 50-70%.

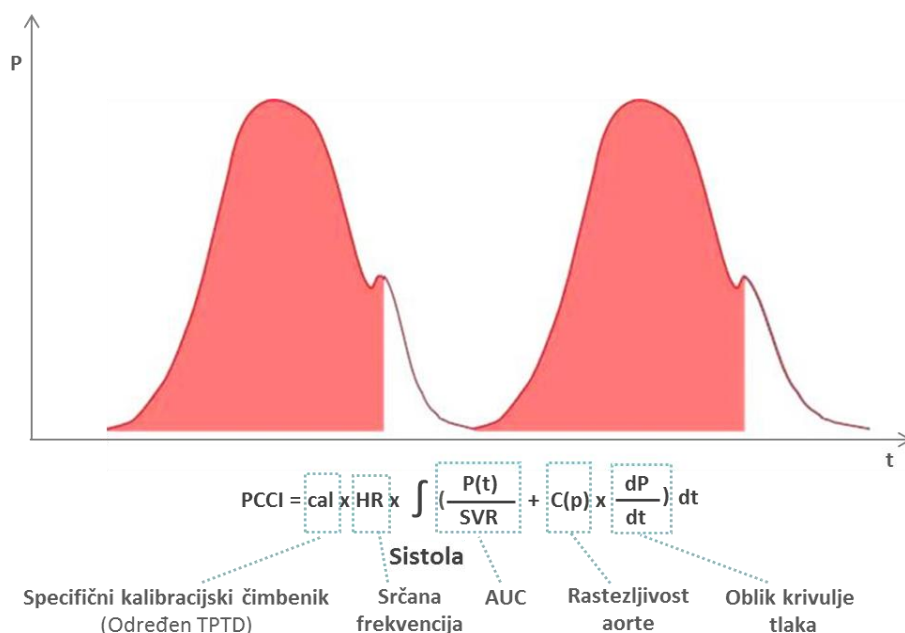
Snaga srčanog izbačaja (CPO) je rezultat umnoška srčanog minutnog volumena i srednjeg arterijskog tlaka (engl. *mean arterial pressure*), koji odražava protok krvi u odnosu na protuaktivni otpor u krvožilnom sustavu:

$$\text{CPO} = \text{MAP} \times \text{CO} \times (0,0022) \text{ (W)} \qquad \text{CPI} = \text{CPO} / \text{BSA} \text{ (W / m}^2\text{)}$$

CPI je prvenstveno pokazatelj kontraktilnih odlika lijeve klijetke srca, i indirektni je pokazatelj njene disfunkcije.

### 4.2.3. Mjerenje dinamičkih hemodinamskih parametara pomoću PiCCO sustava

Kontinuirano mjerenje srčanog izbačaja odnosno indeksa (PCCO/PCCI) u PiCCO sustavu osniva se na modifikaciji Wesselingova algoritma, pomoću formule koju čine površina ispod sistoličkog djela krivulje i čimbenici otpora u aorti (67,68) (slika 11).



**Slika 11. Kontinuirano mjerenje srčanog indeksa (PCCI) metodom analize oblika pulsa – Wesselingov modificirani algoritam.** Za kontinuirani izračun PCCI koristi se kalibracijski faktor (cal), određen mjerenjem CI pomoću TPTD; srčana frekvencija (HR); integrirana vrijednost površine ispod sistoličkog dijela krivulje tlaka (AUC = P(t)/SVR); aortna rastezljivost (C(p)); i oblik krivulje tlaka koji čini količnik promjene tlaka i vremena (dP/dt) (*prilagođeno uz dozvolu Getinge Group Sout East Europe*).

Pored kontinuiranog mjerenja srčanog ideksa, PiCCO uređaj može mjeriti i slijedeće dinamičke parametre: a) punjenost cirkulacije na osnovu procjene indeksa promjenjivosti udarnog



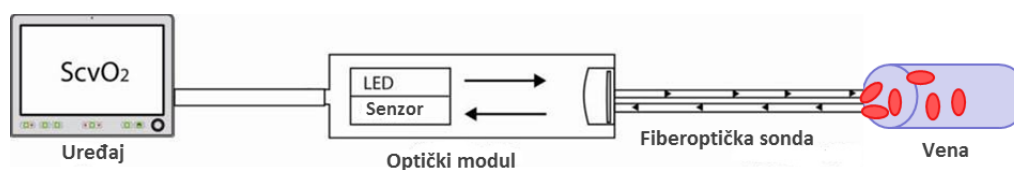
volumena (engl. *stroke volume variation index*) (SVVI) i indeksa promjenjivosti pulsog tlaka (engl. *pulse pressure variation*) (PPVI); b) kontraktilnost LV ili dPmax; i c) indeks sistemskog vaskularnog otpora (engl. *systemic vascular resistance indeks*) (SVRI), kao mjerilo srčanog zaopterećenja. Sistemski vaskularni otpor se načelno računa po formuli:

$$SVR = (MAP - CVP) \times 79,92 / CO \text{ (dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}) \quad SVRI = SVR \times BSA$$

$$\text{(dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2)$$

#### 4.2.4. Mjerenje oksigenacijskih parametara pomoću PiCCO sustava

Zahvaljujući posebnom modulu za kontinuiranu vensku oksimetriju (CeVOX) i fiberoptičkoj sondi, PiCCO sustav može kontinuirano mjeriti zasićenje centralne venske krvi s kisikom (ScvO<sub>2</sub>) te izračunavati indeks dostave kisika (DO<sub>2</sub>I) i indeks potrošnje kisika (VO<sub>2</sub>I). Slika 12 opisuje princip spektrofotometrije.



**Slika 12. Princip spektrofotometrije.** Spektrofotometrija koristi svjetleće diode (engl. *light emitting diodes*) (LED) koje proizvode svjetlost različitih valnih duljina u crvenom i infracrvenom spektru. Svjetlost se prenosi u krv kroz fiberoptičku sondu, odbija se od crvenih krvnih stanica i prenosi natrag kroz odvojeni fiberoptički vod na optički modul. Valne duljine su odabrane na način da su apsorpcijske karakteristike hemoglobina i oksihemoglobina različite. Iz omjera ukupnog hemoglobina i oksihemoglobina može se odrediti zasićenje centralne venske krvi s kisikom (ScvO<sub>2</sub>).

O važnosti oksigenacijskih parametara i formulama za njihov izračun bilo je više govora u poglavlju 1.1.3.2.1.

#### 4.2.5. Postupnik prije uspostave PiCCO nadzora

Svi ispitanici su bili podvrgnuti općoj anesteziji. U premedikaciji su korišteni morfin i fenobarbiton, a za opću anesteziju su korišteni midazolam, sufentanil, rokuronij i sevofluran. Doze lijekova za premedikaciju i anesteziju prilagođene su tjelesnoj težini i osobitostima ispitanika. Nakon

uvoda u anesteziju svi ispitanici su endotrahealno intubirani, strojno ventilirani, te respiracijski i hemodinamski nadzirani pomoću anesteziološkog uređaja (Datex – Ohmeda S/5 Avance, Datex-Ohmeda Inc. Madison, Wisconsin, SAD).

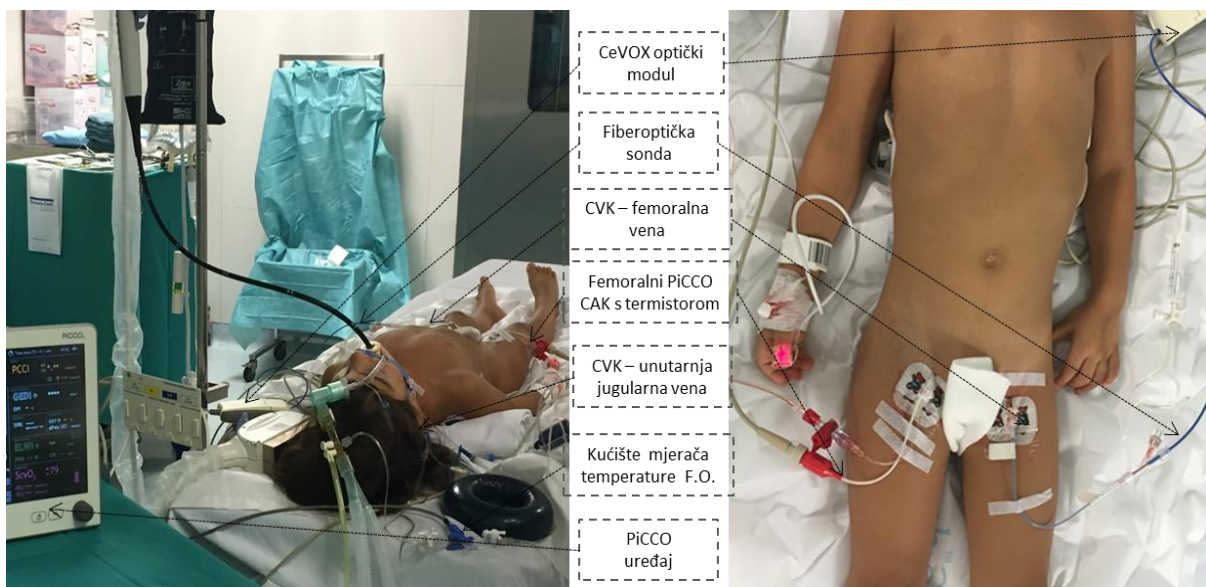
Svi bolesnici su nadzirani standardnim nadzorom (monitoring) i naprednim sustavom za hemodinamski nadzor PiCCO (Pulsion Medical Systems, München, Republika Njemačka) Standardni nadzor je opće-prihvaćeni i regulativom predviđeni nadzor u kardijalnoj kirurgiji koji podrazumijeva: a) kontinuirano praćenje EKG-a i hemodinamskih parametara pomoću arterijskog katetera (umjesto standardnog CAK-a stavljen je specijalni PiCCO kateter s termistorom) i centralnog venskog katetera (CVK); b) kontinuirano nadziranje kapnograma i zasićenosti krvi s kisikom (SO<sub>2</sub>) pomoću pulsnog oksimetra te drugih parametara ventilacije dobivenih putem aparata za strojnu ventilaciju; c) praćenje tjelesne temperature i d) prema mogućnosti i ultrazvučno praćenje rada srca sondom postavljenom u jednjak (transezofagijski ultrazvuk).

Kod svih bolesnika je postavljen urinski kateter sa setom za mjerenje satne diureze, koji je ujedno služio za uzimanje uzoraka urina za potrebe mjerenja ranih biokemijskih biljega. Satna diureza (ml/kg/h) je procjenjena od trenutka postavljanja urinskog katetera prije operacije pa do završetka CPB (označeno kao vrijeme 0), a zatim 8, 16 i 24 sata (označeno kao vrijeme 1, 2 i 3) po završetku CPB, kako je predviđeno po pRIFLE kriterijima.

Kod svih ispitanika je je postavljen PiCCO arterijski kateter, promjera od 3 do 4 Fr, duljine 7 do 16 cm (PV2013L07/PV2014L16; Pulsion Medical Systems, München, Republika Njemačka) te po jedan dvo/tro-lumenski centralni venski kateter, promjera od 4 do 7,5-Fr, duljine 8 do 20 cm (Arrow International, Republika Irska) u unutarnju jugularnu ili potključnu venu. Veličina katetera je bila prilagođena dobi i težini bolesnika. PiCCO arterijski kateter je istovremeno služio za standardni i napredni hemodinamski nadzor te za uzimanje uzoraka krvi za predviđene pretrage i mjerenja. Standardni CVK je služio za davanje terapije, mjerenje CVP-a, uzimanje uzoraka krvi za predviđene pretrage i mjerenja. Vanjski dio distalnog kraka CVK je služio za montiranje kućišta mjerača temperature (PV4046 Pulsion Medical Systems, München, Republika Njemačka), koji je služio za mjerenje ulazne temperature hladne F.O..

Od ukupno 100 bolesnika u studiji, kod njih osamdeset i jednog (kod kojih je to bilo tehnički moguće, te ako nije bilo kontraindikacija ili komplikacija) postavljen je u femoralnu venu (na suprotnoj strani od mjesta postavljanja femoralnog CAK-a) još jedan dodatni jedno-lumenski CVK promjera 4 do 5,5 Fr, i duljine 15 do 25 cm (Laboratoires Pharmaceutiques Vygon, Ecouen, Francuska). Na njega se montirao poseban izvanjski nastavak duljine 15-25 cm (Laboratoires Pharmaceutiques Vygon, Ecouen, Francuska). Kroz taj kateter, koji je uveden u donju šuplju venu, što bliže srcu, postavljena je specijalna fiberopetička sonda promjera 2 Fr i duljine 38 do 48 cm (CeVOX-Probe PV202235-PV202248, Pulsion Medical Systems, München, Republika Njemačka), koja je bila

spojena na CeVOX modul (Pulsion Medical Systems, München, Republika Njemačka). Fiberoptička sonda i CeVOX modul su služili za kontinuiranu vensku oksimetriju, tj za kontinuirano mjerenje ScvO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I (slika 13). Veličina CVK-a i duljina optičke sonde birana je prema veličini i dobi ispitanika. Pravilno odabrana i postavljena sonda morala je svojim vrhom proći 1,5-2 cm kroz vrh CVK-a, i biti u kontaktu s krvnom strujom. Kod dva bolesnika (u dobi od 17 i 18 god) nije bilo potrebe za dodatnim CVK, jer je fiberoptička sonda bila postavljena kroz distalni krak troluminalnog CVK u jugularnoj veni (7,5 Fr, 20 cm, Arrow International, Irska).



**Slika 13 Bolesnica u operacijskoj dvorani prije početka operacije.** Kod bolesnice koja je intubirana i u općoj anesteziji, postavljen je PiCCO arterijski kateter s termistorom u desnu femoralnu venu, trolumenski centralni venski kateter (CVK) s kućištem mjerača temperature za hladnu F.O. te jednolumenski dvodjelni CVK u femoralnu venu na suprotnoj nozi. Kroz njega je uvedena fiberoptička sonda, koja je spojena na CeVOX optički modul za mjerenje kontinuirane saturacije centralne venske krvi (ScvO<sub>2</sub>). Prije unosa podataka i potpune kalibracije vidi se da sonda funkcionira i već pokazuje ScvO<sub>2</sub> na PiCCO uređaju. Prije montiranja sonde na proksimalni dio CVK montiran je „Y“ nastavak za intermitentno propiranje katetera prema uputi proizvođača.

Izvantjelesni krvotok se provodio pomoću nepulsatilne roler pumpe tipa Stöckert SIII (Stöckert, München, Republika Njemačka), i uz upotrebu integriranog membranskog oksigenatora Medtronic Affinity Pixie (Medtronic, Minneapolis, MN, SAD), ili Dideco D-901 i D-902 Lilliput (Sorin Group, Arvada, CO, SAD). Sustav je bio ispunjen krvnim punjenjem („primingom“ - 1 doza koncentrata eritrocita), albuminima (100 ml), bikarbonatima i 2 ml/kg 20% manitola. Sustavna heparinizacija provedena je s heparinom 400 i.j./kg i.v., a nakon završetka izvantjelesnog krvotoka konvertirala se protaminom. Nakon postavljanja aortalne kanile i dvije venske kanile uspostavio se izvantjelesni krvotok uz protok od 2,6-2,8 l/min/m<sup>2</sup> u normotermiji te 2.0 l/min/m<sup>2</sup> u hipotermiji do 28 °C, uz održavanje hematokrita iznad 22%, srednjeg arterijskog tlaka višeg od 60 mmHg i parcijalnog

tlaka CO<sub>2</sub> između 4.5 i 6 kPA, primjenjujući alfa-stat tehniku. Za vrijeme ishemije srca (postavljene aortalne stezaljke) korištena je kristaloidna kardioplegija Custodiol HTK (Essential Pharmaceuticals LLC, Durham, NC, SAD).

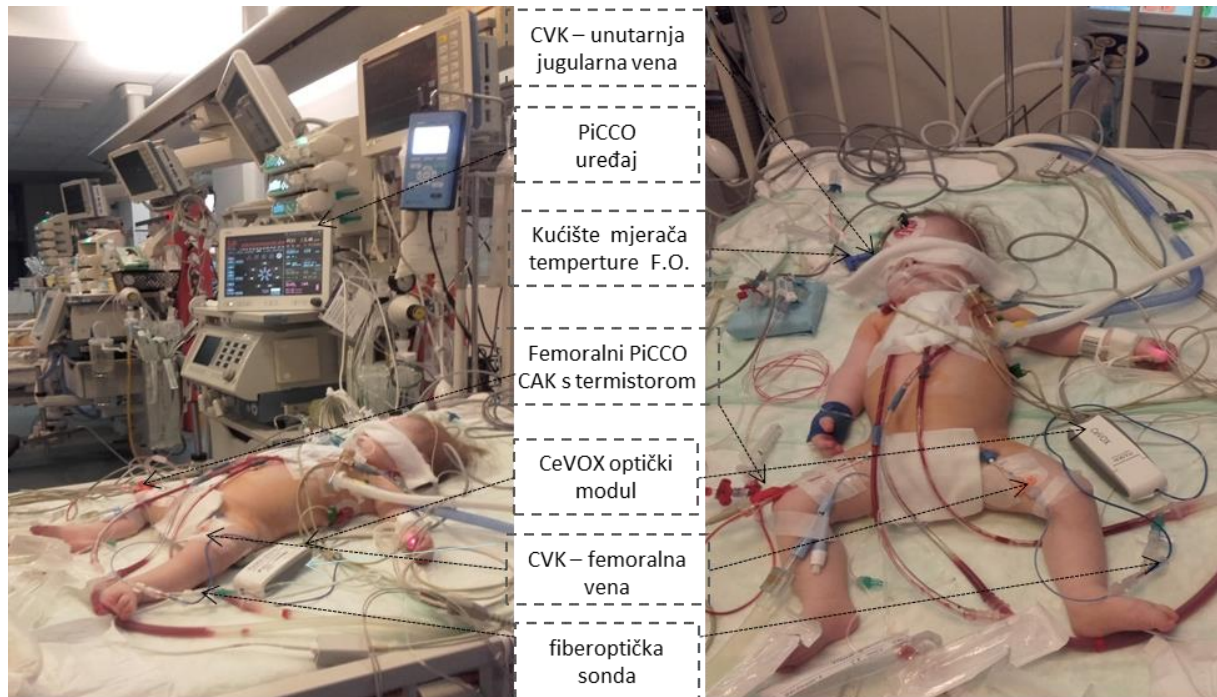
#### **4.2.6. Postupnik nakon uspostave PiCCO nadzora**

Sva potrebna mjerenja hemodinamskih i oksigenacijskih parametara pomoću naprednog hemodinamskog sustava PiCCO provedena su prema unaprijed donesenom planu, i u skladu s preporukama proizvođača. Prije početka mjerenja, u PiCCO uređaj je za svakog bolesnika bilo potrebno unijeti podatke o dobi tjelesnoj težini i visini. Na osnovu tih podataka uređaj automatski određuje predviđenu tjelesnu površinu, koja je neophodna za mjerenje indeksiranih vrijednosti hemodinamskih i oksigenacijskih parametara.

Kao termalni indikator za TPTD korištena je hladna F.O. ( $\leq 10^{\circ}\text{C}$ ) u volumenima 5, 10 ili 15 ml, ovisno o dobi i težini bolesnika te ovisno o prethodnim vrijednostima EVLWI-a. Za svako planirano mjerenje CI i drugih hemodinamskih parametara F.O. je injicirana 3 puta s razmakom od jedne minute, a po potrebi i više puta ako su odstupanja među dobivenim vrijednostima potrebnim za izračun srednje vrijednosti CI bila  $>15\%$ . Predviđena mjerenja hemodinamskih i oksigenacijskih parametara izvršena su pet puta u predviđenim vremenskim točkama. Početna mjerenja su napravljena neposredno prije početka CPB u anestetiziranih i intubiranih bolesnika u operacijskoj dvorani (slika 13). Nakon toga mjerenja su napravljena 2, 6, 12 i 24 sata po završetku CPB. Svako mjerenja CI i statičkih parametara (GEDVI, GEF, CPI, EWLWI) pomoću TPTD metode je ujedno služilo za kalibraciju PCA metode, koja je osiguravala mjerenje PCCI i dinamičkih parametara (SVV, SVI, dPmax i SVRI). Prije svake nove kalibracije bilo je potrebno unijeti trenutne vrijednosti CVP-a. Dinamički parametri su bili zabilježeni unutar 15 minuta nakon završetka postupka svake kalibracije i očitavanja statičkih parametara. Za potrebe studije svaka kalibracija je izvedena prema gore navedenom vremenskom planu, međutim ako je stanje bolesnika to zahtijevalo, kalibracija je rađena i češće. Međutim, ti naknadni podaci nisu obrađivani za potrebe ovog istraživanja. Mjerenja oksigenacijskih parametara (ScvO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I) preko PiCCO uređaja zahtijeva unos trenutnih vrijednosti Hgb, SvcO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub>. Kako bi se osiguralo što preciznije mjerenje, bilo je potrebno ažuriranje vrijednosti Hgb, SvcO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub> prije te 2, 6, 12 i 24 sati nakon CPB. Za potrebe određivanja vrijednosti Hgb, SvcO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub> nije bilo potrebe za dodatnim vađenjem krvi kod bolesnika, jer su one sastavni dio rutinskih pretraga, kod kardiokirurških bolesnika. Uzorci krvi su vađeni u plastične kapilarne cjevčice i analizirani na laboratorijskom analizatoru (GEM<sup>®</sup>Premier3500, Instrumentation Laboratory Co., Lexington, SAD).

Sva mjerenja hemodinamskih i oksigenacijskih parametara su rađena na dva ista PiCCO uređaja (PiCCO<sub>2</sub>, Software D3.0.0.12, Pulsion Medical Systems, München, Republika Njemačka).

Prvo i drugo mjerenje (prije CPB i 2 sata nakon CPB) kod svih bolesnika napravljena su na uređaju u operacijskoj dvorani (slika 13), a sva preostala mjerenja na drugom istovjetnom uređaju na Odjelu za pedijatrijsku intenzivnu skrb (slika 14)



**Slika 14.** Dojenče u PICU nakon operacije uz kompletni nadzor hemodinamskih i oksigenacijskih parametara pomoću PiCCO sustava.

Na kraju možemo zaključiti da su tijekom i poslije operacije (izuzevši vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka) kod svih bolesnika praćeni slijedeći hemodinamski i oksigenacijski parametri: CI/PCCI, SVI, HR, GEF, CPI, EVLWI, SVRI, SVV, MAP, CVP, SaO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I. Za potrebe studijske obrade izdvojeni su podaci koji zabilježeni neposredno prije početka CPB te u vremenskim točkama 2, 6, 12 i 24 sata nakon završetka CPB. Rezultati su pohranjeni na vanjski memorijski USB uređaj, a zatim unošeni u računalnu bazu podataka za kasniju statističku obradu.

Kod 19 bolesnika kod kojih nije bilo moguće mjerenje kontinuirane venske oksimetrije vrijednosti DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I izračunate su prema formulama kako je navedeno u potpoglavlju 1.1.3.2.1. u uvodu.

Vrijednosti OER-a kod svih bolesnika izračunate su prema formuli kako je navedeno u potpoglavlju 1.1.3.2.1. u uvodu.

Kod svih bolesnika izračunat je vazokativno/inotropni zbroj (VIS) tijekom operacije (vrijeme 0) te 8, 16 i 24 sata nakon operacije (vremena 1, 2 i 3). Inotropni zbroj (IS) je izračunat prema formuli G Wernowsky i sur. :

$$IS = \text{dopamin } (\mu/\text{kg}/\text{min}) + \text{dobutamin dose } (\mu/\text{kg}/\text{min}) + 100 \times \text{adrenalin } (\mu/\text{kg}/\text{min}) \quad (285)$$

Za izračun VIS-a prilagođena je formula M.G. Gaies i sur.:

$$VIS = IS + 10 \times \text{milrinon } (\mu/\text{kg}/\text{min}) + 100 \times \text{noradrenalin } (\mu/\text{kg}/\text{min}) \quad (286)$$

#### **4.2.7. Normalne vrijednosti za hemodinamske i oksigenacijske parametre u djece dobivene mjerenjem pomoću PiCCO sustava**

Normalne vrijednosti za hemodinamske i oksigenacijske parametre u zdrave djece, koje su dobivene mjerenjem pomoću PiCCO sustava, još uvijek nisu poznate, jer primjena te tehnologije kod zdrave djece etički nije prihvatljiva. Zbog toga se u literaturi navode različiti rasponi tih vrijednosti koje su ili prenesene vrijednosti za odrasle, ili su proizašle iz manjih prospektivnih studija u koje su mahom bila uključena kritično bolesna djeca različite patologije i dobi (57, 185-190,267,283).

U tablici 12 su prikazane normalne vrijednosti navedene od proizvođača PiCCO tehnologije (Pulsion Medical Systems, München, Republika Njemačka) te rezultati nekih studija koje navode „približno“ normalne vrijednosti za CI, GEDVI i EVLWI u djece koja su liječena u PICU, ili se radi o bolesnoj djeci s normalnom srčanom i plućnom funkcijom (189,190,266,283).



**Tablica 12.** Okvirno normalni rasponi hemodinamskih i oksigenacijskih parametara u djece i odraslih

	Rasponi normalnih vrijednosti za djecu i odrasle (prema pojedinim autorima)			
Hemodinamski i oksigenacijski parametri	Normalne vr. (proizvođač) *	Feldmann-Kozlik (ref. 283) Proulx (ref. 266)	Nusmeier (ref. 189)	Grindheim (ref. 190)
CI/PCCI ml/min/m <sup>2</sup>	3,0-5,0	3,5-5,5 <sup>(a,b)</sup>	4,6 [4,4-5,0] (2,5-6,6) <sup>(c)</sup> /NN	3,8 [2,6-6,6] (2,9-6,3) <sup>(d)</sup> /NN
SVRI (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	1200-2400	1200-2400 <sup>(a,b)</sup>	NN	NN
GEDVI ml/ m <sup>2</sup>	680-800	680-800 <sup>(a)</sup> 400-600 <sup>(b)</sup>	490 [434-521] (305-701) <sup>(c)</sup>	366 [269-685] (283-592) <sup>(d)</sup>
ITBVI ml/ m <sup>2</sup>	850-1000	850-1000 <sup>(a)</sup> 500-750 <sup>(b)</sup>	NN	NN
EVLWI ml/kg	3-7	<8 <sup>(a)</sup>	10 [9-12] (6-26) <sup>(b)</sup>	12 [7-31] (7-27) <sup>(d)</sup>
GEF %	25-35	25-35 <sup>(a)</sup>	NN	NN
CPI W/m <sup>2</sup>	0,5-0,7	0,5-0,7 <sup>(a)</sup>	NN	NN
SVI ml/ m <sup>2</sup>	30±10	30±10 <sup>(a)</sup>	NN	NN
ScvO <sub>2</sub> %	70-80	NN	NN	NN
DO <sub>2</sub> I ml/min/m <sup>2</sup>	400-650	NN	NN	NN
VO <sub>2</sub> I ml/min/m <sup>2</sup>	90-100	NN	NN	NN

**Legenda:** U drugom stupcu \* proizvođač (Pulsion Medical Systems, München, Republika Njemačka) navodi da navedeni rasponi nisu preporučene normale za specifične bolesnike, nego su samo okvirne vrijednosti. U trećem stupcu su vrijednosti za bolesnike liječene jedinici za pedijatrijsku intenzivnu skrb (PICU); <sup>a</sup> – normale za odrasle; <sup>b</sup> - normale za djecu. U četvrtom stupcu su navedene „približno“ normalne vrijednosti kod 55 pedijatrijskih bolesnika liječenih u PICU zbog različite patologije, a nakon hemodinamske i respiratorne stabilizacije; <sup>c</sup> – (medijan [95% CI]) (5.-95.perc.) U petom stupcu su normalne vrijednosti kod 31 neurokirurškog bolesnik bez kardijalne i plućne disfunkcije; <sup>d</sup> - (median [IQR]) (5.-95.perc.); CI – interval pouzdanosti; IQR – interkvartilni raspon; NN – nije navedeno.

#### 4.2.8. Uzorkovanje krvi i urina za biokemijske pretrage

Za određivanje ranih biokemijskih biljega u plazmi bilo je potrebno uzeti 2-4 ml (ovisno o dobi bolesnika) krvi iz postojećeg CVK, i uzorke pohraniti u epruvete (Vacuette) s litij-heparinom. Za određivanje RBB u urinu uzimani su svježi uzorci urina (5-10 ml) iz postojećeg urinskog katetera te su pohranjeni u sterilne plastične epruvete. Za potrebe ove studije uzorci su uzimani neposredno prije CPB, a zatim 2, 6, 12 i 24 sata nakon CPB. Svi uzorci su dostavljeni u biokemijski laboratorij unutar 20-tak minuta nakon uzimanja. Uzorci krvi i urina odmah su po prispeću u laboratorij centrifugirani na 3500 okretaja/min (centrifuga Heraeus Megafuge 1.0, Thermo, DJB, Labcare, UK). Supernatanti krvi (plazma) i urina su zatim pohranjeni na -80°C do analize. Uzorci koji su uzeti prije CPB označeni su kao početne, odnosno bazalne vrijednosti. Hemolizirani uzorci plazme zamjenjeni su s novim uzorcima u što kraćem roku nakon dojave iz laboratorija.

Uzorci krvi za bazalne vrijednosti SKr (vrijeme 0) uzimani su neposredno prije planirane operacije, u sklopu rutinskih preoperativnih biokemijskih pretraga. Kontrolni uzorci krvi za SKr

uzimani su 12, 24 i 48 sati nakon CPB (vrijeme 1, 2 i 3), također u sklopu drugih pretraga. Kreatinini su odmah određivani i nije bilo potrebe za čuvanjem uzoraka seruma.

Primarni ishod u ovoj studiji bio je procjena razvoja AOB na osnovu pRIFLE kriterija (87). Za definiranje pRIFLE kriterija bilo je potrebno izračunati klirens kreatinin (eCCI) i odrediti satnu diurezu. Za izračun eCCI korištena je standardna formula po Schwartzu (87,284). Glavni kriterij za definiranje AOB je bilo smanjenje  $eCCI \leq 25\%$  u odnosu na početnu ili bazalnu vrijednost unutar 48 sati nakon operacije. Kriterij diureze je uzet s rezervom kao manje pouzdan, jer je većina bolesnika dobivala diuretike.

Uzorci krvi za određivanje,  $PO_2$  i  $SO_2$ , i Hgb u arterijskoj i venskoj krvi, koji su kako je gore navedeno bili potrebni za rutinske pretrage i ažuriranje mjerenja hemodinamskih i oksigenacijskih parametara, vađeni su iz postojećih centralnih katetera u litij-heparinske plastične kapilarne cjevčice (170  $\mu$ l, 2,0x100 mm, IL- Instrumentation Laboratory SPA, Bedford, SAD). Uzorci su uzimani neposredno prije CPB te 2, 6, 12 i 24 sata nakon CPB.

#### 4.2.8.1. Postupak određivanja kreatinina u serumu

Kreatinin u serumu (SKr) je mjereno enzimskom metodom, sljedivom prema izotopnoj dilucijskoj masenoj spektroskopiji (engl. *isotope dilution mass spectroscopy*) (IDMS) (Roche Diagnostics, Mannheim, Republika Njemačka). Referentne vrijednosti za serumski kreatinin po spolu i dobi prikazane su u tablici 13.

**Tablica 13.** Referentne vrijednosti kreatinina u serumu (SKr) za dob

Skupine	Dob	Normalne za SKr ( $\mu$ mol/l)
Novorođenčad	0-14 dana	27-81
Muški, ženske	1mj.-<1 god.	14-34
Muški, ženske	1-3 god.	15-31
Muški, ženske	3-5 god.	23-37
Muški, ženske	5-7 god.	25-42
Muški, ženske	7-9 god.	30-48
Muški, ženske	9-11 god.	28-57
Muški, ženske	11-13 god.	37-63
Muški, ženske	13-15 god.	40-72
Muški	18-74 god.	60-104
Ženske	18-74 god.	49-90



#### **4.2.8.2. Postupak određivanja NGAL u urinu i plazmi**

Koncentracija NGAL u plazmi i urinu mjerena je pomoću imunoturbidimetrijskog testa (NGAL Test™ Reagent Kit – TNT 2015-09-RUO, BioPorto Diagnostics, Gentofte, Danska) na uređaju Cobas c501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Republika Njemačka), prema originalnim uputama proizvođača. Vrijednosti NGAL su izražene u ng/ml. Za početne, odnosno bazalne vrijednosti NGAL u plazmi i urinu uzete su vrijednosti izmjerene neposredno prije CPB, kako nalaže uobičajena praksa u sličnim studijama.

#### **4.2.8.3. Postupak određivanja cistatina C u plazmi**

Koncentracija CysC u plazmi je mjerena pomoću imunoturbidimetrijskog testa (Tyna-quant Cystatin C Gen.2, ACN 1809, Roche Diagnostics, Mannheim, Republika Njemačka) na uređaju Cobas c501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka), prema originalnim uputama proizvođača. Vrijednosti CysC su izražene u mg/l. Za početne, odnosno normalne vrijednosti CysC u plazmi uzete su vrijednosti izmjerene neposredno prije operativnog zahvata, kako nalaže uobičajena praksa u sličnim studijama.

#### **4.2.8.4. Postupak određivanja KIM-1 u urinu**

Koncentracija KIM-1 u urinu je mjerena pomoću enzim-imunokemijskog testa (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) (ELISA) (Human KIM-1 ELISA, L-650-05, Package insert 09/14, BioAssay Works, SAD), na uređaju Cobas c501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Republika Njemačka), prema originalnim uputama proizvođača. Vrijednosti KIM-1 su izražene u ng/ml. Za početne, odnosno normalne vrijednosti KIM-1 u urinu uzete su koncentracije dobivene neposredno prije operacije, kako nalaže uobičajena praksa u sličnim studijama.

#### **4.2.8.5. Postupak određivanja parcijalnog tlaka i zasićenosti kisika u arterijskoj i venskoj krvi**

Vrijednosti PO<sub>2</sub> i SO<sub>2</sub> u arterijskoj i venskoj krvi određene su na analizatoru GEM<sup>®</sup>Premier3500 (Instrumentation Laboratory Co., Lesington, SAD). Vrijednosti PO<sub>2</sub> su mjerene direktnom amperometrijom, a vrijednosti SO<sub>2</sub> su izračunate prema formuli:

$$SO_2 = 100 \times [O_2Hgb / (O_2Hgb + HHgb)]$$

,gdje O<sub>2</sub>Hgb označava oksihemoglobin, a HHgb deoksihemoglobin. Normalne vrijednosti za PaO<sub>2</sub> su 11,0-14,4 kPa, a za SaO<sub>2</sub> su 95-98%.

#### **4.2.8.6. Postupak određivanja laktata u arterijskoj krvi**

Koncentracija laktata u arterijskoj krvi je mjerena amperometrijskom metodom s laktat-oksidadom, na analizatoru GEM<sup>®</sup>Premier3500 (Instrumentation Laboratory Co., Lesington, SAD). Normalne vrijednosti laktata u arterijskoj krvi su 0,63-2,4 mmol/l.

#### **4.2.8.7. Postupak određivanja troponina T u krvi**

Koncentracija troponina T u krvi (visoko-osjetljivi troponin T; hsTnT ) je mjerena metodom elektrokemiluminiscencije (engl. *electrochemiluminescence immunoassay*, ECLIA) (Roche Diagnostics, Mannheim, Republika Njemačka), na analizatoru Cobas e601 (Roche Diagnostics, Mannheim, Republika Njemačka). Normalne vrijednosti troponina T su < 14 mmol/l.

#### 4.2.9. Statističke metode

Opisna statistika je prikazana kroz odgovarajuće udjele i apsolutne frekvencije za kategorijske varijable, dok su se kontinuirane vrijednosti prikazale kroz pripadajuće medijane i interkvartilne raspone. Podaci su prikazani tablično i grafički. Razlike u kategorijskim vrijednostima analizirane su Fisherovim egzaktnim testom, dok su razlike u pojedinim vremenima mjerenja analizirane Mann-Whitney U testom. Značajnost dinamike pojedinih vrijednosti tijekom vremenskog razdoblja analizirana je Friedmanovim testom za svaku ispitivanu skupinu. Pojedine značajne razlike su prikazane Box i Whiskerovim plotovima (standardni prikaz: najmanja vrijednost, 25. centila, medijan, 75. centila, najveća vrijednost). *Outlieri* (vanjske vrijednosti na Box i Whiskerovim plotovima) su definirani kao vrijednosti koje odstupaju najmanje 1,5 interkvartilnog raspona od medijana te su označeni kružićem, dok su vrijednosti veće od 3 interkvartilna raspona označene zvjezdicom.

Načinjena je ROC analiza pojedinih hemodinamskih parametara (CI, CPI, GEF, GEDVI, SVRI i EVLWI), oksigenacijskih parametara (ScVO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I, VO<sub>2</sub>I i OER) i pojedinih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) u odnosu na predviđanje razvoja KK-AOB za svako promatrano vrijeme mjerenja te su određene granične vrijednosti za svaki promatrani parametar.

Multivarijantna logistička regresija je korištena u procjeni razvoja KK-AOB pomoću međusobne kombinacije ranih biokemijskih biljega i kombinacije istih biljega sa hemodinamskim i oksigenacijskim parametrima za svako promatrano vrijeme mjerenja.

Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije „Rho“ između pojedinih hemodinamskih, oksigenacijskih parametara te ranih biokemijskih biljega. Apsolutne vrijednosti koeficijenata korelacije veće od 0,600 smatrane su jakom korelacijom, od 0,300 do 0,599 srednje jakom, dok su vrijednosti manje od 0,300 smatrane slabom korelacijom (bilo da je ona pozitivna ili negativna).

U analizi je korištena programska podrška IBM SPSS Statistics verzija 25.0 ([www.spss.com](http://www.spss.com)), a sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Opći demografski i klinički podaci ispitanika

Od 121 bolesnika koji su inicijalno bili uključeni u studiju, 100 ih je ispunilo sve kriterije za analizu. Statističkom analizom i prethodnom pilot analizom dobivenih rezultata utvrđeno je da broj preostalih ispitanika zadovoljava potrebe ove studije.

U tablici 14 prikazani su dob i antropometrijski podaci ispitanika.

**Tablica 14.** Raspodjela ispitanika po dobi, tjelesnoj težini, visini i površina tijela

	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
						25.	Medijan	75.
Dob (godine)	100	4,40	4,73	0,30	18,00	0,70	2,50	6,50
TT (kg)	100	18,66	16,44	5,00	76,00	7,55	12,00	20,00
TV (cm)	100	98,95	34,08	55,00	182,00	69,25	94,00	120,00
BSA (m <sup>2</sup> )	100	0,70	0,41	0,28	1,85	0,39	0,57	0,85

**Legenda:** BSA – površina tijela; N – broj ispitanika, Min – najniža vrijednost, Max – najviša vrijednost; SD – standardno odstupanje; TT – tjelesna težina; TV – tjelesna visina.

Što se tiče raspodjele bolesnika po dobnim skupinama, prevladavala su djeca predškolske dobi, tj. dobi od mjesec dana do navršene 6. godine života (ukupno 74 bolesnika ili 74, 0%) (tablica 15).

**Tablica 15.** Raspodjela bolesnika po dobi

		N	%
Životna dob	<3 godine	53	53,0
	3-6 godina	21	21,0
	7-12 godina	14	14,0
	>12 godina	12	12,0

**Legenda:** N – broj ispitanika.

U tablici 15 je vidljivo da je broj ispitanika s prirođenim srčanim grješkama najveći u dobnoj skupini ispod 3 godine, i da naglo opada do navršene 12. godine života. Nakon 12. godine života udio bolesnika sa srčanim grješkama je 12,0 %.

Unutar ispitivane populacije praktički nije bilo razlike u broju ispitanika po spolu, što odgovara stvarnoj spolnoj raspodjeli prirođenih srčanih grješaka u dječjoj populaciji, kako je prikazano u tablici 16.

**Tablica 16.** Raspodjela ispitanika po spolu

		N	%
Spol	Muški	51	51,0
	Ženski	49	49,0

**Legenda:** N – broj ispitanika.

Od ukupno 100 bolesnika s prirođenim srčanim grješkama, njih 76 (76,0%) je imalo necijanotične, a 24 (24,0%) je imalo cijanotične grješke. Od 76 bolesnika s necijanotičnim srčanim grješkama, njih 59 (77,6%) je imalo grješke s lijevo-desnim pretokom, a 17 (22,4%) je imalo grješke bez pretoka. Svi bolesnici s cijanotičnim srčanim grješkama su imali isključivo desno-lijevi, ili dominantno desno-lijevi pretok (tablica 17).

**Tablica 17.** Raspodjela ispitanika prema naravi srčanih grješaka

Vrste grješaka	N (%)	Bez šanta N (%)	Sa šantom N (%)
Necijanotične	76 (76,0)	17 (17,0)	59 (59,0)
Cijanotične	24 (24,0)	0 (0,0)	24 (24,0)

**Legenda:** N – broj ispitanika.

U tablici 18 navedene su glavne dijagnoze i udio bolesnika po broju i postocima. Među grješkama s lijevo-desnim pretokom najveći udio su činili izolirani ventrikulski i/ili atrijski septalni defekt (49 od 76 bolesnika, ili 67,5%), dok je među najučestalijim grješkama s desno-lijevim pretokom bila tetralogija Fallot (18 od ukupno 24 bolesnika, ili 75,0 %). Među grješkama bez pretoka prevladavale su različite varijante aortne valvularne, supraavlvalane ili subvalvularne stenoze, sa ili bez popratne valvularne insuficijencije (13 od 76 bolesnika, ili 17,1%).

**Tablica 18.** Raspodjela ispitanika po glavnim dijagnozama

Glavne dijagnoze	N	%
Ventrikulski septalni defekt	12	12,0
Atrijski septalni defekt	30	30,0
Ventrikulski + atrijski septalni defekt	7	7,0
Kompletni atrioventrikularni kanal	4	4,0
Parcijalni atrioventrikularni kanal	2	2,0
Tetralogija Fallot	18	18,0
Dvostruki izlaz iz desnog ventrikula (DORV) <sup>a</sup>	6	6,0
Stenoza aorte (subvalvularna, valvularna, supravalvularna) <sup>b</sup>	13	13,0
Atrezija trikuspidalne valvule	1	1,0
Potpuni anomalni utok plućnih vena	1	1,0
Supramitralna membrana	1	1,0
Sindrom hipoplastičnog lijevog srca	1	1,0
Stenoza pulmonalne valvule	2	2,0
Dvokomorni desni ventrikul (DCRV) + ventrikulski septalni defekt	1	1,0
Dvokomorni desni ventrikul (DCRV) + pulmonalna stenoza	1	1,0

**Legenda:** DORV – dvostruki izlaz iz desne klijetke; DCRV – dvokomorna desna klijetka; N – broj ispitanika; <sup>a</sup> – uključuje sve kompleksne forme; <sup>b</sup> – sa ili bez bikuspidalne aortne valvule ± insuficijencija aortne valvule.

Složenost kirurških postupaka je kategorizirana po dogovorenom bodovnom sustavu, koji se temelji prema klasifikaciji složenosti kardiokirurškoga liječenja prirodnih srčanih grješaka prema riziku (RACHS-1). Prema tom klasifikacijskom sustavu postoji 6 kategorija po težini (1 je najlakša, a 6 je najteža kategorija) (tablica 19).

**Tablica 19.** Raspodjela ispitanika po složenosti srčanih grješaka prema RACHS-1 bodovnom sustavu

RACHS-1	N	(%)
1	23	23,0
2	46	46,0
3	31	3,0
4-6	0	0,0

**Legenda:** N – broj ispitanika; RACHS-1 – klasifikacija složenosti kardiokirurškoga liječenja prirodnih srčanih grješaka prema riziku.

Tijekom ovog istraživanja u našem kardiokirurškom centru operirana su samo djeca sa srčanim grješakama do 3. kategorije po RACHS-1 bodovnom sustavu.

## 5.2. Podjela bolesnika u skupine po pRIFLE kriterijima

Od 100 bolesnika njih 25 (25,0%) je razvilo, a preostalih 75 (75,0%) nije razvilo AOB (tablice 20 i 20a, te slika 15).

**Tablica 20.** Razlike u vrijednostima eCCI (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) u svakom promatranom vremenu između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
						25.	Medijan	75.
eCCI 0h (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	75	127,56	38,31	53,00	223,00	95,00	124,00	154,00
Bez AOB	25	112,52	38,95	50,00	184,00	82,00	112,00	136,00
eCCI 12h (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	75	117,31	36,28	52,00	198,00	88,00	107,00	148,00
Bez AOB	25	80,16	31,85	31,00	148,00	52,00	78,00	98,00
eCCI 24h (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	75	129,43	40,88	60,00	229,00	97,00	122,00	165,00
Bez AOB	25	67,08	31,82	27,00	167,00	42,00	62,00	79,50
eCCI 48h (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	75	142,00	46,62	64,00	265,00	100,00	142,00	173,00
Bez AOB	25	90,04	46,34	28,00	205,00	54,00	79,00	116,50

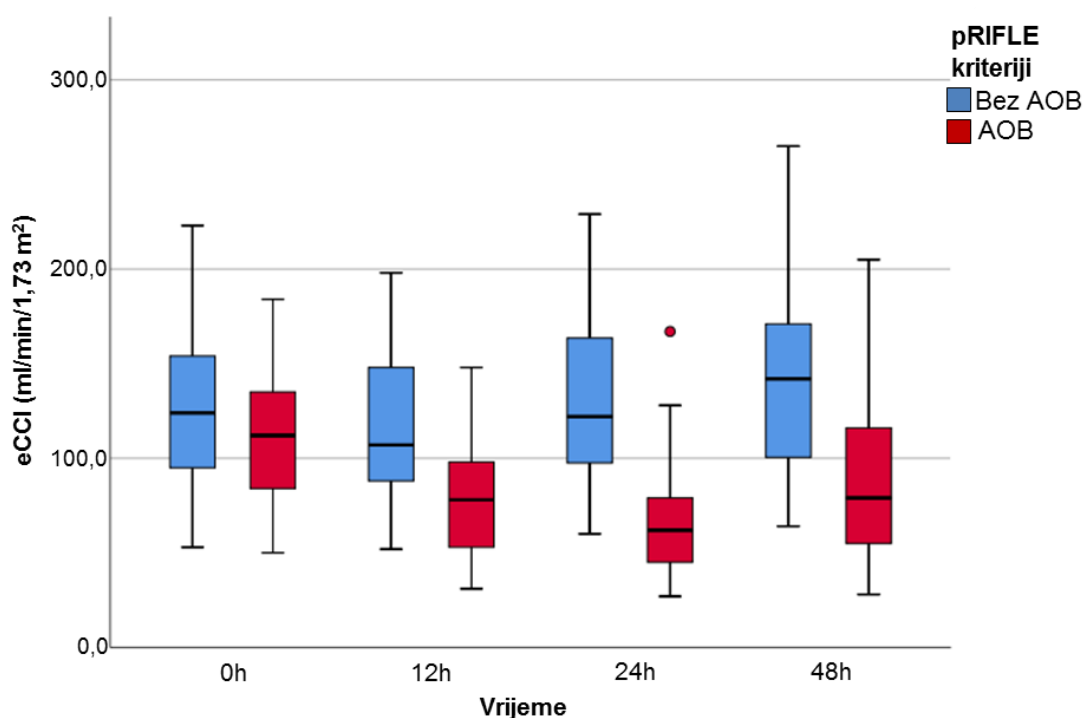
**Tablica 20a.** Rezultati Mann-Whitney U-testa iz tablice 20

	Mann-Whitney U	Z	P
eCCI 0h (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	764,000	-1,381	0,167
eCCI 12h (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	411,500	-4,188	<0,001
eCCI 24h (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	177,500	-6,051	<0,001
eCCI 48h (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	397,500	-4,299	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; eCCI – procjenjeni (izračunati) klirens kreatinina; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P - razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z – distribucija.

Tablice 20 i 20a te slika 15 prikazuju vrijednosti i razlike u vrijednostima procjenjenog klirensa kreatinina (eCCI) u svim promatranim vremenskim točkama između skupina. Vidi se da su početne vrijednosti eCCI u obje skupine bile u granicama normalnih vrijednosti (bez AOB 124,0, IQR 95,0-154,0; AOB 112,0, IQR: 82,0-136,0), uz praktički istu SD ( $\pm 38,31$  spram  $\pm 38,95$ ). Prije početka operacije (vrijeme 0) ispitanici koji su naknadno razvili AOB imali su ipak nešto niži eCCI od onih koji nisu razvili AOB, ali razlika nije bila statistički značajna ( $P=0,167$ ). Nakon operacije eCCI je u skupini ispitanika s AOB bio veći od onog u ispitanika bez AOB, i te razlike dosežu razinu značajnosti  $P<0,001$  već 12 sati nakon CPB, i zadržavaju se na toj razini 24 i 48 sati nakon CPB. Najveća razlika u razini eCCI među skupinama zabilježena je 24 sata nakon CPB.

**Slika 15.** Dinamika vrijednosti eCCI tijekom 48 sati za skupinu s AOB i skupinu bez AOB: Friedmanov test



**Tablica 21.** Rezultati Friedmanovog testa za svaku skupinu iz slike 15

RIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	75	95,158	3	<0,001
AOB	25	59,065	3	<0,001

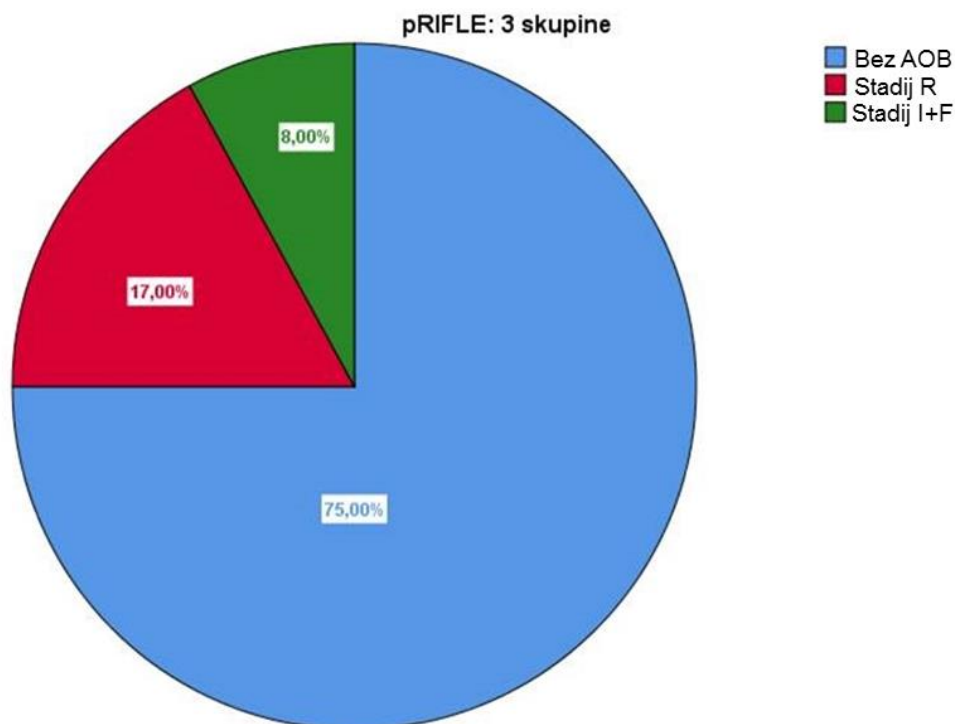
**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; df – stupanj slobode; eCCI – procjenjeni klirens kreatinina; N – broj ispitanika; P - razina značajnosti.

Slika 15 i tablica 21 pokazuju postojanje značajne razlike u dinamici kretanja vrijednosti eCCI unutar svake skupine ( $P < 0,001$ ). U skupini s AOB postoji progresivni pad eCCI u prva 24 sata nakon CPB u odnosu na početnu vrijednost kada doseže i najnižu razinu (pad za 55,35%), a nakon toga slijedi postupni porast. Međutim, vrijednosti ni nakon 48 sati ne dosežu početnu razinu. U skupini bez AOB, nakon neznatnog pada eCCI za 14,0 % u 12-om satu praćenja nakon CPB, slijedi značajni porast eCCI, tako da je nakon 48 sati vrijednost eCCL veća za 13,90% u odnosu na početnu razinu. Kod bolesnika sa stadijem I i F vršni porast SKr, odnosno pad eCCL, je zabilježen nakon 24-48 sati nakon CPB.



Od 25 bolesnika koji su razvili KK-AOB, njih 17 (68,0%) je razvilo stadij R, 6 bolesnika (24,0%) je razvilo stadij I, a 2 bolesnika (8,0%) su razvila stadij F. Budući da se stadij I i F svrstavaju u teže oblike AOB grafički su prikazani zajedno (slika 16).

**Slika 16.** Raspodjela ispitanika po pRIFLE kriterijima



**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; I – ozljeda; F – zatajenje; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; R – rizik.

Premda je značajna razlika u vrijednostima eCCI (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) između skupina zapažena već 12 sati nakon CPB (bez AOB: 107,0, IQR: 88,0-148,0, SD: ±36,28; AOB: 78,0, IQR: 52,0-98,0, SD: ±31,25) (P<0,001), u tom vremenskom rasponu nije moguće razlikovati bolesnike s težim stadijem AOB (I+F) od onih koji su razvili najlakši stadij R (P=0,036). Od 17 bolesnika sa R stadijem, njih 3 (17,64%) su imala maksimalni pad eCCI nakon 12 sati, a njih 14 (82,36%) je imalo maksimalni pad nakon 24 sata. Od 6 bolesnika sa I stadijem, njih 5 (83,33%) je imalo pad eCCI nakon 12 sati do stadija R, a kod jednog bolesnika (16,67%) taj pad nije bio značajan u odnosu na početnu vrijednost. Kod 5 bolesnika maksimalni pad eCCI do stadija I je uslijedio nakon 24 sata, a kod jednog bolesnika nakon 48 sati. Kod oba bolesnika s najtežim oblikom KK-AOB progresivni pad eCCI je uslijedio do stadija R nakon 12 sati, zatim do stadija I nakon 24 sata te naposljetku do F stadija nakon 48 sati.

Bolesnike s težim oblikom KK-AOB bilo je moguće prepoznati tek nakon 24 sata, kada je pad eCCI (62,0; IQR: 42,0-79,5; SD:  $\pm$ 31,82) dosegno najnižu vrijednost od 55,35% u odnosu na početnu. Tada je i razlika u odnosu na one sa stadijem R bila statistički značajna (P=0,025).

Tablica 22 prikazuje prosječne vrijednosti satne diureze (ml/kg/h) za obje skupine. Diureza je procijenjena od trenutka postavljanja urinskog katetera prije operacije pa do završetka CPB (označeno kao vrijeme 0), a zatim 8, 16 i 24 sata (označeno kao vrijeme 1, 2 i 3) po završetku CPB, kako je predviđeno po pRIFLE kriterijima.

**Tablica 22.** Razlike u satnoj diurezi (ml/kg/h) u svakom promatranom vremenu između skupine s AOB i skupine bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max.	Percentile			Mann-Whitney U (P)	
						25.	Medijan	75.		
Diureza 0h (ml/kg/h)	Bez AOB	72	2,62	1,11	0,80	6,50	1,70	2,50	3,30	<0,001
	AOB	25	1,68	0,72	0,80	3,30	1,05	1,50	2,10	
Diureza 8h (ml/kg/h)	Bez AOB	73	3,38	1,63	1,00	8,90	2,20	3,00	4,65	0,001
	AOB	25	2,26	0,87	0,89	4,20	1,65	2,10	2,60	
Diureza 16h (ml/kg/h)	Bez AOB	73	3,31	1,72	1,00	9,20	1,90	3,20	4,05	0,311
	AOB	24	2,83	1,23	0,80	6,10	1,73	2,95	3,65	
Diureza 24h (ml/kg/h)	Bez AOB	73	2,60	1,13	0,90	7,50	1,80	2,40	3,30	0,832
	AOB	25	2,41	1,05	0,50	4,00	1,70	2,50	3,25	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P - razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardna devijacija.

Tablica 22 pokazuje da bolesnici koji su razvili AOB imaju značajno nižu diurezu u odnosu na skupinu bez AOB tijekom operacijskog zahvata (P<0,001) te u prvih 8 sati nakon CPB (P=0,001), dok u sljedeće dvije vremenske točke nema značajne razlike. Kriterij diureze je manje uvjerljiv, jer je većina bolesnika u nekom trenutku dobivala diuretike.

U tablici 23 prikazane su prosječne doze furosemida (mg/kg/h) koje su bolesnici primali. Srednje doze furosemida odnose se na isto vrijeme kao i kod satne diureze, tj. od trenutka postavljanja urinskog katetera neposredno prije operacije, pa do završetka CPB (označeno kao vrijeme 0), a zatim 8, 16 i 24 sata (označeno kao vrijeme 1, 2 i 3) po završetku CPB.

**Tablica 23.** Razlike u dozi furosemida (mg/kg/h) u svakom promatranom vremenu između skupine s AOB i skupine bez AOB: Mann-Whitney test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max.	Percentile			Mann-Whitney U (P)	
						25.	Medijan	75.		
Furosemide 0h (mg/kg/h)	Bez AOB	8	0,65	1,64	0,02	4,70	0,03	0,09	0,14	0,665
	AOB	11	0,07	0,03	0,05	0,15	0,05	0,05	0,10	
Furosemide 8h (mg/kg/h)	Bez AOB	49	0,06	0,03	0,02	0,20	0,05	0,05	0,05	<0,001
	AOB	25	0,13	0,05	0,05	0,20	0,10	0,10	0,20	
Furosemide 16h (mg/kg/h)	Bez AOB	43	0,05	0,03	0,01	0,20	0,03	0,05	0,05	<0,001
	AOB	25	0,12	0,08	0,03	0,30	0,05	0,10	0,20	
Furosemide 24h (mg/kg/h)	Bez AOB	24	0,04	0,02	0,02	0,10	0,03	0,04	0,05	<0,001
	AOB	24	0,11	0,08	0,03	0,30	0,05	0,10	0,10	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P - razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardna devijacija.

Prosječna doza furosemida primijenjena tijekom operacijskog zahvata je bila podjednaka u obje skupine ( $P=0,65$ ), ali je nakon CPB bila značajno veća (za 100%) u skupini s AOB u svim vremenima mjerenja ( $P<0,001$ ) (tablica 23). Unatoč značajno većoj srednjoj dozi furosemida, AOB skupina je imala značajno nižu diurezu u prvih 8 sati, ali je diureza nakon toga bila podjednaka.

Bez obzira na značajno manju diurezu u prvih 8 sati nakon CPB u AOB skupini, ona je ipak bila u granicama normale.

### 5.3. Razlike demografskih i kliničkih podataka između skupine bolesnika s akutnom ozljedom bubrega i bez nje

U tablici 24 prikazana je opisna statistika mjerenih kliničkih parametara na ukupnom uzorku te razlike među skupinama bolesnika s AOB i bez AOB.

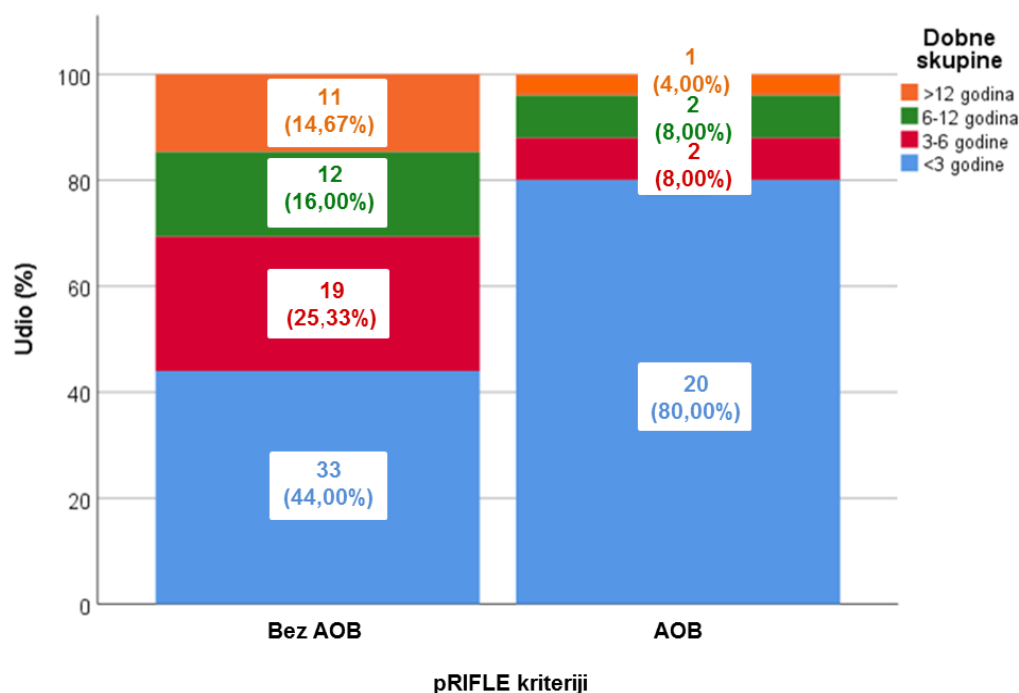
**Tablica 24.** Razlike u demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Fisherov egzakti test

		pRIFLE kriteriji				Fisherov egzakti test (P)
		Bez AOB		AOB		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	35	46,70%	16	64,00%	0,168
	Ženski	40	53,30%	9	36,00%	
Dobne skupine	<3 godine	33	44,0%	20	80,0%	<0,001
	3-6 godine	19	25,3%	2	8,0%	
	6-12 godina	12	16,0%	2	8,0%	
	>12 godina	11	14,7%	1	4,0%	
CRRT	Ne	75	100,00%	23	92,00%	0,061
	Da	0	0,00%	2	8,00%	
Smrtni ishod	Ne	75	100,00%	24	96,00%	0,25
	Da	0	0,00%	1	4,00%	
Komorbiditeti	Ne	63	84,00%	16	64,00%	0,047
	Da	12	16,00%	9	36,00%	
Prethodne operacije	Ne	62	82,70%	14	56,00%	0,013
	Da	13	17,30%	11	44,00%	
Poslijeoperacijske komplikacije	Ne	71	94,70%	19	76,00%	0,014
	Da	4	5,30%	6	24,00%	
ECMO	Ne	75	100,00%	24	96,00%	0,25
	Da	0	0,00%	1	4,00%	
RACHS-1	1	23	30,70%	0	0,00%	<0,001
	2	40	53,30%	6	24,00%	
	3	12	16,00%	19	76,00%	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; CRRT - kontinuirana nadomjesna bubrežna funkcija, ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija; N – broj ispitanika; RACHS-1 - klasifikacija složenosti kardiokirurškoga liječenja prirodnih srčanih grješaka prema riziku; P – razina značajnosti.

Tablica 24 pokazuje da nema značajnih razlika po spolu između obje skupine (P=0,168). Bolesnici s AOB su značajno mlađe životne dobi u odnosu na skupine bez AOB (Tablice 25 i 25a). Usporede li se razlike među dobnim podskupinama između ispitanika s AOB i onih bez AOB, zamjetno je da među svima njima postoje značajne razlike (P<0,001). Udio bolesnika mlađih od 3 godine u zbroju je dvostruko veći u skupini s AOB u odnosu na onu bez AOB. Od ukupno 25 bolesnika s AOB, njih čak 20 (80,0%) je bilo mlađe od 3 godine, dok je u skupini bez AOB od 75 bolesnika njih 33 (44,0%) je bilo mlađe od 3 godine (P<0,001). Udio bolesnika u ostalim dobnim podskupinama je značajno veći u skupini bez AOB (tablica 24, slika 17).

**Slika 17.** Udio bolesnika po dobnim podskupinama između skupine koja je razvila AOB i skupine bez AOB



**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji

Od 25 djece koji su razvili KK-AOB, njih 9 (36,0%) je imalo jedan ili više preoperativnih komorbiditeta (5 sa trisomijom 21, 1 sa heterotaksijom i asplenijom, 1 sa Sy. Di George, 1 sa VACTERL asocijacijom, i 1 s primarnom hipotireozom, alakrimijom epilepsijom i psihomotornim zaostajanjem), što je bilo značajno više u usporedbi s 12 bolesnika (16,0%) (5 sa trisomijom 21, 2 sa Sy. Noonan, 1 sa Sy. delecije 3p25-pter, 1 s prirođenim AV III i ugrađenim elektrostimulatorom, 2 s primarnom hipotireozom, 1 sa epilepsijom i psihomotornim zaostajanjem) od njih ukupno 75 u skupini bez AOB ( $P=0,047$ ). Isto tako, 11 bolesnika (44,0%) iz AOB skupine imalo je jednu ili više ranijih operacija na srcu, što je značajno više odnosu na 13 bolesnika (17,3%) iz skupine bez AOB ( $P=0,013$ ) (tablica 24). Iz AOB skupine 6 je bolesnika (24,0%) imalo jednu ili više ozbiljnijih poslijeoperacijskih komplikacija (npr. valvularne insuficijencije, manji ostatni pretoci, perikardijalni izljev, hilotoraks, postkoarktomijski sindrom, sepsa i višestruko organsko zatajenje). To je bilo značajno više u odnosu na drugu skupinu, gdje je samo 4 bolesnika (5,3%) imalo blaže poslijeoperacijske komplikacije ( $P=0,014$ ) (tablica 24). Bolesnici koji su razvili KK-AOB imali su veći RACHS-1 zbroj (121). Od ukupno 25 bolesnika iz te skupine, njih čak 19 (76,0%) je pripadalo u rizičnu kategoriju 3 (ujedno i najveća u ovoj studiji), dok je u skupini bez AOB u ovoj kategoriji bilo samo 16 bolesnika (16,0%) ( $P<0,001$ ). Od 25 bolesnika iz AOB skupine, dva bolesnika (8,0%) su

zahtijevala metodu nadomjesnog bubrežnog liječenja (CRRT), a jedan od tih bolesnika je ujedno zahtijevao i metodu izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO). Jedini bolesnik sa smrtnim ishodom je bio iz AOB skupine (ujedno i na CRRT postupku) (tablica 24).

U tablici 25 prikazani su demografski i klinički podaci u cjelokupnom uzorku, kao i razlike među skupinama s AOB i bez AOB. U svim promatranim varijablama nalaze se značajne razlike između skupina.

Usporedimo li medijane (M) i interkvartilne raspone (eng. *interquartile range*) (IQR) među skupinama nalazi se da su djeca u skupini s AOB bila mlade životne dobi (M: 0,60; IQR: 0,50-2,00 god.), manje tjelesne težine (M: 7,50; IQR: 6,20-11,50 kg), manje tjelesne visine (M: 69,00; IQR: 63-92,00 cm) i manje tjelesne površine (M: 0,38; IQR: 0,34-0,55 m<sup>2</sup>) u usporedbi s životnom dobi (M: 4,00; IQR: 1,00-8,00 god.), težinom (M: 15,50; IQR: 8,70-24,00 kg), visinom (M: 98,00; IQR: 74,00-127,00 cm) i površinom (M: 0,65; IQR: 0,43-0,95 m<sup>2</sup>) djece iz skupine bez AOB (P<0,001) (tablica 25).

Ispitanici u AOB skupini su tijekom operativnog zahvata bili podvrgnuti duljem vremenu (minute) izvatjelesnog krvotoka (CPB) (M: 156,00; IQR: 136,50-176,00) te su imali dulje vrijeme (minute) podvezivanja aorte (engl. *cross clamp time*) (CCT) (M: 90,00; IQR: 63,00-122,50) u odnosu na skupinu bez AOB (M: 90,00; IQR: 68,00-135,00) i (M: 53,00; IQR: 33,00-75,00) (P<0,001) (tablica 25).

Bolesnici koji su razvili AOB su bili značajno dulje na mehaničkoj ventilaciji (sati) (M: 22,00; IQR: 14,50-31,50) od bolesnika bez AOB (M: 8,00; IQR: 6,00-11,00) (P<0,001).

Bolesnici s AOB su proveli više dana u pedijatrijskoj jedinici za intenzivnu skrb (PICU) (M: 8,00; IQR: 6,00-15,00) i u bolnici (M: 20,50; IQR: 14,25-46,75) od bolesnika koji nisu razvili AOB (M: 3,00; IQR: 2,00-4,00) i (M: 13,00; IQR: 11,00-15,50) (P<0,001) (tablica 25).

**Tablica 25.** Razlike u demografskim i kliničkim kvantitativnim varijablama između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Bez AOB AOB	75 25	5,19 2,00	4,91 3,12	0,3 0,3	18,0 14,0	1,00 0,50	4,00 0,60	8,00 2,00
Težina (kg)	Bez AOB AOB	75 25	21,10 11,32	17,36 10,56	5,00 5,00	76,00 55,00	8,70 6,20	15,50 7,50	24,00 11,50
Visina (cm)	Bez AOB AOB	75 25	105,43 79,52	33,82 27,18	55,00 56,00	182,00 174,00	74,00 63,00	98,00 69,00	127,00 92,00
BSA (m <sup>2</sup> )	Bez AOB AOB	75 25	0,77 0,51	0,42 0,31	0,28 0,30	1,85 1,65	0,43 0,34	0,65 0,38	0,95 0,55
Broj dana u PICU	Bez AOB AOB	75 25	3,21 11,88	1,57 9,05	1,00 3,00	11,00 41,00	2,00 6,00	3,00 8,00	4,00 15,00
Broj dana u bolnici	Bez AOB AOB	75 25	14,36 28,25	5,52 17,48	7,00 8,00	34,00 63,00	11,00 14,25	13,00 20,50	15,50 46,75
Mehanička ventilacija (h)	Bez AOB AOB	75 25	9,88 40,04	7,62 53,08	3,00 7,00	53,00 195,00	6,00 14,50	8,00 22,00	11,00 31,50
CPB (min)	Bez AOB AOB	75 25	101,44 155,88	44,923 34,769	0 95	203 240	68,00 136,50	90,00 156,00	135,00 176,00
CCT (min)	Bez AOB AOB	75 25	57,91 91,00	31,277 41,440	0 0	157 170	33,00 63,00	53,00 90,00	75,00 122,50

**Tablica 25a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 25

	Mann-Whitney U	Z	P
Dob (godine)	442,000	-3,955	<0,001
Težina (kg)	472,500	-3,703	<0,001
Visina (cm)	455,000	-3,842	<0,001
BSA (m <sup>2</sup> )	481,000	-3,644	<0,001
Broj dana u PICU	106,500	-6,765	<0,001
Broj dana u bolnici	387,000	-4,102	<0,001
Mehanička ventilacija (h)	230,500	-5,634	<0,001
CPB (min)	318,000	-4,933	<0,001
CCT (min)	455,500	-3,838	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; BSA – površina tijela; CPB – izvantjelesni krvotok; CCT – vrijeme podvezivanja aorte; h – sat; min – minute; Min - najniža vrijednost, Max - najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P - razina značajnosti PICU – jedinica za pedijatrijsku intenzivnu skrb; SD – standardno odstupanje; Z.- distribucija.

Od ukupno 100 bolesnika njih 76 (76,0%) je imalo necijanotične, a 24 bolesnika (24,0%) je imalo cijanotične srčane greške. Od 76 bolesnika bez cijanoze njih 59 (77,63%) je imalo grješke s L-D pretokom, a 17 bolesnika (22,37%) je imalo grješke bez pretoka.

U tablici 26 navedeni su broj i udio bolesnika s necijanotičnim (sa ili bez pretoka) i cijanotičnim srčanim grješkama unutar skupine s AOB i u skupini bez AOB (vidi dolje).

**Tablica 26.** Raspodjela bolesnika prema cijanotičnim i necijanotičnim grješcima u skupini bolesnika koja je razvila AOB i u skupini bez AOB

Srčane greške	N (%)	Pretok	Bez AOB N (%)	AOB N (%)
<b>Necijanotične*</b> P=0,166	76 (76,0)	Bez pretoka	16/63 (25,4)	1/13 (7,7)
		D-L pretok	0/63 (0,0)	0/13 (0,0)
		L-D pretok	47/63 (74,6)	12/13 (92,3)
<b>Cijanotične**</b> P=1,000	24 (24,0)	Bez pretoka	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
		D-L pretok	12/12 (100,0)	12/12 (100,0)
		L-D pretok	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
<b>Ukupno</b>	<b>100</b>		<b>75 (75,0)</b>	<b>25 (25,0)</b>

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; N – broj bolesnika; \* - U skupini bez AOB značajno je veći udio necijanotičnih srčanih grješaka (P=0,001); \*\* - U skupini s AOB značajno je veći udio cijanotičnih srčanih grješaka (P=0,001)

U naših ispitanika prevladavaju necijanotične (76,0%) u odnosu na cijanotične srčane grješke (24,0%). Od 76 bolesnika s necijanotičnim srčanim grješcima njih 63 (82,9%) nije razvila AOB dok je njih 13 (17,1%) razvila AOB (P=0,001). Necijanotične srčane grješke se mogu podijeliti na grješke bez pretoka i na one s L-D pretokom. U obje skupine prevladavaju bolesnici sa L-D pretokom (bez AOB 47/63 vs. AOB 12/13). Udio djece s necijanotičnim grješcima sa i bez pretoka u odnosu na ukupni broj grješaka nije bio različit između skupina sa i bez AOB (P=0,166). U obje skupine broj onih s cijanotičnim grješcima je bio isti (N=12) (P=1,000). Međutim, udio cijanotičnih srčanih grješaka u skupini koja je razvila AOB (12/25; 48,0%) je veći nego u ispitanika bez AOB (12/76; 16,0%), i ta razlika je statistički značajna (P=0,001).



#### 5.4. Razlike hemodinamskih parametara između skupine bolesnika s akutnom ozljedom bubrega i bez nje

**Tablica 27.** Razlike u vrijednostima CI (l/min/m<sup>2</sup>) u svakom promatranom vremenu između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
CI 0h (l/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	2,71	0,58	1,53	4,25	2,27	2,65	3,06
	AOB	25	2,80	0,85	1,49	4,62	2,20	2,43	3,45
CI 2h (l/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	4,14	0,69	2,38	5,84	3,56	4,11	4,64
	AOB	25	2,64	0,46	1,74	3,46	2,33	2,65	2,97
CI 6h (l/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	4,44	0,80	2,49	6,33	3,77	4,43	4,99
	AOB	25	2,68	0,46	1,69	3,58	2,36	2,65	3,04
CI 12h (l/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	4,28	0,90	2,71	6,51	3,61	4,12	4,85
	AOB	25	2,74	0,52	1,69	3,55	2,35	2,91	3,08
CI 24h (l/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	4,34	0,79	2,67	5,92	3,59	4,37	4,96
	AOB	25	3,16	0,58	2,11	4,52	2,80	3,17	3,58

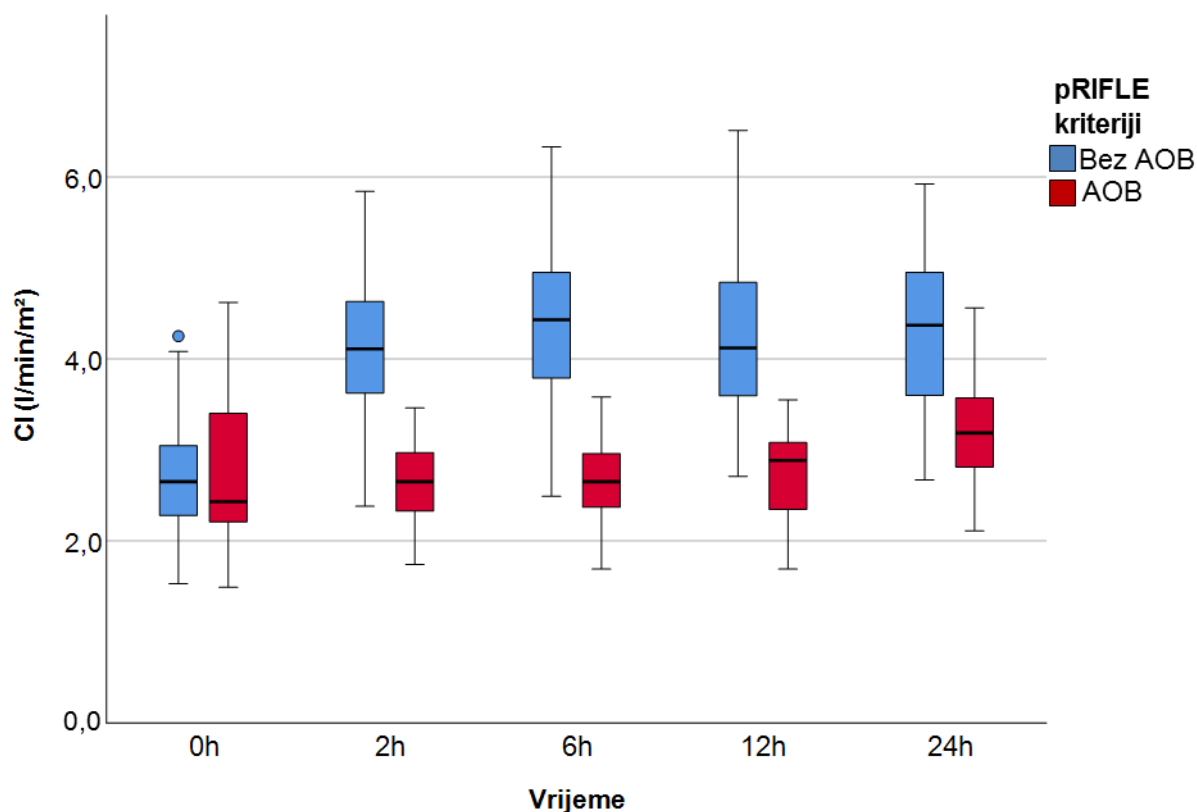
**Tablica 27a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 27

	Mann-Whitney U	Z	P
CI 0h (l/min/m <sup>2</sup> )	934,50	-0,02	0,981
CI 2h (l/min/m <sup>2</sup> )	52,00	-7,05	<0,001
CI 6h (l/min/m <sup>2</sup> )	45,50	-7,10	<0,001
CI 12h (l/min/m <sup>2</sup> )	75,00	-6,87	<0,001
CI 24h (l/min/m <sup>2</sup> )	232,00	-5,62	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; CI – srčani indeks; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P - razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z – distribucija.

Vrijednosti i razlike u vrijednostima CI (l/min/m<sup>2</sup>) u svakom promatranom vremenu između skupina prikazane su u tablicama 27 i 27a i na slici 18. U početnom mjerenju prije CPB nema značajne razlike među skupinama, a nakon toga razlike postaju značajne u svim vremenskim točkama nakon CPB (P<0,001). Najniže vrijednosti CI zabilježene su u prvih 12 sati nakon CPB. Bazalne vrijednosti CI mjerene prije CPB u obje skupine treba uzeti s rezervom, tj. promatrati ih više kao početni rezultat u vremenskom trendu nego kao apsolutne vrijednosti, jer je 78,8 % bolesnika bez AOB i 96,0% bolesnika s AOB imalo grješke sa pretokom.

**Slika 18.** Dinamika vrijednosti CI (l/min/m<sup>2</sup>) tijekom promatranog razdoblja od 24 sata za obje skupine: Friedmanov test



**Tablica 28.** Rezultati Friedmanovog testa za svaku skupinu iz slike 18

pRIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	75	142,453	4	<0,001
AOB	25	14,854	4	0,005

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; CI – srčani indeks; df – stupanj slobode; N – broj ispitanika; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti CI koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem.

Slika 18 i tablica 28 pokazuju postojanje značajne razlike u dinamici kretanja izmjerenih vrijednosti CI unutar svake skupine ( $P < 0,001$ ). Vrijednosti CI u skupini s AOB dosežu najnižu razinu 2 i 6 sati nakon CPB, nakon kojih se srčana funkcija polako oporavlja.

**Tablica 29.** Razlike u vrijednostima PCCI (l/min/m<sup>2</sup>) u svakom promatranom vremenu između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
PCCI 0h (l/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	2,69	0,59	1,43	4,37	2,27	2,71	2,98
	AOB	25	2,78	0,87	1,29	4,75	2,16	2,53	3,47
PCCI 2h (l/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	4,09	0,69	2,44	5,94	3,55	4,03	4,57
	AOB	25	2,66	0,46	1,79	3,48	2,29	2,73	2,98
PCCI 6h (l/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	4,42	0,80	2,49	6,37	3,82	4,37	4,96
	AOB	25	2,68	0,45	1,65	3,47	2,40	2,67	3,08
PCCI 12h (l/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	4,23	0,88	2,75	6,63	3,57	4,01	4,79
	AOB	25	2,75	0,54	1,72	3,58	2,23	2,91	3,13
PCCI 24h (l/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	4,32	0,79	2,64	5,97	3,55	4,36	4,87
	AOB	25	3,15	0,55	2,15	4,36	2,78	3,13	3,52

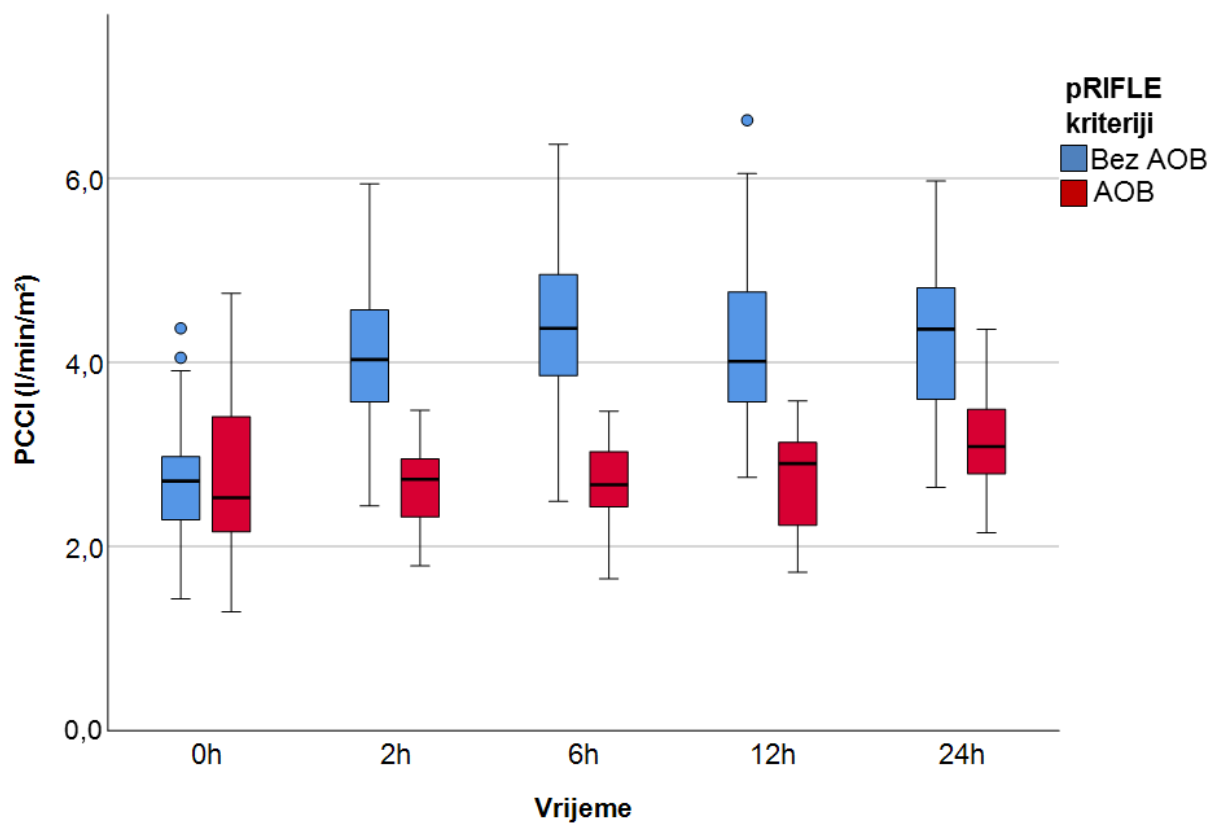
**Tablica 29.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 29

	Mann-Whitney U	Z	P
PCCI 0h (l/min/m <sup>2</sup> )	927,00	-0,08	0,933
PCCI 2h (l/min/m <sup>2</sup> )	67,00	-6,93	<0,001
PCCI 6h (l/min/m <sup>2</sup> )	41,00	-7,14	<0,001
PCCI 12h (l/min/m <sup>2</sup> )	90,50	-6,74	<0,001
PCCI 24h (l/min/m <sup>2</sup> )	222,00	-5,70	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P - razina značajnosti; PCCI – srčani indeks mjeren analizom oblička pulsa; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z – distribucija.

Vrijednosti i razlike u vrijednostima PCCI (l/min/m<sup>2</sup>) u svakom promatranom vremenu između skupina prikazane su u tablicama 29 i 29a te na slici 19. U početnom mjerenju prije CPB vrijednost PCCI je nešto niža u skupini s AOB, ali bez značajne razlike, a nakon toga razlike postaju značajne u svim vremenskim točkama nakon CPB (P<0,001). Vrijednosti i razlike u vrijednostima PCCI slični su vrijednostima i razlikama u vrijednostima CI u svim vremenskim točkama mjerenja (tablice 27 i 27a te slika 18) (vrijednosti PCCI bilježene su najkasnije 15 minuta nakon kalibracije PiCCO uređaja).

**Slika 19.** Dinamika vrijednosti PCCI (l/min/m<sup>2</sup>) tijekom promatranog razdoblja za skupinu koja je razvila AOB i za skupinu bez AOB: Friedmanov test



**Tablica 30.** Rezultati Friedmanovog testa iz slike 19

pRIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	75	142,672	4	<0,001
AOB	25	15,104	4	0,004

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; df – stupanj slobode; h – sat; N – broj ispitanika; P- razina značajnosti; PCCI – srčani indeks mjeren analizom obličja pulsa; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti PCCI koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem.

Dinamika kretanja vrijednosti PCCI za svaku pojedinu skupinu prikazana je na slici 19, sa značajnom razlikom u dinamici kretanja za obje skupine (tablica 30).

**Tablica 31.** Razlike u vrijednostima CPI ( $W/m^2$ ) u svakom promatranom vremenu između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
CPI 0h ( $W/m^2$ )	Bez AOB	75	0,35	0,14	0,20	0,70	0,20	0,30	0,50
	AOB	25	0,30	0,14	0,10	0,70	0,20	0,30	0,40
CPI 2h ( $W/m^2$ )	Bez AOB	75	0,62	0,17	0,30	1,10	0,50	0,60	0,70
	AOB	25	0,33	0,10	0,20	0,60	0,30	0,30	0,40
CPI 6h ( $W/m^2$ )	Bez AOB	75	0,74	0,18	0,30	1,10	0,60	0,70	0,90
	AOB	25	0,33	0,10	0,20	0,60	0,30	0,30	0,40
CPI 12h ( $W/m^2$ )	Bez AOB	75	0,71	0,20	0,30	1,30	0,60	0,70	0,80
	AOB	25	0,35	0,13	0,10	0,60	0,30	0,30	0,50
CPI 24h ( $W/m^2$ )	Bez AOB	75	0,85	0,95	0,30	8,59	0,60	0,70	0,90
	AOB	25	0,43	0,15	0,10	0,70	0,30	0,50	0,50

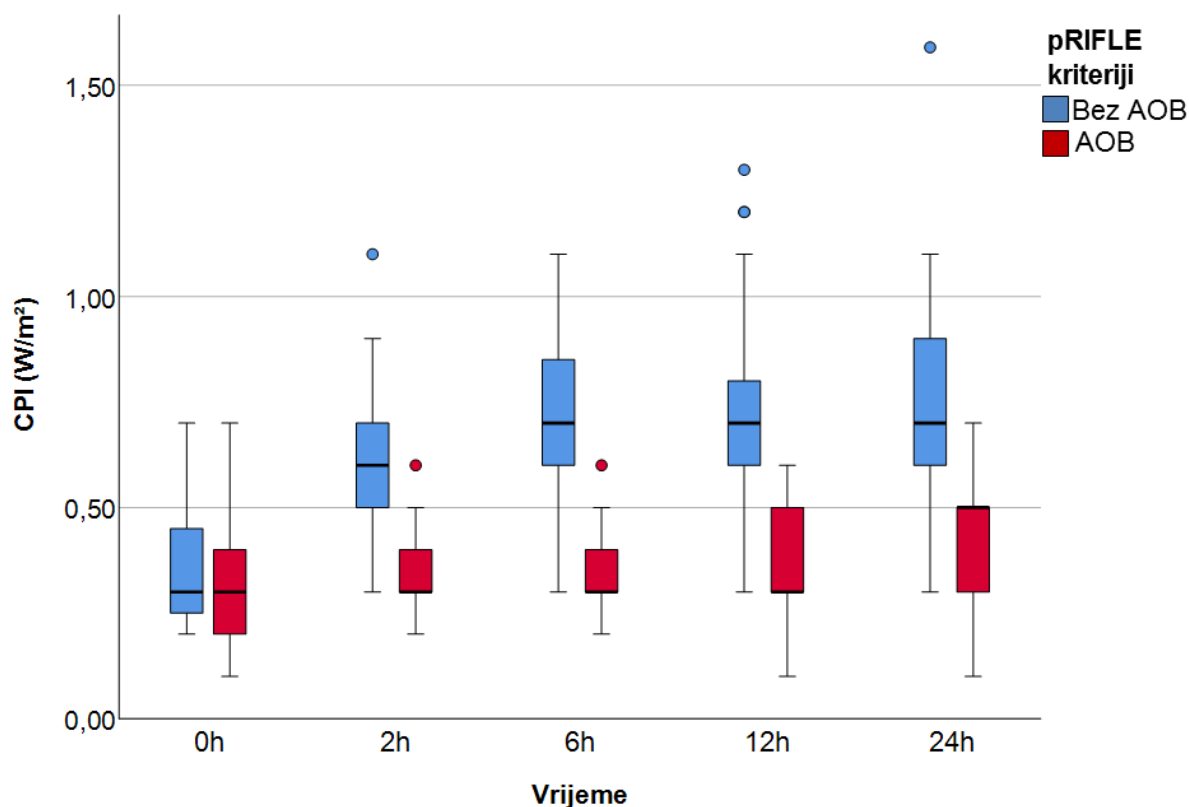
**Tablica 31a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 31

	Mann-Whitney U	Z	P
CPI 0h ( $W/m^2$ )	742,50	-1,60	0,109
CPI 2h ( $W/m^2$ )	134,50	-6,47	<0,001
CPI 6h ( $W/m^2$ )	47,50	-7,15	<0,001
CPI 12h ( $W/m^2$ )	117,00	-6,59	<0,001
CPI 24h ( $W/m^2$ )	194,00	-5,98	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; CPI – indeks srčane snage; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z - distribucija.

Tablice 31 i 31a te slika 20 svaka na svoj način prikazuju vrijednosti i razlike u vrijednostima CPI ( $W/m^2$ ) u svakom promatranom vremenu mjerenja između obje skupine. U početnom mjerenju prije CPB praktički nije bilo značajne razlike između skupina, dok su u svim vremenskim točkama nakon CPB vrijednosti CPI bile značajno niže u skupini s AOB ( $P < 0,001$ ).

**Slika 20.** Dinamika vrijednosti CPI ( $W/m^2$ ) tijekom promatranog razdoblja za skupinu koja je razvila AOB i za skupinu koja nije razvila AOB: Friedmanov test



**Tablica 32.** Rezultati Friedmanovog testa iz slike 20

pRIFLE kriteriji	N	Friedmanov $X^2$ test	df	P
Bez AOB	75	155,343	4	<0,001
AOB	25	13,459	4	0,009

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; CPI – indeks srčane snage; df – stupanj slobode; h – sat; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti CPI koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem.

Dinamika kretanja vrijednosti za svaku pojedinu skupinu bila je značajna za obje skupine i prikazana je na slici 20 i u tablici 32. Vidljivo je da vrijednosti CPI u skupini bez AOB postupno rastu nakon CPB, što govori da je srčana funkcija, odnosno funkcija LV stabilna. Međutim, u skupini s AOB vrijednosti CPI ostaju nepromjenjeno niske tijekom prvih 12 sati unatoč jakoj inotropnoj potpori (tablica 96). Vidljivo je da se funkcija LV počinje postupno oporavljati tek nakon 24 sata.

**Tablica 33.** Razlike u vrijednostima GEF (%) u svakom promatranom vremenskom razdoblju između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
							25.	Medijan	75.
GEF 0h (%)	Bez AOB	75	33,21	6,88	19,00	48,00	30,00	33,00	37,00
	AOB	25	30,52	11,11	18,00	76,00	25,50	28,00	32,50
GEF 2h (%)	Bez AOB	75	31,25	4,71	22,00	47,00	28,00	31,00	33,00
	AOB	25	26,12	4,10	18,00	34,00	23,00	26,00	29,50
GEF 6h (%)	Bez AOB	75	31,28	4,55	23,00	40,00	28,00	30,00	35,00
	AOB	25	26,40	5,52	16,00	39,00	21,50	26,00	28,50
GEF 12h (%)	Bez AOB	75	30,48	4,27	18,00	39,00	28,00	30,00	34,00
	AOB	25	25,68	5,88	18,00	41,00	21,50	24,00	29,00
GEF 24h (%)	Bez AOB	75	29,80	3,94	21,00	39,00	27,00	30,00	32,00
	AOB	25	26,04	5,09	17,00	35,00	21,50	26,00	30,00

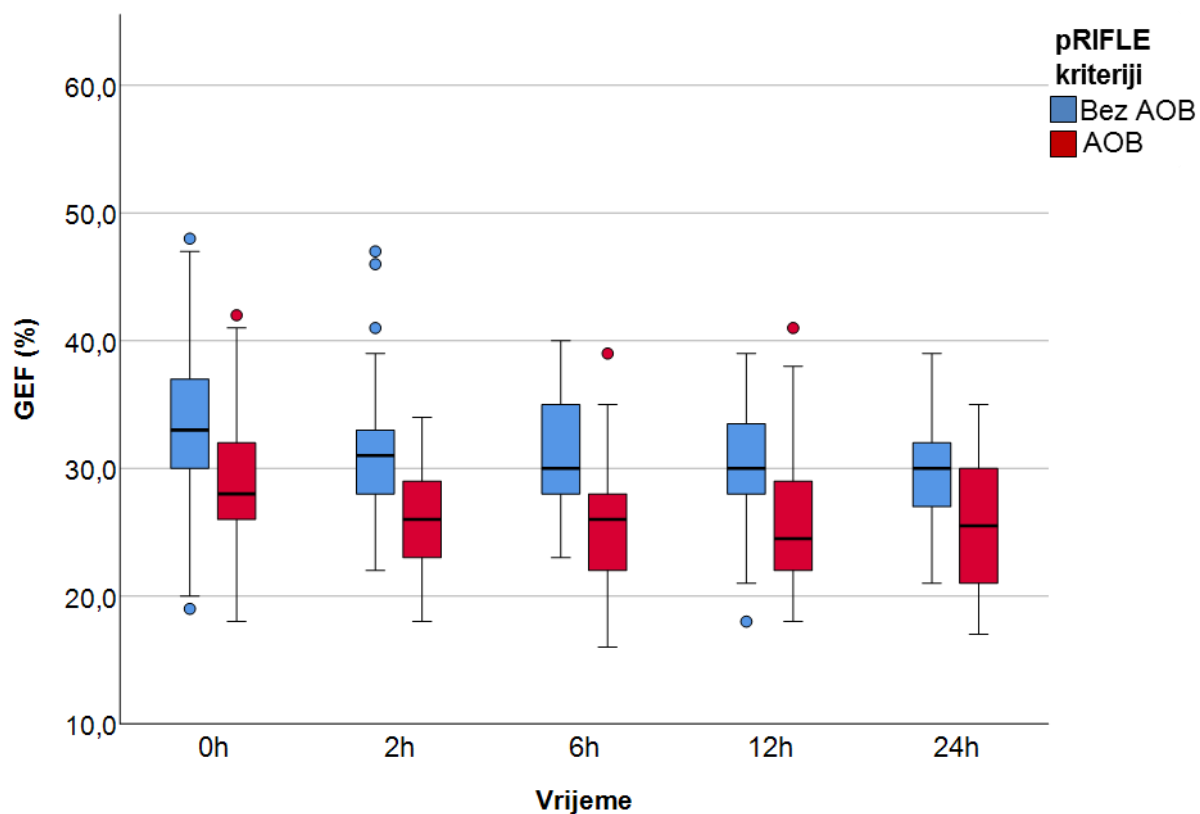
**Tablica 33a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 33

	Mann-Whitney U	Z	P
GEF 0h (%)	593,00	-2,75	0,006
GEF 2h (%)	380,00	-4,45	<0,001
GEF 6h (%)	457,00	-3,84	<0,001
GEF 12h (%)	504,00	-3,46	0,001
GEF 24h (%)	557,00	-3,04	0,002

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; GEF – globalna izbačajna frakcija; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z - distribucija.

Tablice 33 i 33a pokazuju postojanje značajne razlike u vrijednostima GEF u svim promatranim vremenskim točkama mjerenja između obje skupine, uključujući i vrijeme prije CPB. Najveća razlika među skupinama zabilježena je 12 sati nakon CPB. Ispitanici u AOB skupini imaju značajno niže vrijednosti GEF i neposredno prije CPB (P=0,006).

**Slika 21.** Dinamika vrijednosti GEF (%) tijekom promatranog vremenskog razdoblja za skupinu koja je razvila AOB i za skupinu koja nije razvila AOB: Friedmanov test



**Tablica 34.** Rezultati Friedmanovog testa iz slike 21

pRIFLE kriteriji	N	Friedmanov $X^2$ test	df	P
Bez AOB	75	17,542	4	0,002
AOB	25	11,782	4	0,019

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; GEF – globalna izbačajna frakcija; df – stupanj slobode; h – sat; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti GEF koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem.

Slika 21 prikazuje dinamiku kretanja GEF u ispitivanom vremenskom razdoblju, a tablica 34 prikazuje razlike te dinamike koje su značajne u obje skupine. U skupini s AOB vrijednosti GEF imaju trend pada do najnižih vrijednosti u prvih 12 sati, što se podudara s globalnom srčanom disfuncijom i smanjenjem CI unatoč izrazitoj inotropnoj potpori (tablica 96).



**Tablica 35.** Razlike u vrijednostima GEDVI (ml/m<sup>2</sup>) tijekom promatranog vremenskog perioda između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
GEDVI 0h (ml/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	313,79	118,74	156,00	908,00	238,00	289,00	365,00
	AOB	25	269,16	72,31	135,00	370,00	200,50	292,00	325,00
GEDVI 2h (ml/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	424,93	101,40	225,00	694,00	355,00	417,00	500,00
	AOB	25	284,12	60,04	194,00	473,00	237,00	278,00	321,50
GEDVI 6h (ml/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	444,17	120,07	204,00	731,00	375,00	429,00	504,00
	AOB	25	284,52	72,81	135,00	509,00	254,00	275,00	316,00
GEDVI 12h (ml/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	450,89	121,77	209,00	750,00	369,00	424,00	525,00
	AOB	25	298,20	89,83	141,00	545,00	236,00	279,00	333,50
GEDVI 24h (ml/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	461,84	110,67	206,00	723,00	394,00	447,00	530,00
	AOB	25	337,76	94,20	210,00	650,00	280,50	328,00	364,50

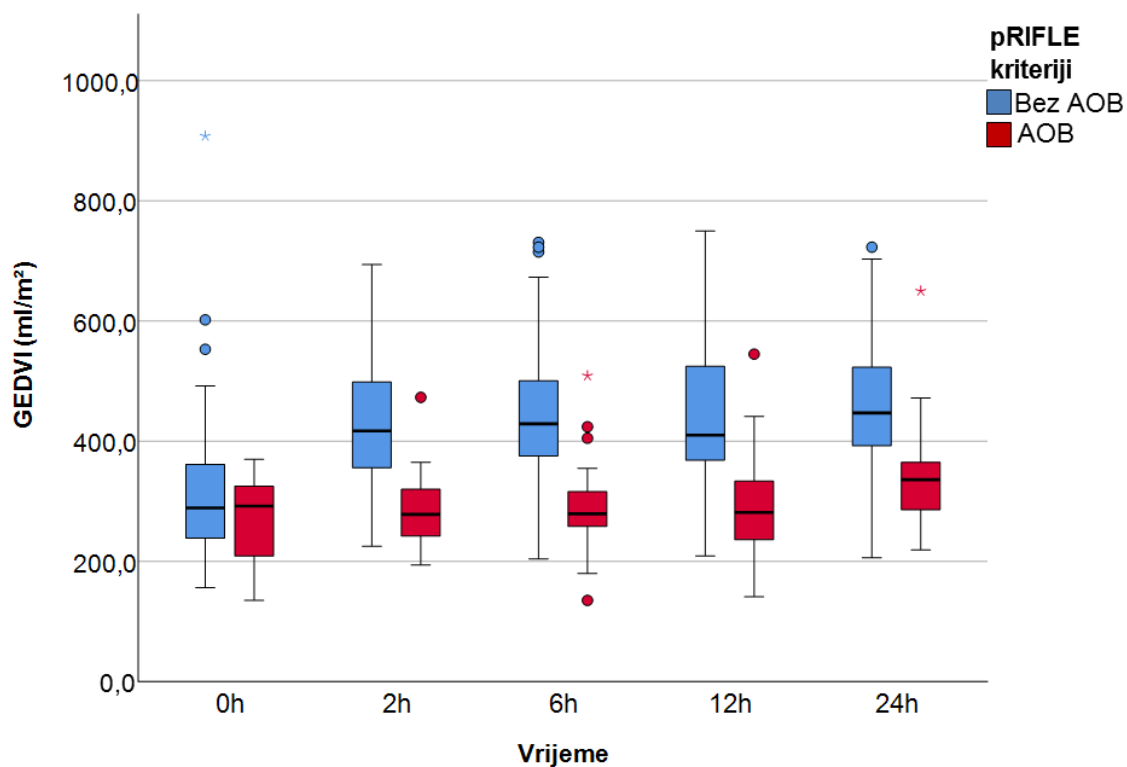
**Tablica 35a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 35

	Mann-Whitney U	Z	P
GEDVI 0h (ml/m <sup>2</sup> )	782,50	-1,23	0,217
GEDVI 2h (ml/m <sup>2</sup> )	204,00	-5,84	<0,001
GEDVI 6h (ml/m <sup>2</sup> )	208,50	-5,80	<0,001
GEDVI 12h (ml/m <sup>2</sup> )	278,50	-5,25	<0,001
GEDVI 24h (ml/m <sup>2</sup> )	318,50	-4,93	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; GEDVI – indeks globalnog volumena krvi na kraju dijastole; h- sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z - distribucija.

Tablice 35 i 35a te slika 22 svaka na svoj način prikazuje razlike u vrijednostima GEDVI tijekom promatranog vremenskog razdoblja mjerenja. U početnom mjerenju prije CPB nije bilo značajne razlike, dok su u svim vremenskim točkama nakon CPB vrijednosti GEDVI bile značajno niže u skupini s AOB (P<0,001).

**Slika 22.** Dinamika vrijednosti GEDVI (ml/m<sup>2</sup>) tijekom promatranog razdoblja za skupinu koja je razvila AOB i za skupinu bez AOB: Friedmanov test



**Tablica 36.** Rezultati Friedmanovog testa za svaku skupinu iz slike 22

pRIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	75	103,813	4	<0,001
AOB	25	14,565	4	0,006

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; df – stupanj slobode; GEDVI – indeks globalnog volumena krvi na kraju dijastole; h-sat N – broj ispitanika; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti GEDVI koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem, dok su vrijednosti više od 3 interkvartilna raspona označene zvjezdicom.

Razlika u dinamici GEDVI za svaku pojedinu skupinu bila je značajna za obje skupine, i prikazana je na slici 22 i u tablici 36. U skupini bez AOB vrijednosti GEDVI dosežu normalne vrijednosti već 2 sata nakon CPB i ostaju ujednačene u preostalim mjerenjima. U AOB skupini nakon blagog pada vrijednosti GEDVI u prva 2 sata nakon CPB, slijedi postupni porast njegovih vrijednosti u sljedećim mjerenjima.

**Tablica 37.** Razlike u vrijednostima SVRI ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ ) u svakom promatranom vremenu između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
SVRI 0h ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ )	Bez AOB	75	1893,87	515,36	1078,00	3349,00	1506,00	1898,00	2214,00
	AOB	25	1772,52	677,85	387,00	2945,00	1241,00	1879,00	2371,50
SVRI 2h ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ )	Bez AOB	75	1300,48	317,29	618,00	2301,00	1075,00	1270,00	1450,00
	AOB	25	1830,08	450,94	1002,00	2824,00	1591,00	1753,00	2004,00
SVRI 6h ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ )	Bez AOB	75	1384,84	319,89	676,00	2448,00	1170,00	1356,00	1576,00
	AOB	25	1948,64	374,72	1223,00	3078,00	1766,50	1876,00	2156,00
SVRI 12h ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ )	Bez AOB	75	1495,71	341,59	819,00	2531,00	1280,00	1465,00	1757,00
	AOB	25	2034,16	384,08	1487,00	2897,00	1765,00	1936,00	2229,50
SVRI 24h ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ )	Bez AOB	75	1454,29	372,61	749,00	2601,00	1147,00	1444,00	1706,00
	AOB	25	1763,88	403,32	923,00	2945,00	1483,50	1686,00	1959,50

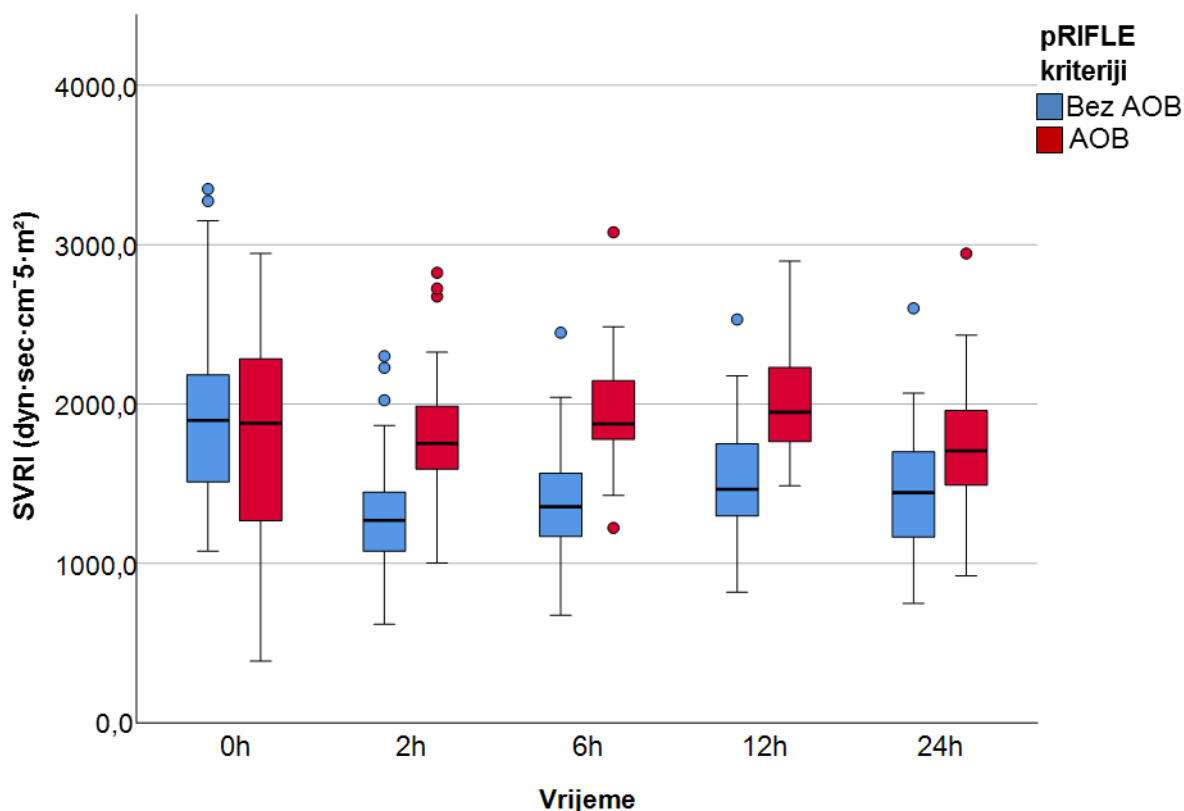
**Tablica 37a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 37

	Mann-Whitney U	Z	P
SVRI 0h ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ )	859,50	-0,62	0,535
SVRI 2h ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ )	283,00	-5,21	<0,001
SVRI 6h ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ )	204,00	-5,84	<0,001
SVRI 12h ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ )	253,00	-5,45	<0,001
SVRI 24h ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ )	539,50	-3,17	0,002

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; SVRI – indeks sistemskog vaskularnog otpora; Z - distribucija.

Tablice 37 i 37 a te slika 23 prikazuju razlike u vrijednostima SVRI između dviju skupina. U početnom mjerenju prije CPB nije bilo značajne razlike, dok su u svim vremenskim točkama nakon CPB te razlike dolazile do izražaja na razini  $P < 0,001$ .

**Slika 23.** Dinamika SVRI ( $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ ) tijekom promatranog razdoblja za skupinu koja je razvila AOB i za skupinu koja nije razvila AOB: Friedmanov test



**Tablica 38.** Rezultati Friedmanovog testa za svaku skupinu iz slike 23

pRIFLE kriteriji	N	Friedmanov $\chi^2$ test	Df	P
Bez AOB	75	71,101	4	<0,001
AOB	25	8,313	4	0,081

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; df – stupanj slobode; h – sat; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SVRI – indeks sistemskog vaskularnog otpora. Vrijednosti SVRI koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem.

Značajna razlika u dinamici kretanja SVRI vidljiva je samo u skupini bez AOB zbog naglog smanjenja SVRI 2 sata nakon CPB, nakon koji slijedi osjetan porast nakon 6 i 12 sati. Slična dinamika, samo bez značajnosti u razlici, primjećena je i u AOB skupini (slika 23 tablica 38).

**Tablica 39.** Razlike u vrijednostima EVLWI (ml/kg) u svakom promatranom vremenu između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
EVLWI 0h (ml/kg)	Bez AOB	75	18,73	7,29	6,00	37,00	12,00	19,00	24,00
	AOB	25	18,72	7,96	5,00	36,00	13,50	17,00	25,00
EVLWI 2h (ml/kg)	Bez AOB	75	12,29	4,49	5,00	28,00	9,00	11,00	15,00
	AOB	25	18,32	7,04	7,00	40,00	14,00	18,00	20,00
EVLWI 6h (ml/kg)	Bez AOB	75	10,87	3,94	3,00	24,00	9,00	10,00	13,00
	AOB	25	16,16	6,76	4,00	32,00	12,50	15,00	19,50
EVLWI 12h (ml/kg)	Bez AOB	75	10,29	3,41	3,00	22,00	8,00	10,00	12,00
	AOB	25	15,56	6,58	4,00	36,00	12,00	15,00	17,50
EVLWI 24h (ml/kg)	Bez AOB	75	10,07	2,69	5,00	17,00	8,00	10,00	12,00
	AOB	25	14,92	5,45	5,00	31,00	12,00	14,00	17,00

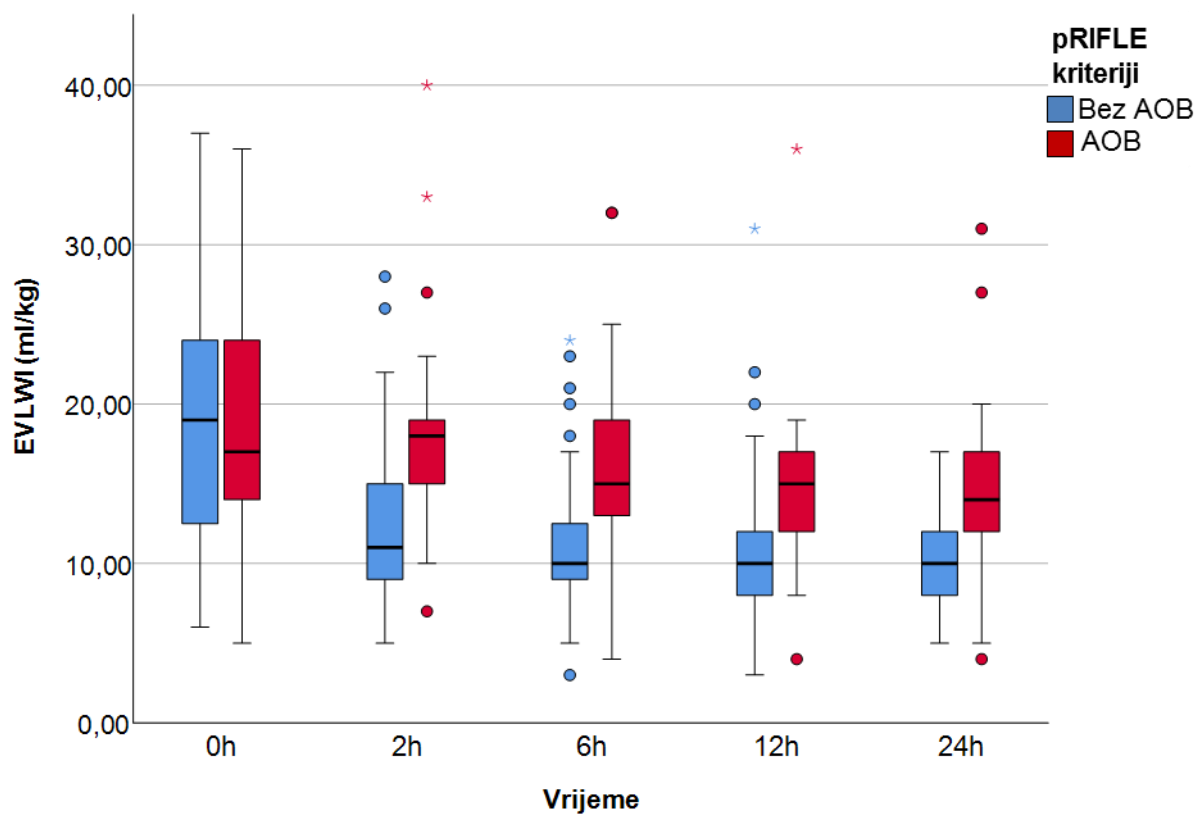
**Tablica 39a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 39

	Mann-Whitney U	Z	P
EVLWI 0h (ml/kg)	917,00	-0,16	0,870
EVLWI 2h (ml/kg)	386,50	-4,40	<0,001
EVLWI 6h (ml/kg)	428,00	-4,07	<0,001
EVLWI 12h (ml/kg)	376,50	-4,48	<0,001
EVLWI 24h (ml/kg)	337,00	-4,81	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; EVLWI – indeks ekstravaskularne vode u plućima; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; P – razina značajnosti.

Tablice 39 i 39a te slika 24 prikazuju vrijednosti i razlike u vrijednostima EVLWI među skupinama. U početnom mjerenju prije CPB nije bilo značajne razlike između skupina, dok su u svim vremenskim točkama nakon CPB vrijednosti EVLWI bile značajno niže u skupini s AOB (P<0,001).

**Slika 24.** Razlike u dinamici EVLWI (ml/kg) tijekom promatranog razdoblja za skupinu s AOB i za skupinu bez AOB: Friedmanov test



**Tablica 40.** Rezultati Friedmanovog testa za svaku skupinu iz slike 24

pRIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	75	142,659	4	<0,001
AOB	25	15,053	4	0,005

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; df – stupanj slobode; EVLWI – indeks ekstravaskularne vode u plućima; h – sat; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti EVLWI koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem, dok su vrijednosti više od 3 interkvartilna raspona označene zvjezdicom.

Dinamika kretanja vrijednosti EVLWI za svaku pojedinu skupinu je bila značajna, i prikazana je na slici 24 i u tablici 40.

## 5.5. Razlike oksigenacijskih parametara između skupine bolesnika s akutnom ozljedom bubrega i bez nje

**Tablica 41.** Razlike u vrijednostima ScvO<sub>2</sub> (%) u svakom promatranom vremenskom razdoblju između skupine ispitanika s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
ScvO <sub>2</sub> 0h (%)	Bez AOB	75	67,52	11,36	21,00	84,00	61,00	69,00	76,00
	AOB	25	60,36	9,81	38,00	78,00	55,00	60,00	67,50
ScvO <sub>2</sub> 2h (%)	Bez AOB	75	72,97	6,49	58,00	85,00	68,00	72,00	78,00
	AOB	25	56,60	10,79	26,00	69,00	52,50	60,00	63,00
ScvO <sub>2</sub> 6h (%)	Bez AOB	75	65,97	8,70	43,00	89,00	60,00	67,00	72,00
	AOB	25	48,72	13,41	24,00	70,00	40,50	47,00	59,00
ScvO <sub>2</sub> 12h (%)	Bez AOB	75	62,40	9,10	35,00	79,00	56,00	64,00	69,00
	AOB	25	49,48	10,34	24,00	68,00	42,50	51,00	57,00
ScvO <sub>2</sub> 24h (%)	Bez AOB	75	64,19	7,13	46,00	80,00	61,00	64,00	69,00
	AOB	25	50,80	11,97	30,00	71,00	39,50	53,00	61,00

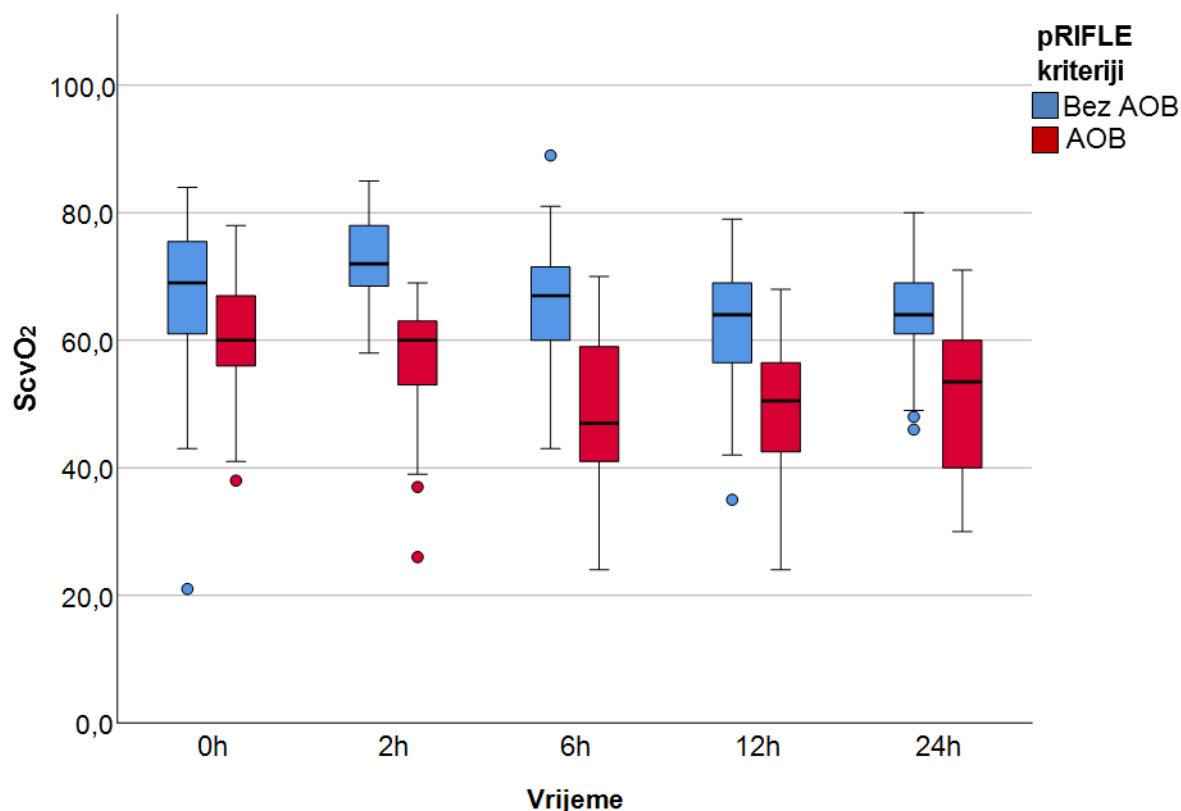
**Tablica 41a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 41

	Mann-Whitney U	Z	P
ScvO <sub>2</sub> 0h (%)	551,50	-3,07	0,002
ScvO <sub>2</sub> 2h (%)	119,00	-6,52	<0,001
ScvO <sub>2</sub> 6h (%)	280,50	-5,23	<0,001
ScvO <sub>2</sub> 12h (%)	313,50	-4,97	<0,001
ScvO <sub>2</sub> 24h (%)	330,50	-4,84	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SvO<sub>2</sub> - zasićenost centralne venske krvi kisikom; SD – standardno odstupanje; Z - distribucija.

Tablice 41 i 41a te slika 25 prikazuju razlike u vrijednostima ScvO<sub>2</sub> između skupina. Bolesnici koji su razvili AOB imaju značajno niže vrijednosti ScvO<sub>2</sub> neposredno prije CPB i u svim promatranim vremenima mjerenja nakon CPB.

**Slika 25.** Razlike u dinamici vrijednosti ScvO<sub>2</sub> (%) tijekom promatranog razdoblja za skupinu s AOB i za skupinu bez AOB: Friedmanov test



**Tablica 42.** Rezultati Friedmanovog testa za svaku skupinu iz slike 25

pRIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	75	75,451	4	<0,001
AOB	25	25,899	4	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; df – stupanj slobode; h – sat; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SvO<sub>2</sub> - zasićenost centralne venske krvi kisikom; Vrijednosti SvO<sub>2</sub> koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem.

Razlika u dinamici kretanja vrijednosti ScvO<sub>2</sub> za svaku pojedinu skupinu bila je značajna za obje skupine i prikazana je na slici 25 i u tablici 42. Vidljivo je da nakon početnog povećanja vrijednosti ScvO<sub>2</sub> u skupini bez AOB slijedi period nešto nižih, ali stabilnih srednjih vrijednosti iznad 60%, dok u skupini bez AOB slijedi nagli pad vrijednosti nakon 6 sati, koje ostaju vrlo niske i u slijedećim mjerenjima.



**Tablica 43.** Razlike u vrijednostima DO<sub>2</sub>I (ml/min/m<sup>2</sup>) u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
DO <sub>2</sub> I 0h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	406,69	105,57	175,00	682,00	320,00	394,00	496,00
	AOB	25	428,76	166,52	215,00	805,00	306,50	385,00	564,00
DO <sub>2</sub> I 2h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	585,48	115,12	327,00	853,00	501,00	580,00	672,00
	AOB	25	383,92	82,42	226,00	556,00	329,50	365,00	441,00
DO <sub>2</sub> I 6h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	665,00	122,16	301,00	895,00	568,00	667,00	766,00
	AOB	25	424,00	97,25	245,00	680,00	366,00	416,00	490,50
DO <sub>2</sub> I 12h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	640,79	130,33	407,00	977,00	539,00	630,00	709,00
	AOB	25	432,40	98,08	221,00	574,00	359,00	450,00	523,50
DO <sub>2</sub> I 24h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	636,60	116,69	400,00	871,00	540,00	650,00	722,00
	AOB	25	462,12	107,85	238,00	682,00	406,00	435,00	548,50

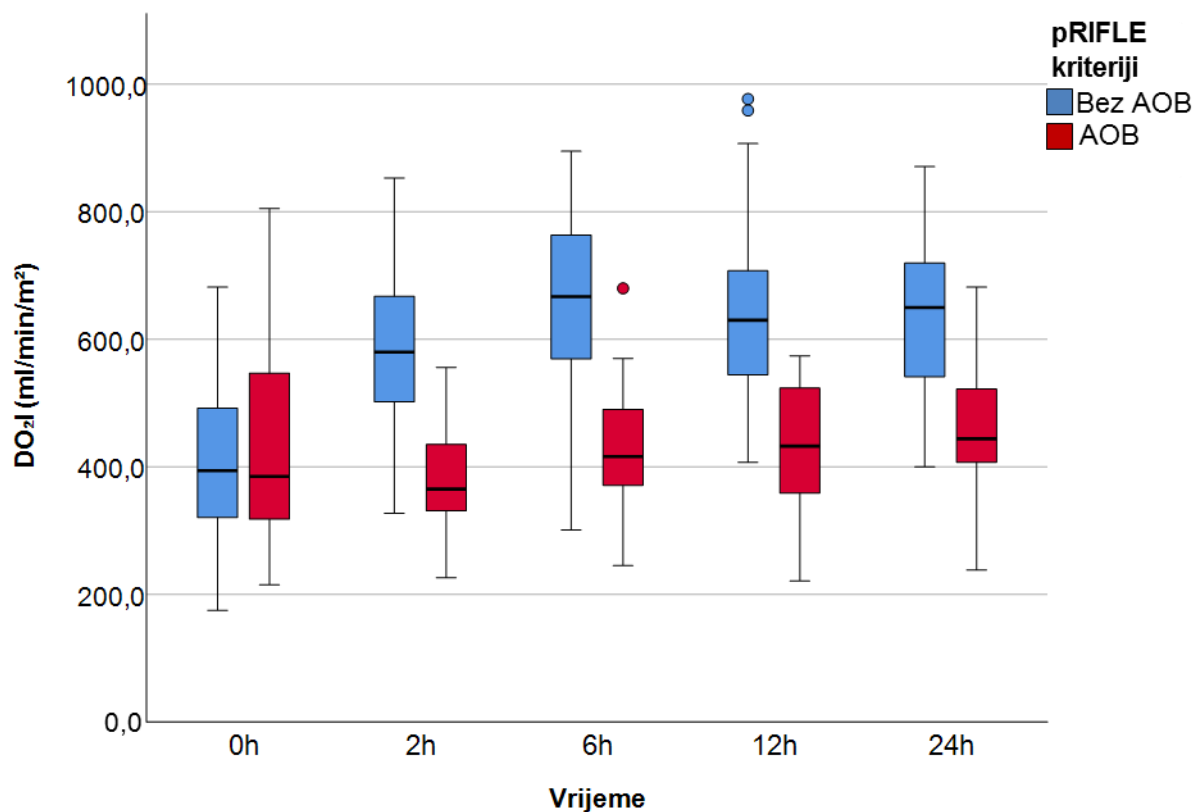
**Tablica 43a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 43

	Mann-Whitney U	Z	P
DO <sub>2</sub> I 0h (ml/min/m <sup>2</sup> )	932,50	-0,04	0,968
DO <sub>2</sub> I 2h (ml/min/m <sup>2</sup> )	143,50	-6,32	<0,001
DO <sub>2</sub> I 6h (ml/min/m <sup>2</sup> )	111,00	-6,58	<0,001
DO <sub>2</sub> I 12h (ml/min/m <sup>2</sup> )	175,50	-6,07	<0,001
DO <sub>2</sub> I 24h (ml/min/m <sup>2</sup> )	254,00	-5,44	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z - distribucija.

Razlike u vrijednostima DO<sub>2</sub>I između ispitivanih skupina zorno su vidljive u tablicama 43 i 43a te na slici 26. Prije CPB nije bilo značajne razlike u DO<sub>2</sub>I, dok su u svim mjerenjima nakon CPB te razlike dolazile do izražaja na razini P<0,001 (značajno niže u skupini s AOB).

**Slika 26.** Razlike u dinamici DO<sub>2</sub>I (ml/min/m<sup>2</sup>) tijekom promatranog razdoblja za skupinu s AOB i za skupinu bez AOB: Friedmanov test



**Tablica 44.** Rezultati Friedmanovog testa za svaku skupinu iz slike 26

pRIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	75	125,062	4	<0,001
AOB	25	8,416	4	0,077

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; df – stupanj slobode; h – sat; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti DO<sub>2</sub>I koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem.

Dinamika kretanja pokazuje značajni poslijeoperacijski porast vrijednosti DO<sub>2</sub>I (P<0,001) u skupini bez AOB, dok u skupini s AOB postoji trend porasta vrijednosti DO<sub>2</sub>I, ali bez statistički značajne razlike (P=0,077) (tablica 44).

**Tablica 45.** Razlike u vrijednostima VO<sub>2</sub>I (ml/min/m<sup>2</sup>) u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

RIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
VO <sub>2</sub> I 0h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	124,89	46,32	45,00	255,00	93,00	119,00	152,00
	AOB	25	161,84	75,89	63,00	325,00	105,50	142,00	205,00
VO <sub>2</sub> I 2h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	156,96	49,81	62,00	271,00	118,00	154,00	189,00
	AOB	25	155,96	40,17	102,00	271,00	125,50	151,00	171,50
VO <sub>2</sub> I 6h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	242,43	216,69	57,00	801,00	171,00	217,00	258,00
	AOB	25	201,48	48,12	108,00	326,00	171,50	205,00	237,00
VO <sub>2</sub> I 12h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	224,79	68,89	101,00	545,00	184,00	215,00	263,00
	AOB	25	208,24	56,16	86,00	292,00	159,00	216,00	259,50
VO <sub>2</sub> I 24h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Bez AOB	75	208,24	50,31	54,00	324,00	179,00	205,00	240,00
	AOB	25	200,56	57,34	115,00	335,00	169,00	187,00	225,50

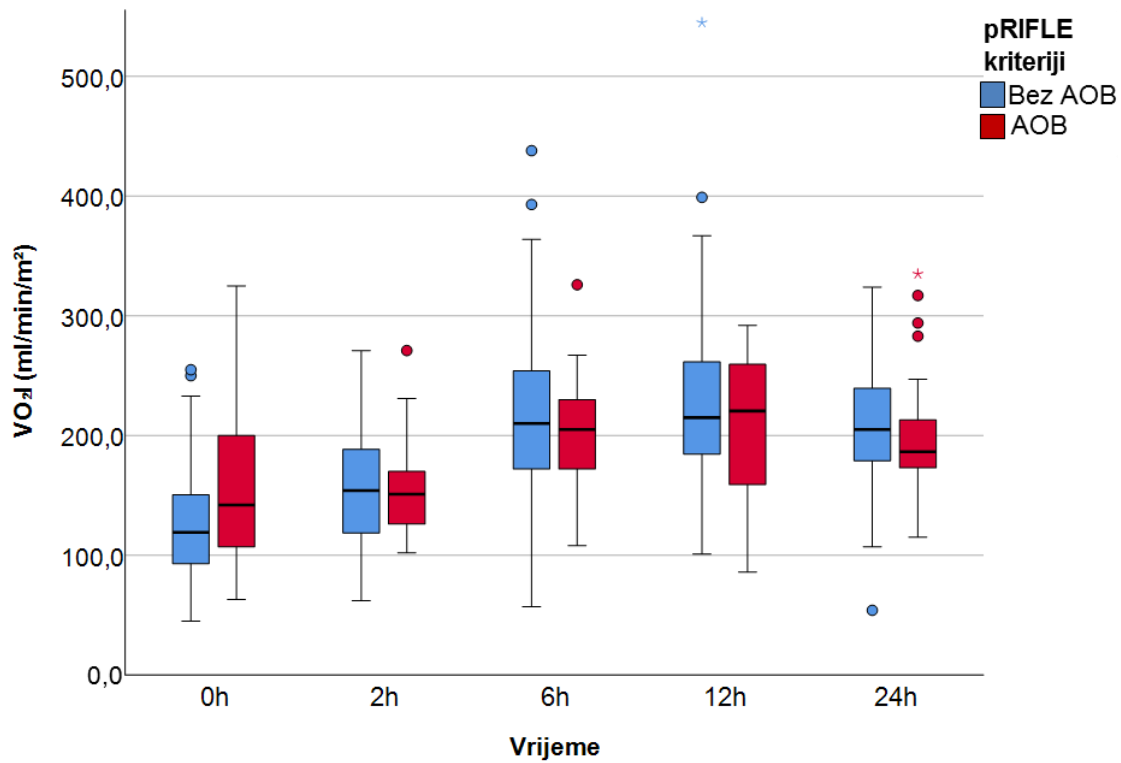
**Tablica 45a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 45

	Mann-Whitney U	Z	P
VO <sub>2</sub> I 0h (ml/min/m <sup>2</sup> )	699,00	-1,90	0,058
VO <sub>2</sub> I 2h (ml/min/m <sup>2</sup> )	923,00	-0,12	0,908
VO <sub>2</sub> I 6h (ml/min/m <sup>2</sup> )	800,50	-1,09	0,275
VO <sub>2</sub> I 12h (ml/min/m <sup>2</sup> )	863,00	-0,59	0,553
VO <sub>2</sub> I 24h (ml/min/m <sup>2</sup> )	779,50	-1,26	0,208

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika; Z - distribucija.

Vrijednosti i razlike u vrijednostima VO<sub>2</sub>I između skupina vidljive su u tablicama 45 i 45a te na slici 27. Nije bilo značajnih razlika VO<sub>2</sub>I između skupina ni u jednoj vremenskoj točki mjerenja, premda je početna vrijednost granično niža u skupini s AOB (P=0,058). Nešto niže početne vrijednosti VO<sub>2</sub>I u obje skupine mogu biti dijelom uvjetovane nižim početnim vrijednostima CI (tablica 27 i 29, slike 18 i 19) i SaO<sub>2</sub> (tablica 93), koje kao varijable utječu na izračun VO<sub>2</sub>I ( $VO_2I = CI \times Hb \times 1,34 \times (SaO_2 - ScvO_2)$ ).

**Slika 27.** Razlike u dinamici  $VO_2I$  ( $ml/min/m^2$ ) tijekom promatranog razdoblja za skupinu s AOB i za skupinu bez AOB: Friedmanov test



**Tablica 46.** Rezultati Friedmanovog testa za svaku skupinu iz slike 27

RIFLE kriteriji	N	Friedmanov $\chi^2$ test	df	P
Bez AOB	75	131,719	4	<0,001
AOB	25	20,705	4	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; df – stupanj slobode; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji;  $VO_2I$  – indeks potrošnje kisika. Vrijednosti  $VO_2I$  koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem, dok su vrijednosti više od 3 interkvartilna raspona označene zvjezdicom.

Dinamika kretanja vrijednosti  $VO_2I$  za svaku pojedinu skupinu prikazana je na slici 27, i bila je značajna za obje skupine (tablica 46).

**Tablica 47.** Razlike u stupnju izdvajanja kisika (OER) (frakcija) u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
OER 0h	Bez AOB	75	0,31	0,11	0,15	0,75	0,24	0,29	0,38
	AOB	25	0,37	0,10	0,21	0,62	0,29	0,37	0,43
OER 2h	Bez AOB	75	0,27	0,07	0,14	0,41	0,22	0,27	0,31
	AOB	25	0,41	0,11	0,27	0,72	0,34	0,37	0,47
OER 6h	Bez AOB	75	0,33	0,08	0,11	0,53	0,27	0,33	0,39
	AOB	25	0,49	0,13	0,29	0,74	0,40	0,49	0,58
OER 12h	Bez AOB	75	0,36	0,09	0,21	0,63	0,30	0,35	0,42
	AOB	25	0,48	0,10	0,30	0,71	0,42	0,46	0,55
OER 24h	Bez AOB	75	0,34	0,07	0,19	0,51	0,30	0,34	0,38
	AOB	25	0,45	0,11	0,28	0,67	0,36	0,42	0,53

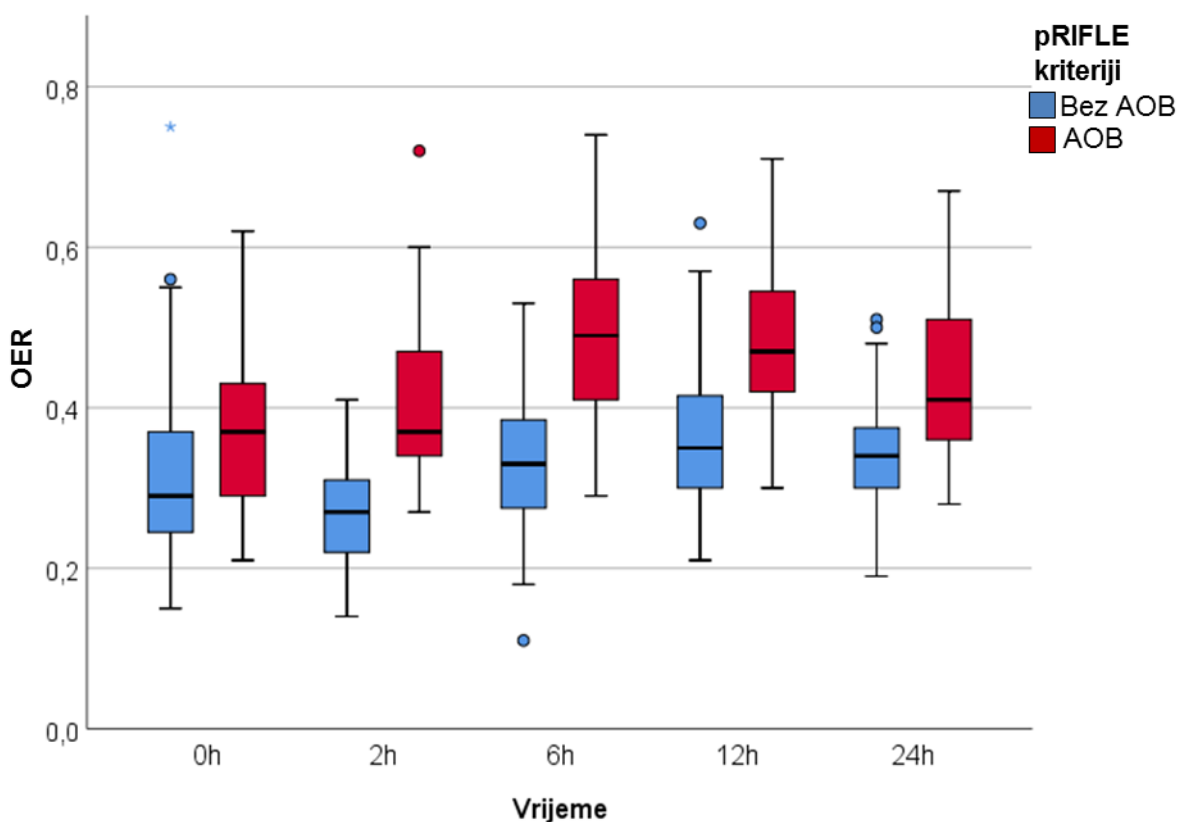
**Tablica 47a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 47

	Mann-Whitney U	Z	P
OER 0h	574,500	-2,893	0,004
OER 2h	188,500	-5,968	<0,001
OER 6h	284,000	-5,206	<0,001
OER 12h	361,000	-4,593	<0,001
OER 24h	368,000	-4,540	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h –sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; OER – stupanj izdvajanja kisika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z - distribucija.

Vrijednosti i razlike u vrijednostima OER u svakom promatranom vremenu između skupine ispitanika s AOB i bez AOB prikazane su u tablicama 47 i 47a te na slici 28. Bolesnici koji su razvili AOB imaju značajno veći stupanj izdvajanja kisika iz krvi u svim promatranim vremenima mjerenja, uključujući i vrijeme prije CPB. Veći OER prije operacije u skupini s AOB dobrim se dijelom može objasniti većom potrošnjom kisika u uvjetima prijeoperacijske hipoksemije (tablica 45, slika 27). Naime, u toj skupini je broj bolesnika s cijanotičnim srčanim grješcima bio značajno veći u odnosu na skupinu bez AOB (P=0,001) (tablica 26). To potvrđuju i niže početne vrijednosti ScvO<sub>2</sub> (tablica 41, slika 25) i SaO<sub>2</sub> (tablica 93).

**Slika 28.** Razlike u dinamici OER (frakcija) tijekom promatranog razdoblja za skupinu s AOB i za skupinu bez AOB: Friedmanov test



**Tablica 48.** Rezultati Friedmanovog testa za svaku skupinu iz slike 28

pRIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	75	58,61	4	<0,001
AOB	25	21,28	4	0,077

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; OER – stupanj izdavanja kisika; df – stupanj slobode; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti OER koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon su označene kružićem, dok su vrijednosti više od 3 interkvartilna raspona označene zvjezdicom.

Dinamika kretanja vrijednosti i razlike u vrijednosti OER za svaku pojedinu skupinu prikazana je na slici 28 i bila je značajna za obje skupine (tablica 48).

## 5.6. Razlike koncentracije ranih biokemijskih biljega između skupine bolesnika s akutnom ozljedom bubrega i bez nje

**Tablica 49.** Razlike u vrijednostima CysC u plazmi (mg/l) u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

RIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
CysCpl 0h (mg/l)	Bez AOB	75	0,74	0,14	0,43	1,08	0,65	0,74	0,84
	AOB	25	0,77	0,16	0,53	1,09	0,64	0,76	0,86
CysCpl 2h (mg/l)	Bez AOB	75	0,76	0,16	0,44	1,06	0,64	0,75	0,88
	AOB	25	1,08	0,23	0,61	1,61	0,93	1,05	1,23
CysCpl 6h (mg/l)	Bez AOB	75	0,83	0,19	0,36	1,27	0,71	0,79	1,02
	AOB	25	1,31	0,24	0,92	1,99	1,21	1,33	1,40
CysCpl 12h (mg/l)	Bez AOB	75	0,82	0,19	0,42	1,21	0,71	0,79	0,96
	AOB	25	1,32	0,22	0,83	1,75	1,18	1,29	1,49
CysCpl 24h (mg/l)	Bez AOB	75	0,81	0,18	0,39	1,21	0,71	0,80	0,96
	AOB	25	1,20	0,36	0,54	2,24	0,97	1,16	1,42

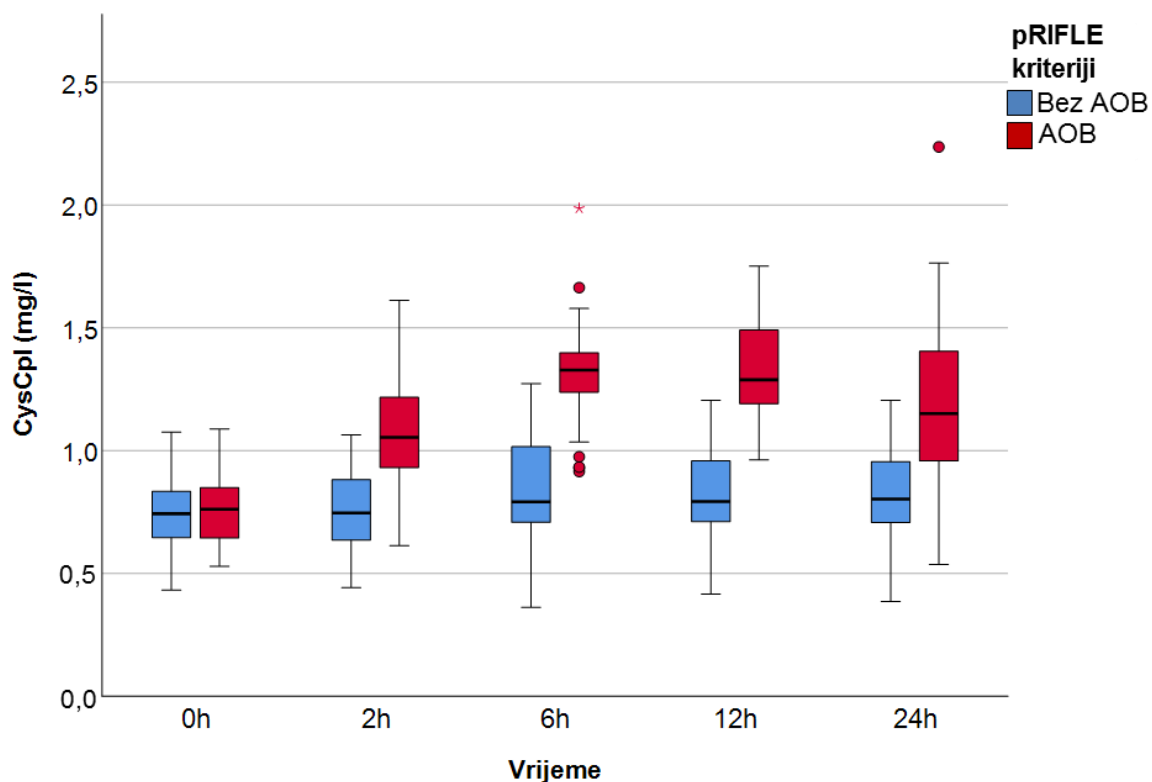
**Tablica 49a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 49

	Mann-Whitney U	Z	P
CysCpl 0h (mg/l)	871,00	-0,53	0,597
CysCpl 2h (mg/l)	253,00	-5,45	<0,001
CysCpl 6h (mg/l)	109,00	-6,60	<0,001
CysCpl 12h (mg/l)	73,00	-6,88	<0,001
CysCpl 24h (mg/l)	290,00	-5,15	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z – distribucija.

Tablice 49 i 49 a, te slika 29 prikazuju vrijednosti i razlike u vrijednostima CysC u plazmi između ispitivanih skupina. U razdoblju neposredno prije operacije nema značajne razlike u bazalnoj koncentraciji CysC među skupinama. Međutim, u svim narednim vremenskim točkama te razlike su dolazile do izražaja na razini  $P < 0,001$  (značajno niže vrijednosti u skupini s AOB). Najveće razlike među skupinama su vidljive 6 i 12 sati nakon CPB zbog porasta razine CysC u skupini s AOB. Vrijednosti koje odstupaju najmanje 1,5 (kružić) ili najmanje 3 (zvjezdica) interkvartilna raspona odnose se na 2 bolesnika s najtežim oblikom (F) AOB po pRIFLE kriterijima.

**Slika 29.** Razlike u dinamici CysC u plazmi (mg/l) tijekom promatranog razdoblja za skupinu s AOB i za skupinu bez AOB: Friedmanov test



**Tablica 50.** Rezultati Friedmanovog testa za svaku skupinu iz slike 29

RIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	75	13,815	4	0,008
AOB	25	55,776	4	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; CysCpl – cistatin C u plazmi; df – stupanj slobode; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti CysC koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem, dok su vrijednosti više od 3 interkvartilna raspona označene zvjezdicom.

Dinamika kretanja Cys C za svaku pojedinu skupinu prikazana je na slici 29 i bila je značajna za obje skupine (tablica 50). Najviše vrijednosti CysC zabilježene su 6 i 12 sati nakon CPB, i to u obje skupine. Nakon toga njegova razina ostaje stabilna u skupini bez AOB, a u AOB skupini slijedi zamjetan pad nakon 24 sata po završetku CPB.



**Tablica 51.** Razlike u vrijednostima NGAL u urinu (ng/ml) u svakom promatranom vremenu između skupine s AOB i skupine bez AOB: Mann-Whitney U test

RIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
NGALu 0h (ng/ml)	Bez AOB	75	13,12	16,45	0,00	91,80	3,90	8,50	14,10
	AOB	25	20,34	19,90	0,00	80,70	8,55	11,50	30,45
NGALu 2h (ng/ml)	Bez AOB	75	23,10	32,73	0,00	141,60	3,70	9,40	28,50
	AOB	25	132,36	103,04	0,00	379,90	45,50	124,50	198,50
NGALu 6h (ng/ml)	Bez AOB	75	14,73	20,31	0,00	115,60	5,30	8,40	14,90
	AOB	25	179,40	234,80	5,60	1076,40	36,45	126,90	172,70
NGALu 12h (ng/ml)	Bez AOB	75	9,41	11,32	0,00	79,80	3,30	6,60	11,40
	AOB	25	94,43	92,75	3,70	377,20	21,85	78,70	134,65
NGALu 24h (ng/ml)	Bez AOB	75	10,57	15,36	0,00	118,80	3,40	8,20	11,20
	AOB	25	53,60	71,23	5,70	312,30	11,85	19,90	64,95

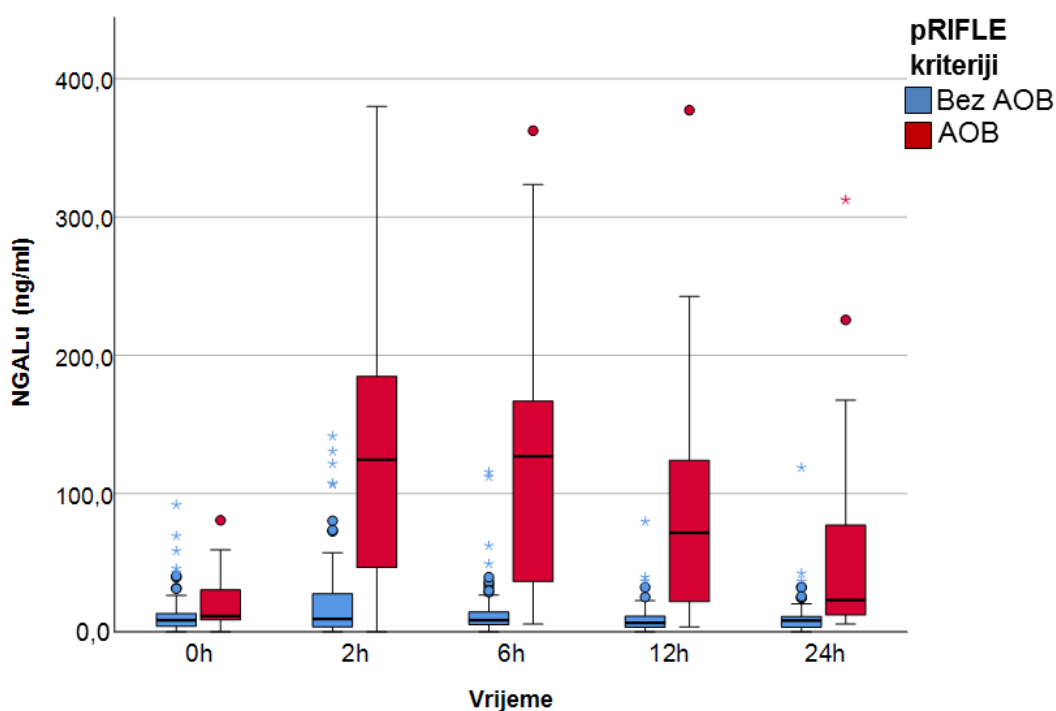
**Tablica 51a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 51

	Mann-Whitney U	Z	P
NGALu 0h (ng/ml)	627,50	-2,47	0,014
NGALu 2h (ng/ml)	276,50	-5,26	<0,001
NGALu 6h (ng/ml)	136,50	-6,38	<0,001
NGALu 12h (ng/ml)	165,00	-6,15	<0,001
NGALu 24h (ng/ml)	302,00	-5,06	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; NGALu – NGAL u urinu; N – broj ispitanika; Min – najmanja vrijednost; Max – najviša vrijednost; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z – distribucija.

Tablice 51 i 51a te slika 30 prikazuju vrijednosti i razlike u vrijednostima NGAL u urinu između ispitivanih skupina. Postoje značajne razlike u svim promatranim vremenima mjerenja. Ispitanici u AOB skupini imaju značajno niže vrijednosti NGAL i prije CPB (P=0,014), a nakon CPB te razlike postaju još izraženije, tj. do razine značajnosti od P<0,001. Najveće razlike među skupinama zapažene su 2 i 6 sati nakon CPB, kada slijedi i najveći porast razine NGALu u skupini ispitanika s AOB.

**Slika 30.** Razlike u dinamici NGALu (ng/ml) tijekom promatranog razdoblja za skupinu koja je razvila AOB i za skupinu koja nije razvila AOB: Friedmanov test



**Tablica 52.** Rezultati Friedmanovog testa za obje skupine iz slike 30

RIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	75	8,068	4	0,089
AOB	25	36,256	4	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; N – broj ispitanika; NGALu – NGAL u urinu; df – stupanj slobode; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti NGAL u plazmi koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem, dok su vrijednosti više od 3 interkvartilna raspona označene zvjezdicom.

Dinamika kretanja vrijednosti za svaku pojedinu skupinu prikazana je na slici 30, i bila je značajna samo u AOB skupini ( $P < 0,001$ ) (tablica 52). Vidljivo je da u skupini s AOB vrijednosti NGAL u urinu rastu naglo već 2 sata nakon CPB, te dosežu najvišu razinu u 6. satu, a onda postoji trend pada u slijedećih 12 sati. Najviše vrijednosti (označene kružićima i zvjezdicama) pripadale su bolesnicima s težim oblicima AOB (I i F) po pRIFLE kriterijima, što potvrđuje ranija zapažanja da NGAL u urinu može stratificirati bolesnike po težini AOB (31-33,210,227).

**Tablica 53.** Razlike u vrijednostima NGAL u plazmi (ng/ml) u svakom promatranom vremenu između skupine s AOB i skupine bez AOB: Mann-Whitney U test

RIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			
						25.	Medijan	75.	
NGALpl 0h (ng/ml)	Bez AOB	74	69,98	39,52	12,43	291,45	46,51	64,64	86,99
	AOB	25	68,74	27,98	14,26	125,49	52,72	59,92	94,57
NGALpl 2h (ng/ml)	Bez AOB	75	135,10	70,17	29,37	410,18	92,04	121,73	160,61
	AOB	25	187,54	85,39	63,61	397,85	117,12	157,23	261,94
NGALpl 6h (ng/ml)	Bez AOB	75	111,13	62,36	29,44	398,65	74,03	100,03	125,46
	AOB	25	183,41	86,82	76,42	410,13	111,63	168,18	227,89
NGALpl 12h (ng/ml)	Bez AOB	75	88,23	60,24	7,26	401,83	54,36	72,12	109,07
	AOB	25	161,35	95,04	57,39	489,33	106,93	135,05	200,84
NGALpl 24h (ng/ml)	Bez AOB	75	98,31	59,52	5,36	292,71	54,92	88,36	121,32
	AOB	25	154,43	81,09	53,84	410,55	99,53	128,23	196,38

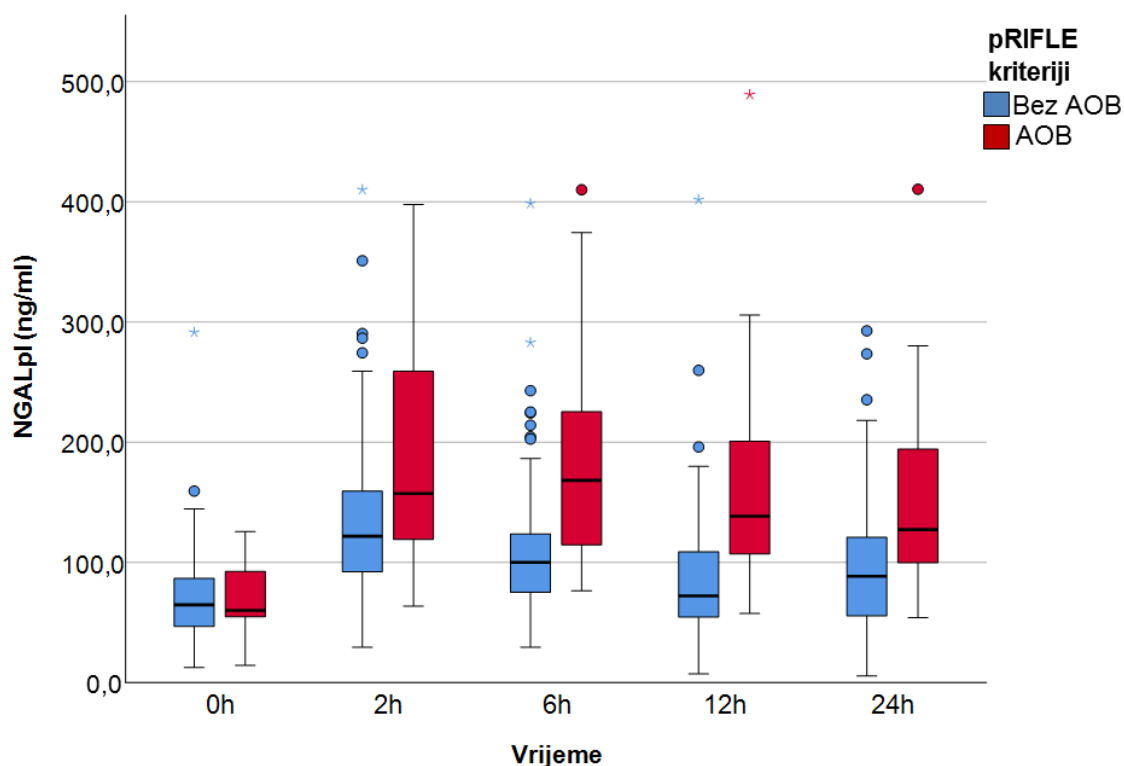
**Tablica 53a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 53

	Mann-Whitney U	Z	P
NGALpl 0h (ng/ml)	895,00	-0,24	0,809
NGALpl 2h (ng/ml)	568,00	-2,94	0,003
NGALpl 6h (ng/ml)	417,00	-4,14	<0,001
NGALpl 12h (ng/ml)	380,00	-4,44	<0,001
NGALpl 24h (ng/ml)	506,00	-3,43	0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; NGALpl – NGAL u plazmi; N – broj ispitanika; Min – najmanja vrijednost; Max – najviša vrijednost; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z – distribucija.

Tablice 53 i 53a, te slika 31 prikazuju vrijednosti i razlike u vrijednostima NGAL u plazmi u svakom promatranom vremenu između ispitivanih skupina. U početnom mjerenju prije CPB, koje je ujedno i kontrolna vrijednost, nije bilo značajne razlike, dok su u svim vremenskim točkama nakon završetka CPB te razlike bile značajno više u skupini s AOB ( $P < 0,001$ ). Najveća razlika u vrijednostima među skupinama zapažaju se 6 i 12 sati nakon CPB.

**Slika 31.** Razlike u dinamici NGAL u plazmi (ng/ml) tijekom promatranog razdoblja za skupinu s AOB i za skupinu bez AOB: Friedmanov test



**Tablica 54.** Rezultati Friedmanovog testa za obje skupine iz slike 31

RIFLE kriteriji	N	Friedmanov $X^2$ test	df	P
Bez AOB	74	107,373	4	<0,001
AOB	25	46,688	4	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; df – stupanj slobode; h – sat; NGALpl – NGAL u plazmi; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti NGAL u plazmi koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem, dok su vrijednosti više od 3 interkvartilna raspona označene zvjezdicom.

Dinamika kretanja vrijednosti NGAL u plazmi za svaku pojedinu skupinu prikazana je na slici 31 i bila je značajna za obje skupine (tablica 54). Vrijednosti NGAL u plazmi u skupini bez AOB, nakon početnog porasta 2 sata nakon CPB, počinju postupno padati na prijeoperacijsku razinu nakon 12 sati, dok u skupini s AOB postoji trend porasta njegove razine 6 sati nakon CPB, a onda postoji trend postupnog pada u narednih 18 sati.

**Tablica 55.** Razlike u vrijednostima KIM-1 u urinu (ng/ml) u svakom promatranom vremenu između skupine s AOB i skupine bez AOB: Mann-Whitney U test

RIFLE kriteriji		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
							25.	Medijan	75.
KIM-1u 0h (ng/ml)	Bez AOB	75	0,04	0,03	0,01	0,15	0,02	0,03	0,05
	AOB	25	0,03	0,03	0,01	0,11	0,01	0,03	0,05
KIM-1u 2h (ng/ml)	Bez AOB	75	0,06	0,06	0,01	0,28	0,02	0,04	0,08
	AOB	25	0,14	0,15	0,01	0,64	0,03	0,08	0,21
KIM1-u 6h (ng/ml)	Bez AOB	75	0,06	0,08	0,01	0,58	0,01	0,03	0,07
	AOB	25	0,39	0,35	0,01	1,25	0,09	0,29	0,61
KIM-1u 12h (ng/ml)	Bez AOB	74	0,06	0,06	0,01	0,28	0,02	0,03	0,07
	AOB	25	0,73	0,76	0,01	2,91	0,14	0,45	1,11
KIMu 24h (ng/ml)	Bez AOB	75	0,09	0,07	0,01	0,25	0,04	0,07	0,14
	AOB	25	0,98	1,36	0,01	4,57	0,08	0,23	1,46

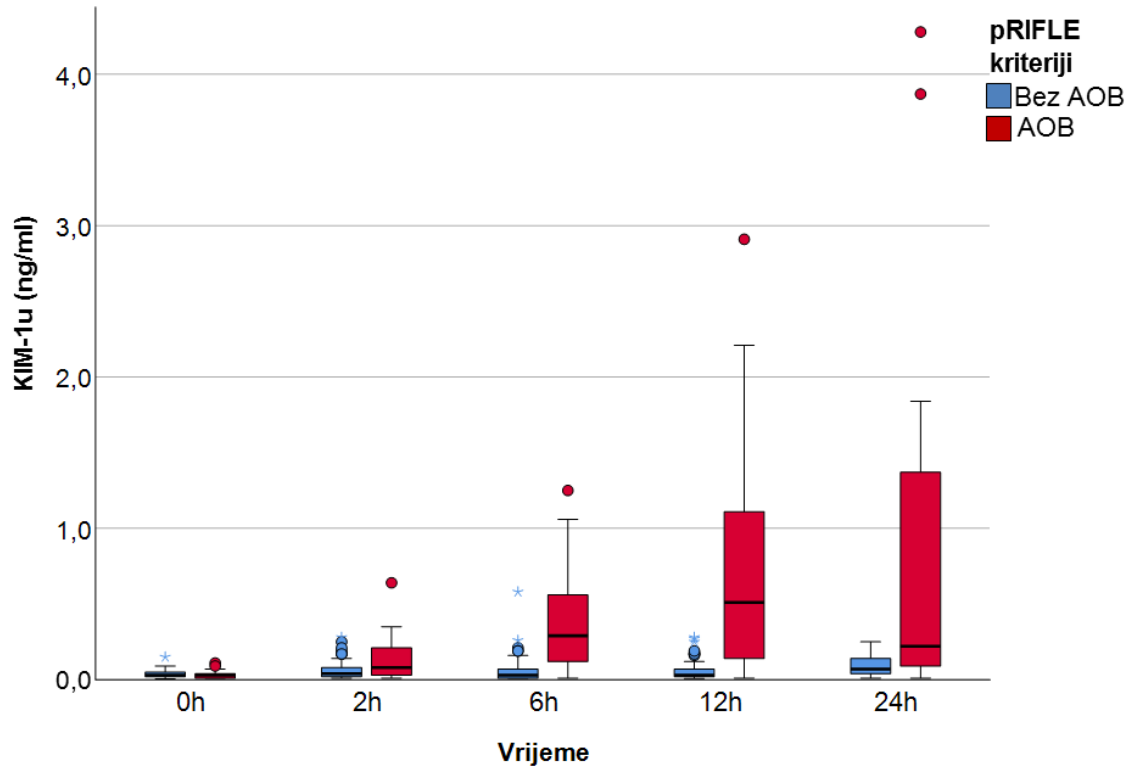
**Tablica 55a.** Rezultati Mann-Whitney U testa iz tablice 55

	Mann-Whitney U	Z	P
KIM-1u 0h (ng/ml)	898,00	-0,32	0,750
KIM-1u 2h (ng/ml)	633,00	-2,43	0,015
KIM-1u 6h (ng/ml)	257,50	-5,45	<0,001
KIM-1u 12h (ng/ml)	266,00	-5,34	<0,001
KIM-1u 24h (ng/ml)	479,50	-3,65	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; N – broj ispitanika; Min – najmanja vrijednost; Max – najviša vrijednost; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji; SD – standardno odstupanje; Z – distribucija.

Vrijednosti i razlike u vrijednostima KIM-1 u svakom promatranom vremenu između skupina ispitanika mogu se zorno vidjeti u tablicama 55 i 55a te na slici 30. U početnom mjerenju prije CPB, koje je ujedno i kontrolna vrijednost, nije bilo značajne razlike, dok su u vremenskim točkama 2, 6, 12 i 24 sata nakon CPB te razlike značajno više u skupini s AOB ( $P < 0,001$ ). Ako usporedimo medijane vrijednosti u obje skupine najveće razlike su vidljive 6 i 12 h nakon CPB, premda je najveća razlika vrijednosti kod 75. centile zabilježena 24 sata nakon CPB zbog visokih vrijednosti KIM-1 kod bolesnika sa težim stadijem (I i F) (8 od 25 bolesnika). Međutim, oni čine manji udio u odnosu na blaži oblik (R) AOB (17 bolesnika), čije vrijednosti padaju u tom periodu. Ako usporedimo aritmetičke sredine, najveća razlika među skupinama (uz najveću SD) je zabilježena 24 sata nakon CPB, zbog najviših vrijednosti KIM-1 kod bolesnika s težim stadijem (I i F) u tom periodu. Medijan pouzdanije od aritmetičke sredine izražava razliku među skupinama, i razliku u dinamici vrijednosti unutar svake skupine (slika 32).

**Slika 32.** Razlike u dinamici KIM-1 u urinu (ng/ml) tijekom promatranog razdoblja za skupinu koja je razvila AOB i za skupinu koja nije razvila AOB: Friedmanov test



**Tablica 56.** Rezultati Friedmanovog testa iz slike 32

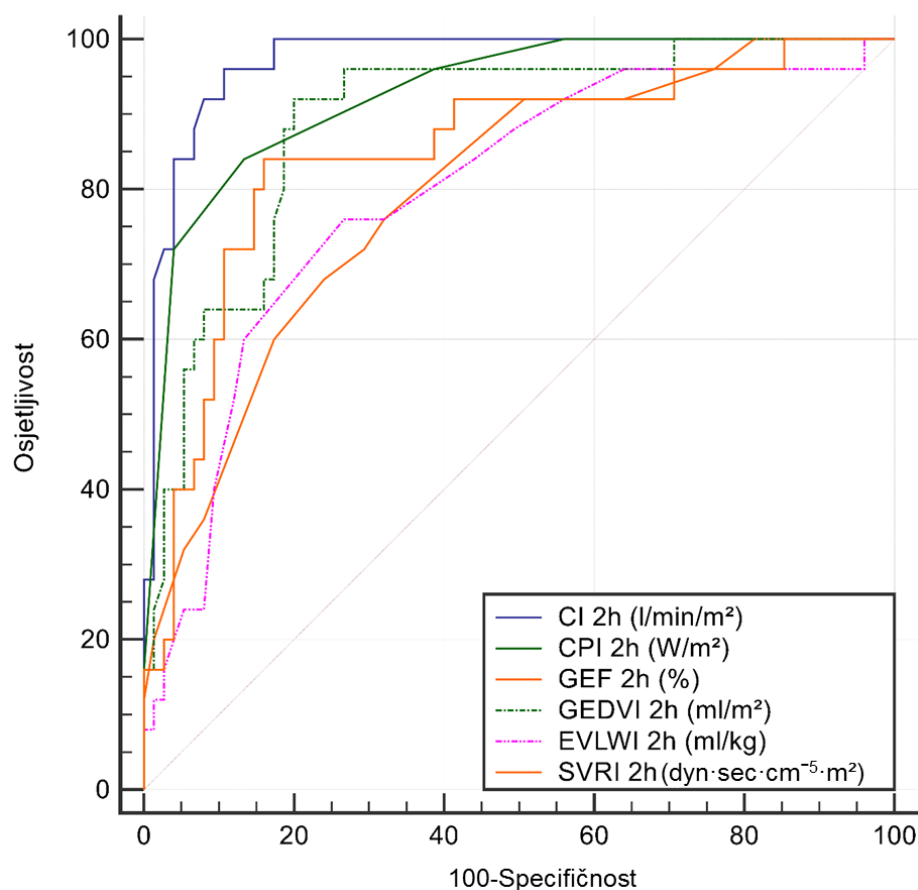
RIFLE kriteriji	N	Friedmanov X <sup>2</sup> test	df	P
Bez AOB	74	45,845	4	<0,001
AOB	25	57,896	4	<0,001

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; df – stupanj slobode; KIM-1u – KIM-1 u urinu; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; pRIFLE – pedijatrijski RIFLE kriteriji. Vrijednosti koje su odstupale za najmanje 1,5 interkvartilni raspon označene su kružićem, dok su vrijednosti više od 3 interkvartilna raspona označene zvjezdicom.

Dinamika kretanja KIM-1 u urinu za svaku pojedinu skupinu prikazana je na slici 32 i bila je značajna za obje skupine (tablica 56). Dok u skupini bez AOB srednje vrijednosti KIM-1 postupno rastu tijekom 24 h nakon CPB, u skupini s AOB njegove srednje vrijednosti počinju padati nakon 12 sati, što se da objasniti padom vrijednosti KIM-1 u bolesnika sa lakšim stadijem (R) AOB kojih je ujedno i najviše u toj skupini.

## 5.6. Predviđanje razvoja akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja pomoću hemodinamskih parametara

**Slika 33.** ROC analiza pojedinih hemodinamskih parametara u odnosu na predviđanje razvoja KK-AOB 2 sata nakon CPB



**Tablica 57.** AUC vrijednosti za hemodinamske parametre iz slike 33

Varijabla	AUC	SE	95% CI
CI	0,97	0,01	0,918-0,995
CPI	0,93	0,03	0,859-0,970
GEF	0,80	0,05	0,705-0,871
GEDVI	0,89	0,04	0,813-0,945
EVLWI	0,79	0,05	0,701-0,868
SVRI	0,85	0,05	0,764-0,913

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CI – srčani indeks; CPI – indeks srčane snage; EVLWI – indeks ekstravaskularne plućne vode; GEF – globalna izbačajna frakcija; GEDVI – indeks globalnog volumena krvi na kraju dijastole; h – sat; ROC – krivulja osjetljivosti; SE – standardna pogreška; SVRI – indeks sistemskog vaskularnog otpora; \* - na krivulji nema PCCI zbog tehničkih nemogućnosti prikaza više od 6 varijabli.

**Tablica 58.** Dijagnostička svojstva pojedinih hemodinamskih parametara u predviđanju razvoja KK-AOB 2 sata nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

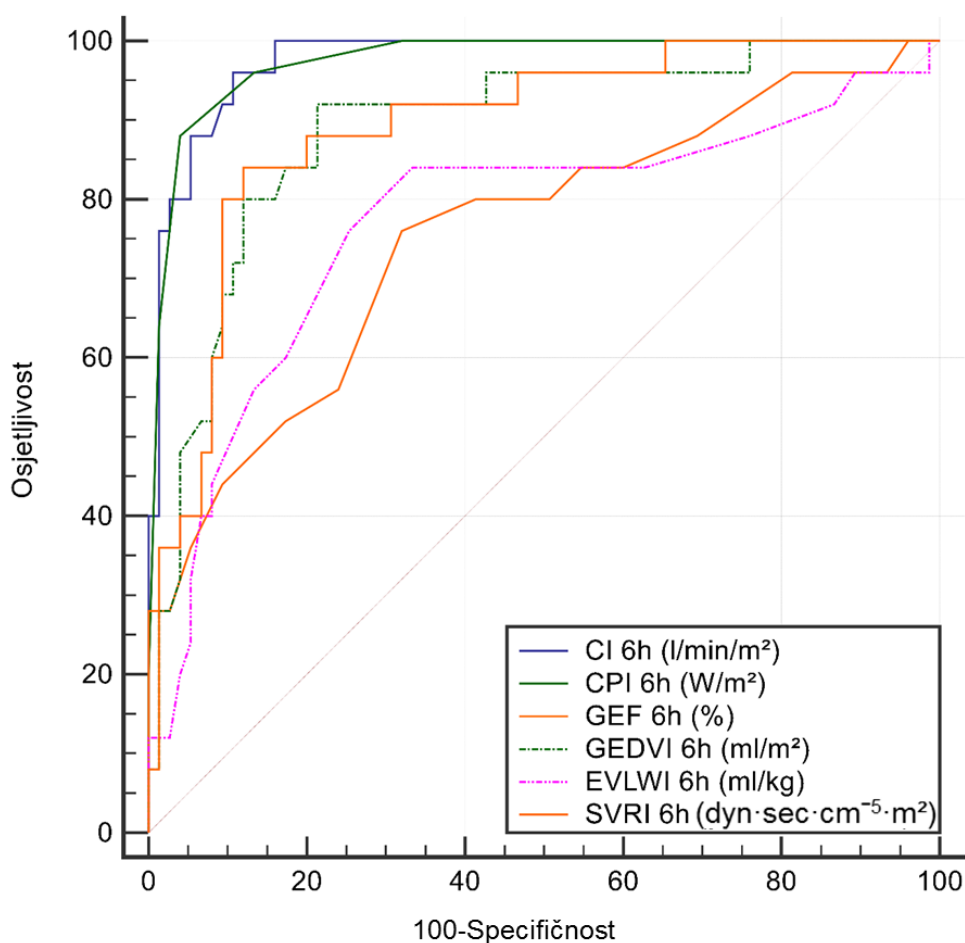
Predviđanje KK-AOB	Nakon 2h				OR (95% CI)
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	
CI (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤3,34	0,96	0,89	0,97	201,0 (23,9-1692,2)
PCCI (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤3,28	0,92	0,91	0,96	111,7 (21,6-576,5)
CPI (W/m <sup>2</sup> )	≤0,4	0,84	0,87	0,93	34,1 (9,4-120,3)
GEF (%)	≤27	0,68	0,76	0,80	6,7 (2,5-18,2)
GEDVI (ml/kg/m <sup>2</sup> )	≤345	0,92	0,80	0,89	46,0 (9,7-217,1)
EVLWI (ml/m <sup>2</sup> )	>14	0,76	0,73	0,79	8,7 (3,0-24,9)
SVRI (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	>1561	0,84	0,84	0,85	27,6 (8,0-94,7)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CI/PCCI – srčani indeks; CPI – indeks srčane snage; EVLWI – indeks ekstravaskularne plućne vode; GEF – globalna izbačajna frakcija; GEDVI – indeks globalnog volumena na kraju dijastole; OR – omjer izgleda; SVRI – indeks sistemskog vaskularnog otpora.

Slika 33 te tablice 57 i 58 pokazuju da CI, odnosno PCCI imaju skoro idealna svojstva u predviđanju razvoja KK-AOB 2 sata nakon CPB, uz granične vrijednosti ≤3,34, odnosno ≤3,28 ml/min/m<sup>2</sup>. Istovremena predviđačka svojstva pojedinih hemodinamskih parametara, kao glavnih odrednica odnosno varijabli CI/PCCI, se kreću od dobrih do izvanrednih. Najbolja svojstva posjeduje CPI, kao pokazatelj srčane kontraktilnosti, i to pretežito lijeve klijetke (AUC: 0,93), a na drugom mjestu GEDVI, kao pokazatelj volumetrijskog venskog priljeva krvi (AUC: 0,89), međutim gledajući OR on je veći za GEDVI (46,0) nego za CPI (34,1). Vrlo dobra svojstva posjeduje SVRI, kao parametar srčanog zaopterećenja. Globalna ejekcijska frakcija, kao parametar globalne srčane kontraktilnosti, pokazuje relativno dobra dijagnostička obilježja. Najslabiji prediktor KK-AOB u ovoj vremenskoj točki je EVLWI, koji nije hemodinamski pokazatelj, već mjerilo plućnog edema.



**Slika 34.** ROC analiza pojedinih hemodinamskih parametara u odnosu na predviđanje razvoja KK-AOB 6 sati nakon CPB



**Tablica 59:** AUC vrijednosti za hemodinamske parametre iz slike 34

Varijabla	AUC	SE	95% CI
CI	0,98	0,01	0,923 - 0,996
CPI	0,98	0,01	0,922 - 0,996
GEF	0,76	0,06	0,660 - 0,837
GEDVI	0,89	0,04	0,810 - 0,943
EVLWI	0,77	0,06	0,677 - 0,850
SVRI	0,89	0,04	0,813 - 0,945

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CI – srčani indeks; CPI – indeks srčane snage; EVLWI – indeks ekstravaskularne plućne vode; GEF – globalna izbačajna frakcija; GEDVI – indeks globalnog volumena krvi na kraju dijastole; h – sat; ROC – krivulja osjetljivosti; SE – standardna pogreška; SVRI – indeks sistemskog vaskularnog otpora; \* - na krivulji nema PCCI zbog tehničkih nemogućnosti prikaza više od 6 varijabli.

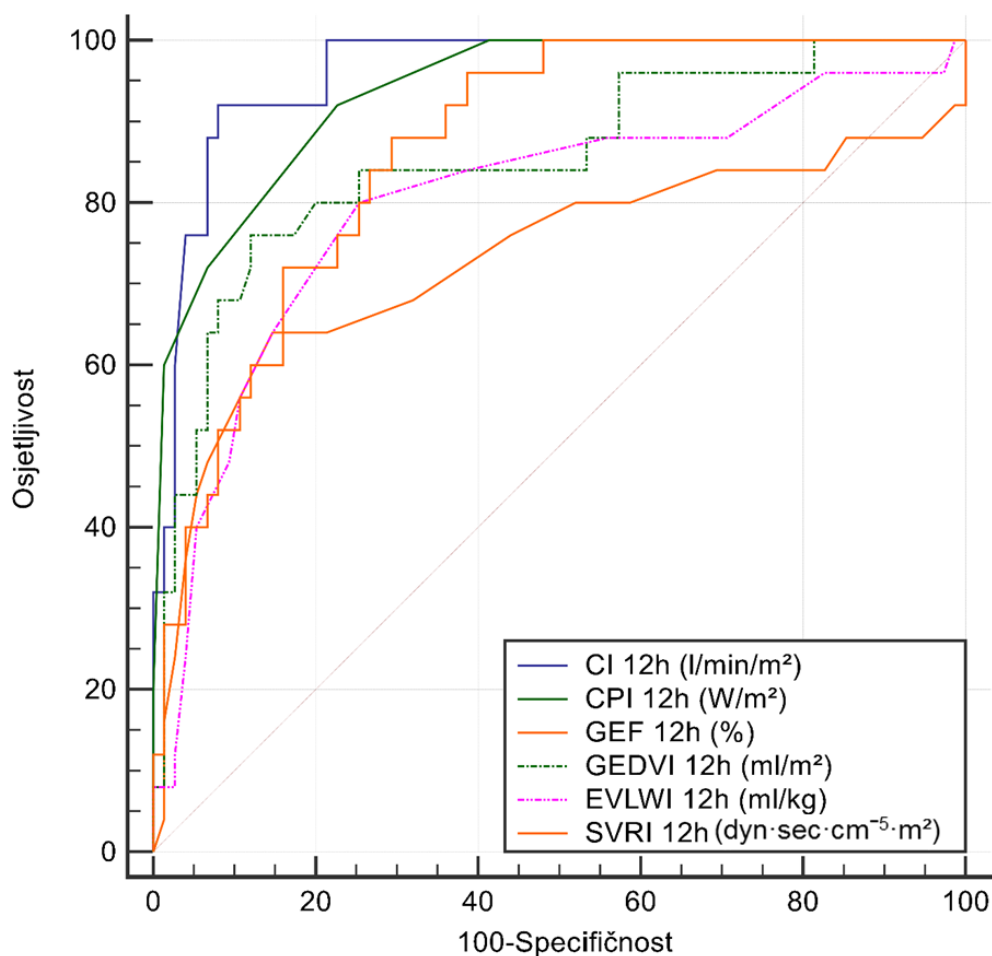
**Tablica 60.** Dijagnostička svojstva pojedinih hemodinamskih parametara u predviđanju razvoja KK-AOB 6 sati nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

Predviđanje KK-AOB	Nakon 6h				OR (95% CI)
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	
CI (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤3,47	0,96	0,89	0,98	201,0 (23,9-1692,2)
PCCI (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤3,47	1,00	0,89	0,98	-*
CPI (W/m <sup>2</sup> )	≤0,4	0,88	0,96	0,98	176,0 (33,1-934,9)
GEF (%)	≤28	0,76	0,68	0,76	6,7 (2,3-19,0)
GEDVI (ml/kg/m <sup>2</sup> )	≤355	0,92	0,79	0,89	42,4 (9,0-199,2)
EVLWI (ml/m <sup>2</sup> )	>12	0,76	0,75	0,77	10,5 (3,3-33,9)
SVRI (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	>1700	0,84	0,88	0,89	38,5 (10,8-137,9)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CI/PCCI – srčani indeks; CPI – indeks srčane snage; EVLWI – indeks ekstravaskularne plućne vode; GEF – globalna izbačajna frakcija; GEDVI – indeks globalnog volumena na kraju dijastole; OR – omjer izgleda; SVRI – indeks sistemskog vaskularnog otpora.\* - OR nije moguće izračunati jer je osjetljivost 1,00.

Slika 34 te tablice 59 i 60 pokazuju da CI odnosno PCCI imaju i dalje odlična, skoro idealna, svojstva u predviđanju KK-AOB 6 sati nakon CPB, uz granične vrijednosti ≤3,47ml/min/m<sup>2</sup>. Ta svojstva su za nijansu bolja u odnosu na prethodno vrijeme mjerenja, kako za CI (AUC 2h: 0,97; OR 2h: 201,0), tako i za PCCI (AUC 2h: 0,96; OR 2h: 111,7). Najbolji prediktor među sastavnicama CI/PCCI je CPI, čija svojstva su iznavredna, i bolja u odnosu na prethodno vrijeme (AUC 2h: 0,93; OR 2h: 176,0). Slijedi GEDVI, uz slične vrijednosti kao i u prethodnom vremenu (AUC 2h: 0,89; OR 2h: 46,0) i SVRI koji ima bolja svojstva u odnosu na prethodno vrijeme (AUC 2h: 0,85; OR 2h: 38,5). Prediktivna svojstva GEF su nešto lošija u odnosu na prethodno vrijeme (AUC 2h: 0,80; OR 2h: 6,7), dok je EVLWI i dalje među najlošijim pokazateljima, premda su mu svojstva nešto slabija u odnosu na ona u 2. satu (AUC 2h: 0,79; OR 2h: 8,7).

**Slika 35.** ROC analiza pojedinih hemodinamskih parametara u odnosu na predviđanje razvoja KK-AOB 12 sati nakon CPB



**Tablica 61.** AUC vrijednosti za hemodinamske parametre iz slike 35

Varijabla	AUC	SE	95% CI
CI	0,96	0,02	0,901-0,989
CPI	0,94	0,02	0,871-0,976
GEF	0,73	0,07	0,633-0,815
GEDVI	0,85	0,05	0,766-0,915
EVLWI	0,80	0,06	0,707-0,873
SVRI	0,87	0,04	0,782-0,925

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CI – srčani indeks; CPI – indeks srčane snage; EVLWI – indeks ekstravaskularne plućne vode; GEF – globalna izbačajna frakcija; GEDVI – indeks globalnog volumena krvi na kraju dijastole; h - sat; ROC – krivulja osjetljivosti; SE – standardna pogreška; SVRI – indeks sistemskog vaskularnog otpora; \* - na krivulji nema PCCI zbog tehničkih nemogućnosti prikaza više od 6 varijabli.

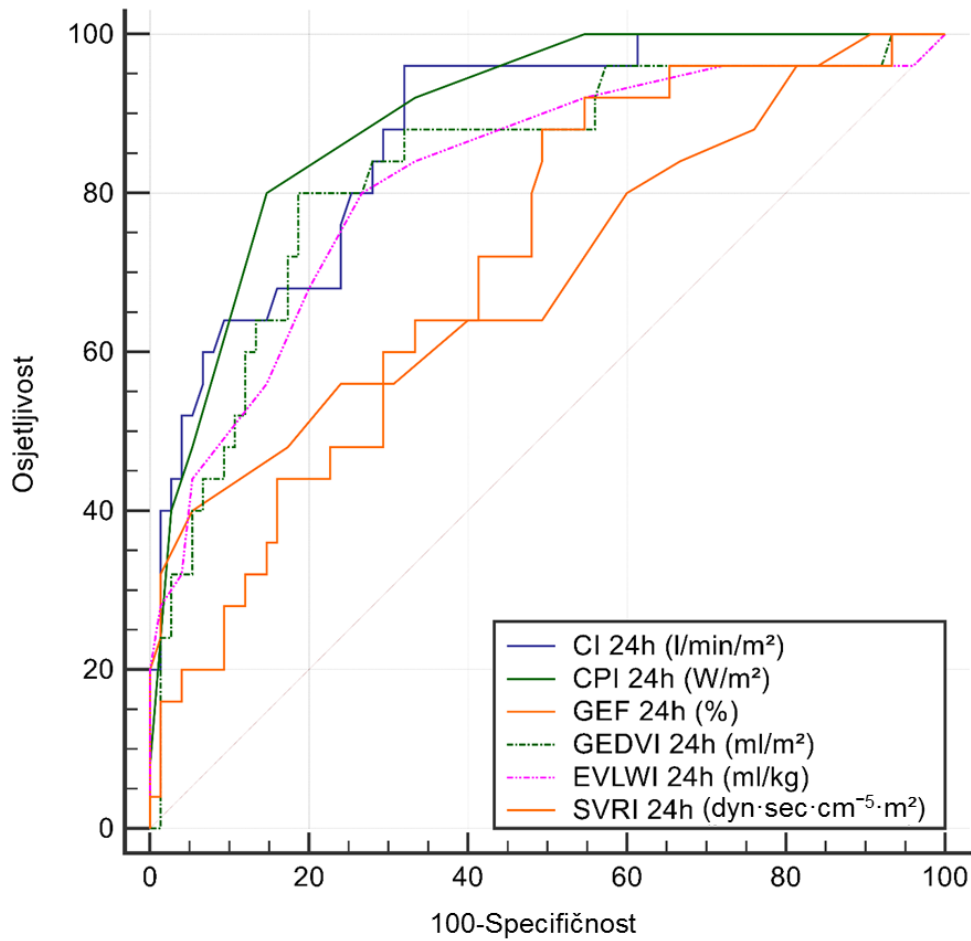
**Tablica 62.** Dijagnostička svojstva pojedinih hemodinamskih parametara u predviđanju razvoja KK-AOB 12 sati nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

Predviđanje KK-AOB	Nakon 12h			OR (95% CI)	
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost		
CI (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤3,25	0,92	0,92	0,96	132,3 (24,9-701,4)
PCCI (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤3,21	0,88	0,91	0,95	71,2 (16,9-299,3)
CPI (W/m <sup>2</sup> )	≤0,5	0,92	0,77	0,94	39,2 (8,4-183,5)
GEF (%)	≤26	0,64	0,85	0,73	12,4 (4,3-35,5)
GEDVI (ml/kg/m <sup>2</sup> )	≤317	0,76	0,88	0,85	23,2 (7,3-73,5)
EVLWI (ml/m <sup>2</sup> )	>11	0,80	0,75	0,80	8,3 (2,6-26,7)
SVRI (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	>1654	0,88	0,71	0,87	17,7 (4,8-65,1)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CI/PCCI – srčani indeks; CPI – indeks srčane snage; EVLWI – indeks ekstravaskularne plućne vode; GEF – globalna izbačajna frakcija; GEDVI – indeks globalnog volumena na kraju dijastole; OR – omjer izgleda; SVRI – indeks sistemskog vaskularnog otpora.

Slika 35 te tablice 61 i 62 pokazuju da su prediktivna svojstva CI odnosno PCCI 12 sati nakon CPB i dalje izvrsna. Pa ipak, rezultati su nešto lošiji nego u prve dvije vremenske točke mjerenja, kako za CI (AUC 2h: 0,97; OR 2h: 201,0; AUC 6h: 0,98; OR 6h: 201,0), tako i za PCCI (AUC 2h: 0,96; OR 2h: 111,7; AUC 6h: 0,98; OR 6h: ne može se izračunati jer je osjetljivost 1,00). Gledajući pojedinačne sastavnice srčanog indeksa, CPI je i dalje najbolji prediktor, premda su mu performanse bile nešto lošije nego u prethodna dva vremena mjerenja (AUC 2h: 0,93; OR: 34,1; AUC 6h: 0,98; OR 6h: 176,0). Na drugom mjestu je SVRI čija svojstva su i dalje vrlo dobra, ali slabija negu u prethodnom vremenu (AUC 6h: 0,89; OR 6h: 38,5). Prediktivna svojstva GEDVI su vrlo dobra, ali lošija nego u prethodna dva vremena mjerenja (AUC 2h: 0,89; OR 2h: 46,0; AUC 6h: 0,89; OR 2h: 42,4). Svojstva GEF postupno slabe u odnosu prethodne dvije vremenske točke mjerenja (AUC 2h: 0,80; OR 2h: 6,7; AUC 6h: 0,76; OR 6h: 6,7). Jedini parametar kod kojeg dolazi do poboljšanja predviđačkih odlika u ovom u odnosu na prethodna dva vremena mjerenja je EVLWI (AUC 2h: 0,79; OR: 8,7; AUC 6h: 0,77; OR 6h: 10,5).

**Slika 36.** ROC analiza pojedinih hemodinamskih parametara u odnosu na predviđanje razvoja KK-  
AOB 24 sata nakon CPB



**Tablica 63.** AUC vrijednosti za hemodinamske parametre iz slike 36

Varijabla	AUC	SE	95% CI
CI	0,88	0,04	0,795-0,934
CPI	0,90	0,03	0,820-0,949
GEF	0,70	0,07	0,603-0,790
GEDVI	0,83	0,05	0,742-0,898
EVLWI	0,82	0,05	0,731-0,890
SVRI	0,71	0,06	0,613-0,798

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CI – srčani indeks; CPI – indeks srčane snage; EVLWI – indeks ekstravaskularne plućne vode; GEF – globalna izbačajna frakcija; GEDVI – indeks globalnog volumena krvi na kraju dijastole; ROC – krivulja osjetljivosti; SE – standardna pogreška; SVRI – indeks sistemskog vaskularnog otpora; \* - na krivulji nema PCCI zbog tehničkih nemogućnosti prikaza više od 6 varijabli.

**Tablica 64.** Dijagnostička svojstva pojedinih hemodinamskih parametara u predviđanju razvoja KK-AOB 24 sata nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

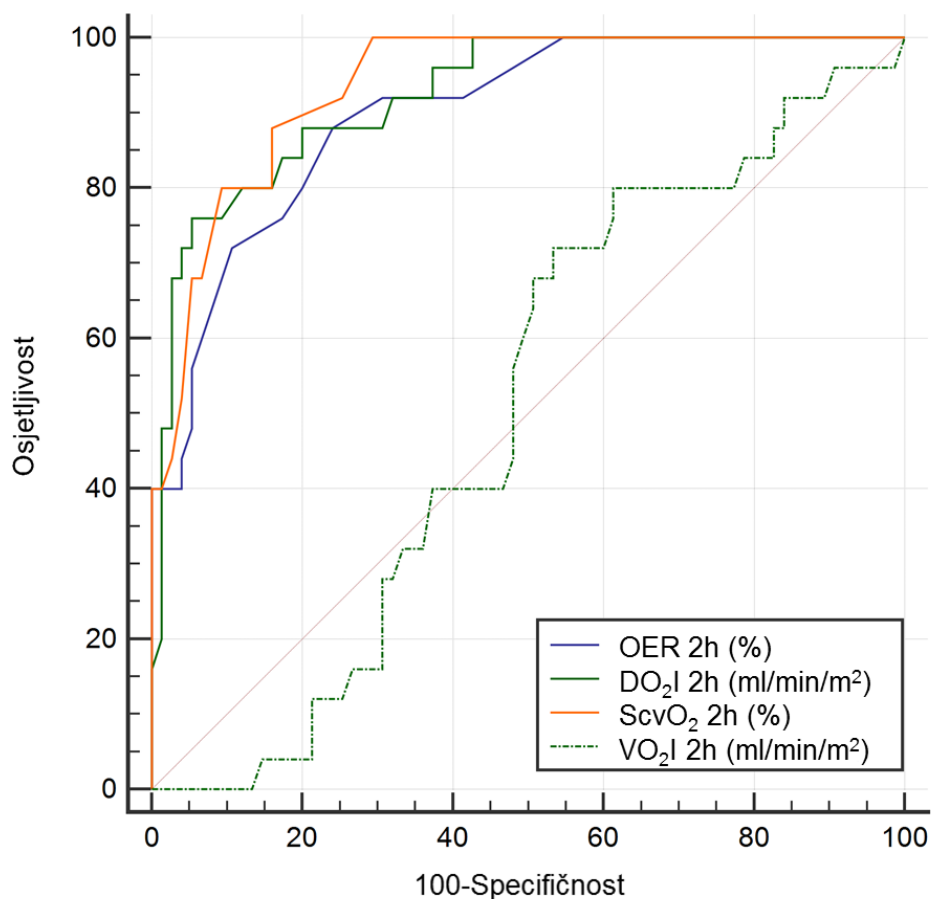
Predviđanje KK-AOB	Nakon 24h				OR (95% CI)
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	
CI (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤3,97	0,96	0,68	0,88	51,0 (6,5-399,59)
PCCI (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤4,13	0,96	0,67	0,88	48,0 (6,1-375,5)
CPI (W/m <sup>2</sup> )	≤0,5	0,80	0,85	0,90	23,3 (7,2-75,0)
GEF (%)	≤24	0,40	0,95	0,70	11,8 (3,3-42,8)
GEDVI (ml/kg/m <sup>2</sup> )	≤365	0,80	0,81	0,83	17,4 (5,6-54,4)
EVLWI (ml/m <sup>2</sup> )	>11	0,80	0,73	0,82	10,5 (3,3-33,9)
SVRI (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	>1444	0,88	0,51	0,71	7,5 (2,1-27,3)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CI/PCCI – srčani indeks; CPI – indeks srčane snage; EVLWI – indeks ekstravaskularne plućne vode; GEF – globalna izbačajna frakcija; GEDVI – indeks globalnog volumena krvi na kraju dijastole; OR – omjer izgleda; SVRI – indeks sistemskog vaskularnog otpora.

Slika 36 te tablice 63 i 64 pokazuju da predviđačka svojstva CI/PCCI te pojedinih hemodinamskih parametara polako opadaju u odnosu na prethodna vremena mjerenja. S obzirom da je vrijednost AUC ≥0,70 dogovorena granica da neki parametar ima odlike biljega u predviđanju rizika za razvoj KK-AOB, može se zaključiti da GEF i SVRI u ovom vremenu praktički i više nemaju dijagnostička obilježja potrebna za predviđanje razvoja KK-AOB (225). Jedina sastavnica CI/PCCI koja i dalje zadržava izuzetno dobra predviđačka svojstva je CPI (AUC: 0,90; OR: 23,3), dok su svojstva GEDVI vrlo dobra (AUC: 0,83; OR: 17,4). Iznenađujuće je da je EVLWI jedini parametar kod kojeg se prognostičke odlike nastavljaju popravljati u odnosu na sva prethodna vremena mjerenja (2 h AUC: 0,79; OR 2h: 8,7; AUC 6h: 0,77; OR 6h 10,5; AUC 12 h: 0,80; OR 12 h: 8,3).

## 5.6. Predviđanje razvoja akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja pomoću oksigenacijskih parametara

**Slika 37.** ROC analiza pojedinih oksigenacijskih parametara u odnosu na predviđanje KK-AOB 2 sata nakon CPB



**Tablica 65.** AUC vrijednosti za oksigenacijske parametre iz slike 37

Varijabla	AUC	SE	95% CI
ScvO <sub>2</sub>	0,94	0,02	0,869 - 0,976
DO <sub>2</sub> I	0,92	0,03	0,853 - 0,967
VO <sub>2</sub> I	0,51	0,06	0,406 - 0,609
OER	0,90	0,03	0,823 - 0,951

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; OER – stupanj izdvajanja kisika; ROC – krivulja osjetljivosti; ScVO<sub>2</sub> – zasićenost centralne venske krvi kisikom; SE – standardna pogreška; VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika.

**Tablica 66.** Dijagnostička svojstva pojedinih oksigenacijskih parametara u predviđanju razvoja KK-AOB 2 sata nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

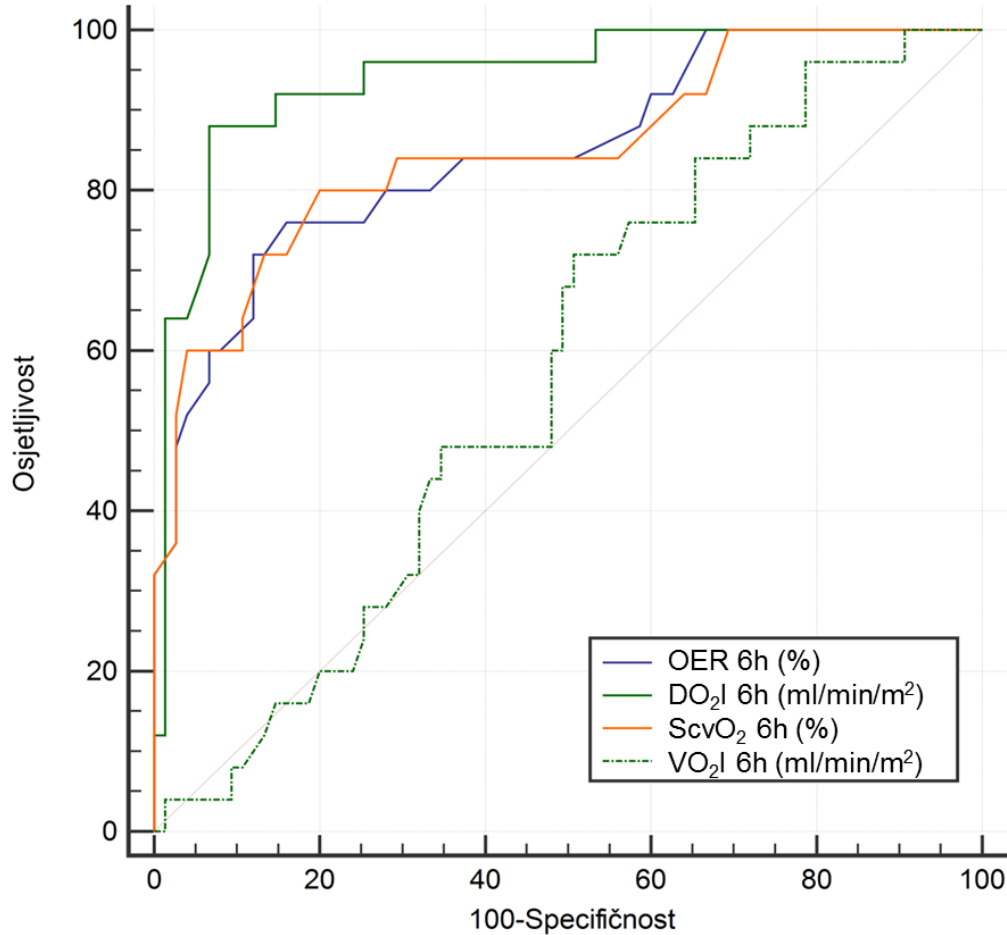
Predviđanje KK-AOB	Nakon 2h				OR (95% CI)
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	
ScvO <sub>2</sub> (%)	≤67	0,88	0,84	0,94	38,5 (9,9-149,3)
DO <sub>2</sub> I (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤435	0,76	0,95	0,92	56,2 (14,4-219,6)
VO <sub>2</sub> I* (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤173	0,80	0,39	0,51	.*
OER (frakcija)	>0,31	0,88	0,76	0,90	23,2 (6,2-86,7)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; OER – stupanj izdvajanja kisika; OR – omjer izgleda; ROC – krivulja osjetljivosti; ScVO<sub>2</sub> – zasićenost centralne venske krvi kisikom; VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika; \* - nema statističke značajnosti.

Slika 37 te tablice 65 i 66 pokazuju svojstva oksigenacijskih parametara (OER, ScVO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I), uz granične vrijednosti (optimalni odnos osjetljivost i specifičnost) svakog od njih, u predviđanju razvoja KK-AOB 2 sata nakon CPB. Najbolja predviđačka svojstva pokazuje ScvO<sub>2</sub> (AUC: 0,94), a potom DO<sub>2</sub>I (AUC: 0,92). Međutim, ako se pogleda dijagnostički omjer izgleda (OR), on je definitivno na strani DO<sub>2</sub>I (56,2 vs. 38,5). Predviđačka svojstva OER su granično izvanredna (AUC: 0,90; OR: 23,2). Stupanj izdvajanja kisika ima svojstva koja graniče prema izvrsnosti (AUC 0,90; OR 23,2), dok VO<sub>2</sub>I ne može razlikovati rizik od slučajnog razvoja KK-AOB (AUC 0,51).



**Slika 38.** ROC analiza pojedinih oksigenacijskih parametara u odnosu na predviđanje KK-AOB 6 sati nakon CPB



**Tablica 67.** AUC vrijednosti za oksigenacijske parametre iz slike 38

Varijabla	AUC	SE	95% CI
SvO <sub>2</sub>	0,85	0,05	0,765 - 0,914
DO <sub>2</sub> I	0,94	0,03	0,875 - 0,978
VO <sub>2</sub> I	0,57	0,06	0,470 - 0,671
OER	0,85	0,05	0,763 - 0,912

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; OER – stupanj izdvajanja kisika; ROC – krivulja osjetljivosti; ScvO<sub>2</sub> – zasićenost centralne venske krvi kisikom; SE – standardna pogtješka; VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika.

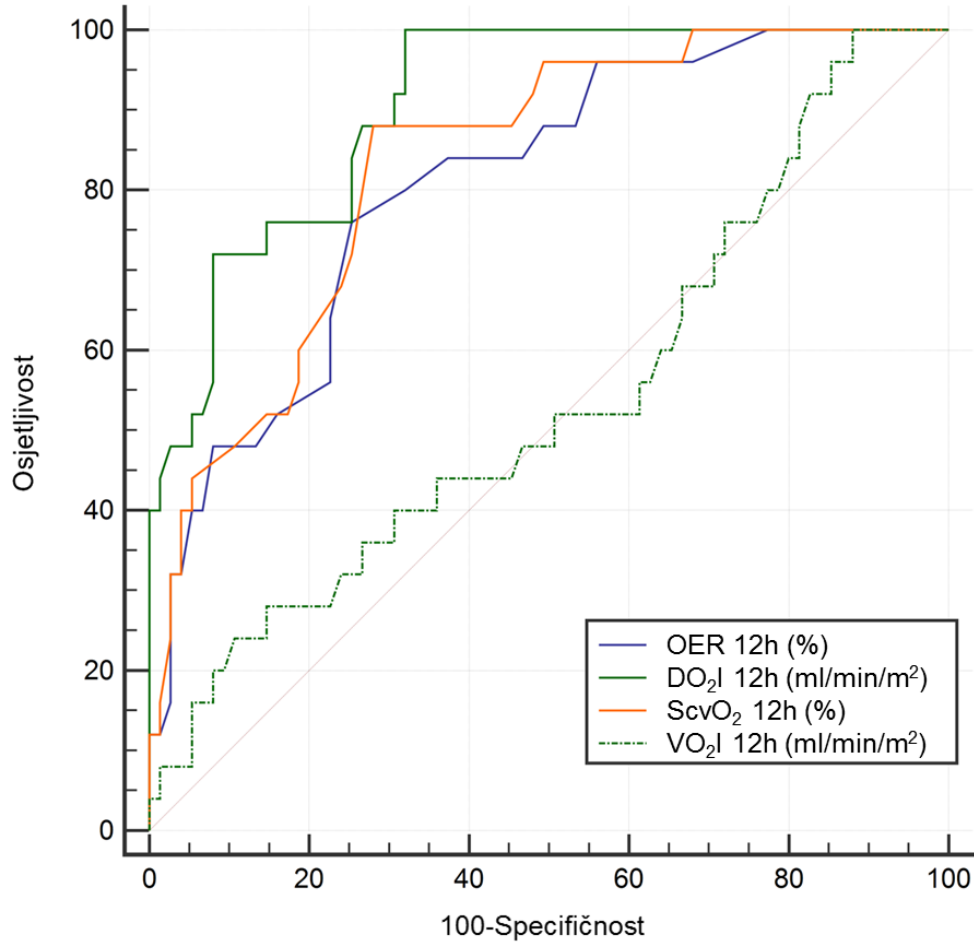
**Tablica 68.** Dijagnostička svojstva pojedinih oksigenacijskih parametara u predviđanju razvoja KK-AOB 6 sati nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

Predviđanje AOB	Nakon 6h				OR (95% CI)
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	
SvO <sub>2</sub> (%)	≤59	0,80	0,80	0,85	16,0 (5,2-49,6)
DO <sub>2</sub> I (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤496	0,88	0,93	0,94	102,7 (22,7-464,5)
VO <sub>2</sub> I* (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤218	0,72	0,49	0,57	-*
OER (%)	>0,40	0,76	0,84	0,85	16,6 (5,5-50,3)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; OER – stupanj izdvajanja kisika; OR – omjer izgleda; ROC – krivulja osjetljivosti; ScVO<sub>2</sub> – zasićenost centralne venske krvi kisikom; VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika\* - nema statističke značajnosti.

Slika 38 te tablice 67 i 68 pokazuju svojstva oksigenacijskih parametara (OER, ScVO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I), uz granične vrijednosti (optimalni odnos osjetljivost i specifičnost) svakog od njih, u predviđanju razvoja KK-AOB 6 sati nakon CPB. Najbolja predviđačka svojstva pokazuje DO<sub>2</sub>I, i ona su bolja u usporedbi s onima u prethodnom vremenu mjerenja (AUC 2h: 0,92; OR 2h: 56,2). Što se tiče svojstava ScVO<sub>2</sub>, ona polako padaju od izvanrednih, zabilježenih u prethodnom vremenu (AUC 2h: 0,94; OR 2h: 38,5), do vrlo dobrih u ovoj vremenskoj točki. Isto tako, odlike OER padaju od granično odličnih u prethodnoj točki mjerenja (AUC 2h: 0,90; OR 2h: 23,2) do vrlo dobrih u ovoj točki. Indeks potrošnje kisika, slično kao i u prethodnom vremenu, nema odlike biljega koji može previdjeti KK-AOB u ovoj točki mjerenja.

**Slika 39.** ROC analiza pojedinih oksigenacijskih parametara u odnosu na predviđanje KK-AOB 12 sati nakon CPB



**Tablica 69.** AUC vrijednosti za oksigenacijske parametre iz slike 39

Varijabla	AUC	SE	95% CI
ScvO <sub>2</sub>	0,83	0,04	0,745 - 0,900
DO <sub>2</sub> I	0,91	0,03	0,832 - 0,956
VO <sub>2</sub> I	0,54	0,07	0,437 - 0,640
OER	0,81	0,05	0,716 - 0,879

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; OER – stupanj izdvajanja kisika; ROC – krivulja osjetljivosti; ScvO<sub>2</sub> – zasićenost centralne venske krvi kisikom; SE – standardna pogreška; VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika.

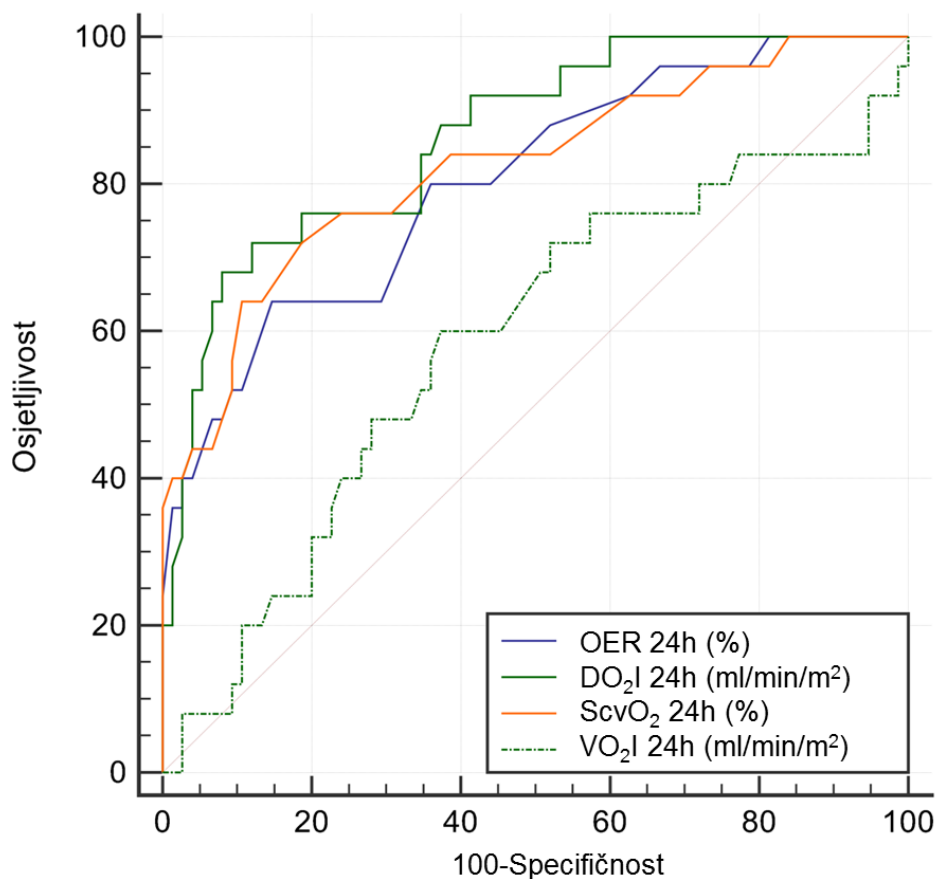
**Tablica 70.** Granične vrijednosti za pojedine oksigenacijske parametre u predviđanju razvoja KK-AOB 12 sati nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

Predviđanje AOB	Nakon 12h				OR (95% CI)
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	
SvO <sub>2</sub> (%)	≤57	0,88	0,72	0,83	18,9 (5,1-69,7)
DO <sub>2</sub> I (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤574	1,00	0,68	0,91	- <sup>a</sup>
VO <sub>2</sub> I <sup>b</sup> (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤164	0,28	0,85	0,54	- <sup>b</sup>
OER (frakcija)	>0,41	0,76	0,75	0,81	9,3 (3,3-26,8)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; OER – stupanj izdvajanja kisika; OR – omjer izgleda; ROC – krivulja osjetljivosti; ScVO<sub>2</sub> – zasićenost centralne venske krvi kisikom; VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika. <sup>a</sup> – OR nije izračunat jer je osjetljivost 1,00; <sup>b</sup> – nema statističke značajnosti.

Slika 39 te tablice 69 i 70 pokazuju svojstva pojedinih oksigenacijskih parametara (OER, ScVO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I), uz granične vrijednosti (optimalni odnos osjetljivosti i specifičnosti) svakog od njih, u predviđanju razvoja KK-AOB 12 sati nakon CPB. Ono što je zanimljivo za primjetiti je da DO<sub>2</sub>I (i dalje najbolji prediktor), unatoč 100% osjetljivosti u prepoznavanju AOB, ima 32% lažno pozitivnih rezultata te mu stoga predviđačka svojstva u ovom vremenu polako opadaju u odnosu na prethodna dva mjerenja (AUC 2h: 0,92; OR 2h: 56,2; AUC 6h: 0,94; OR 6h: 102,7). Predviđačka svojstva ScVO<sub>2</sub> polako opadaju u usporedbi s prethodna dva mjerenjem (AUC 2h: 0,94; OR 2h: 38,5; AUC 6h: 0,85; OR 6h: 16,0). Predviđačka svojstva OER su slabija u odnosu na vrijeme 2 i 6 sati nakon CPB (AUC 2h: 0,90; OR 2h: 23,2; AUC 6h: 0,85; OR 6h: 16,6), dok je VO<sub>2</sub>I i dalje nema predviđačke odlike.

**Slika 40.** ROC analiza pojedinih oksigenacijskih parametara u odnosu na predviđanje KK-AOB 24 sata nakon CPB



**Tablica 71.** AUC vrijednosti za oksigenacijske parametre iz slike 40

Varijabla	AUC	SE	95% CI
SvO <sub>2</sub>	0,82	0,05	0,735 - 0,893
DO <sub>2</sub> I	0,87	0,04	0,782 - 0,925
VO <sub>2</sub> I	0,58	0,07	0,481 - 0,682
OER	0,81	0,05	0,712 - 0,876

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; OER – stupanj izdvajanja kisika; ROC – krivulja osjetljivosti; ScvO<sub>2</sub> – zasićenost centralne venske krvi kisikom; SE – standardna pogreška; VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika.

**Tablica 72.** Dijagnostička svojstva pojedinih oksigenacijskih parametara u predviđanju razvoja KK-AOB 24 sata nakon CPB , uz navedene granične vrijednosti

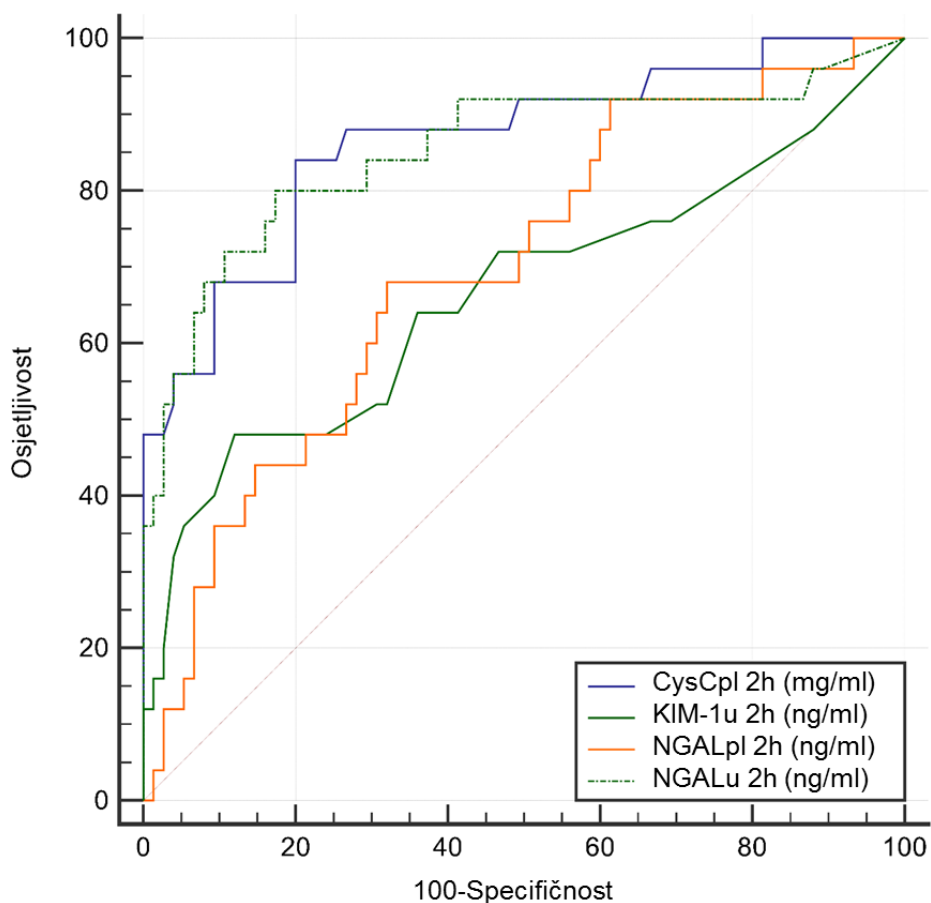
Predviđanje AOB	Nakon 24h				OR (95% CI)
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	
SvO <sub>2</sub> (%)	≤55	0,64	0,89	0,82	14,9 (4,9-44,6)
DO <sub>2</sub> I (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤471	0,68	0,92	0,87	24,4 (7,5-79,8)
VO <sub>2</sub> I* (ml/min/m <sup>2</sup> )	≤192	0,60	0,63	0,58	-*
OER (frakcija)	>0,39	0,64	0,85	0,80	10,3 (3,7-29,1)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; OER – stupanj izdvajanja kisika; OR – omjer izgleda; ROC – krivulja osjetljivosti; ScVO<sub>2</sub> – zasićenost centralne venske krvi kisikom; VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika; \* - nema statističke značajnosti.

Slika 40 te tablice 71 i 72 pokazuju svojstva oksigenacijskih parametara (OER, ScVO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I), uz granične vrijednosti (optimalni odnos osjetljivost i specifičnost) svakog od njih, u predviđanju razvoja KK-AOB 24 sata nakon CPB. U ovoj vremenskoj točki mjerenja najbolji prediktor je i dalje DO<sub>2</sub>I, ali mu svojstva više nisu odlična nego vrlo dobra, nakon kojeg slijede ScVO<sub>2</sub> i OER. Što se tiče VO<sub>2</sub>I u ovom vremenu njegova svojstva su bolja u odnosu na prethodna tri vremena mjerenja, ali i dalje su nedovoljna da predvide razvoj KK-AOB.

## 5.8. Predviđanje razvoja akutne ozljeda bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja pomoću ranih biokemijskih biljega

**Slika 41.** ROC analiza pojedinih ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) u odnosu na predviđanje razvoja KK-AOB 2 sata nakon CPB



**Tablica 73.** AUC vrijednosti za pojedine biljege iz slike 41

Varijabla	AUC	SE	95% CI
CysCpl 2h	0,87	0,05	0,782 - 0,925
KIM-1u 2h	0,66	0,07	0,561 - 0,754
NGALpl 2h	0,70	0,06	0,597 - 0,785
NGALu 2h	0,85	0,05	0,768 - 0,916

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; NGALpl – NGAL u plazmi; NGALu – NGAL u urinu; ROC – krivulja osjetljivosti; SE – standardna pogreška.

**Tablica 74.** Dijagnostička svojstva pojedinih ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) u predviđanju razvoja KK-AOB 2 sata nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

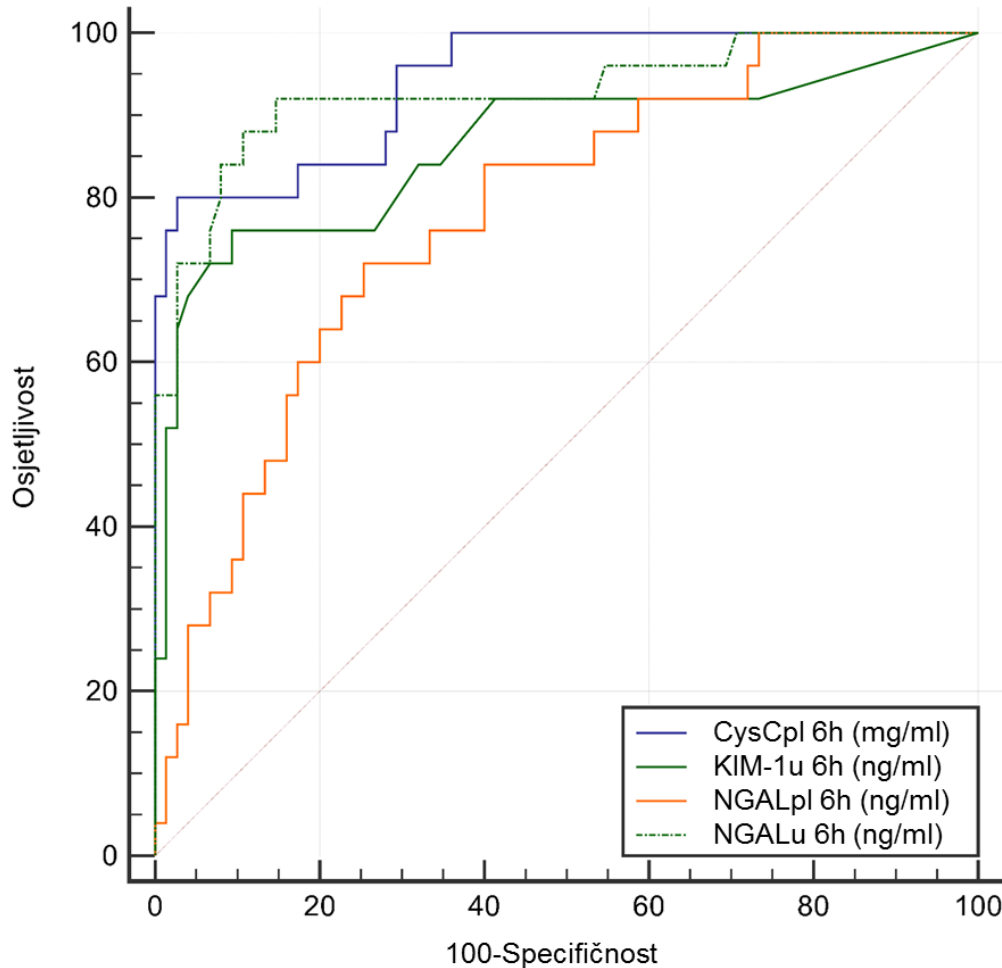
Predviđanje KK-AOB	Nakon 2h				OR (95% CI)
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	
CysCpl (mg/ml)	>0,902	0,84	0,80	0,87	21,0 (6,3-70,4)
KIM-1u (ng/ml)	>0,13	0,48	0,88	0,66	6,8 (2,4-19,3)
NGALpl (ng/ml)	>139,03	0,68	0,68	0,70	4,5 (1,7-11,9)
NGALu (ng/ml)	>37,6	0,80	0,83	0,85	19,1 (6,1-60,1)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; NGALpl – NGAL u plazmi; NGALu – NGAL u urinu; OR – omjer izgleda.

Slika 41 te tablice 73 i 74 pokazuju svojstva ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1), uz granične vrijednosti (optimalni odnos osjetljivosti i specifičnosti) svakog od njih, u predviđanju razvoja KK-AOB 2 sata nakon CPB. Vrlo dobra, i skoro podjednaka prognostička svojstva imaju CysC u plazmi i NGAL u urinu. NGAL u plazmi je na granici pouzdanosti, dok KIM-1 u ovom ranom vremenu nema obilježja koji ga mogu svrstati među biljege koji mogu predvidjeti razvoj KK-AOB.



**Slika 42.** ROC analiza pojedinih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) u odnosu na predviđanje razvoja KK-AOB 6 sati nakon CPB



**Tablica 75.** AUC vrijednosti za pojedine biljege iz slike 42

Varijabla	AUC	SE	95% CI
CysCpl 6h	0,94	0,03	0,876 - 0,979
KIM-1u 6h	0,86	0,05	0,779 - 0,923
NGALpl 6h	0,78	0,05	0,683 - 0,855
NGALu 6h	0,93	0,04	0,858 - 0,970

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; NGALpl – NGAL u plazmi; NGALu – NGAL u urinu; ROC – krivulja osjetljivosti; SE – standardna pogreška.

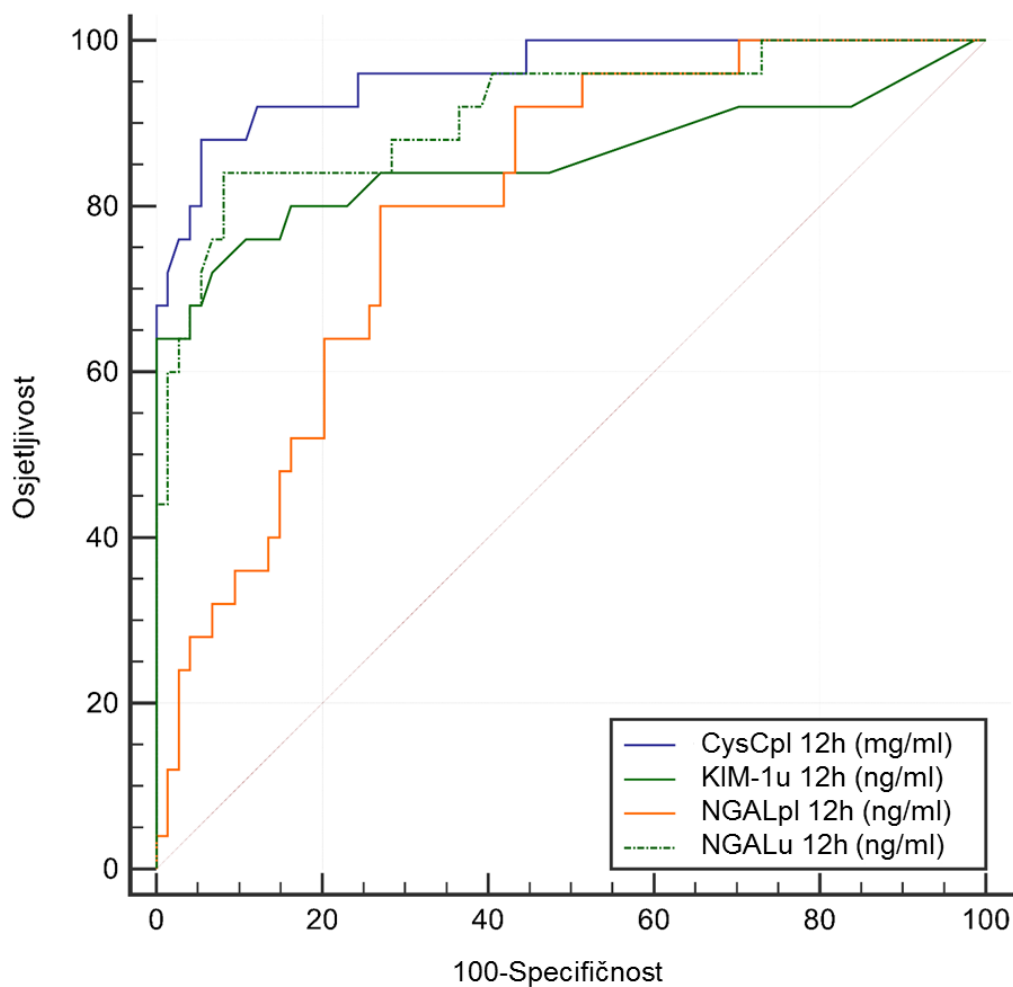
**Tablica 76.** Dijagnostička svojstva pojedinih ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) u predviđanju razvoja KK-AOB 6 sati nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

Predviđanje KK-AOB	Nakon 6h				OR (95% CI)
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	
CysCpl (mg/ml)	>1,103	0,80	0,97	0,94	96,0 (21,1-436,6)
KIM-1u (ng/ml)	>0,11	0,76	0,91	0,86	30,8 (9,2-102,5)
NGALpl (ng/ml)	>121,87	0,72	0,75	0,78	7,6 (2,7-20,9)
NGALu (ng/ml)	>25,2	0,92	0,85	0,93	66,9 (13,7-324,9)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; NGALpl – NGAL u plazmi; NGALu – NGAL u urinu; OR – omjer izgleda.

Slika 42 te tablice 75 i 76 pokazuju svojstva ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1), uz granične vrijednosti (optimalni odnos osjetljivosti i specifičnosti) svakog od njih, u predviđanju razvoja KK-AOB 6 sati nakon CPB. Najbolja predviđačka svojstva u ovom vremenu mjerenja pokazuje CysC u plazmi, i ona su bolja u odnosu na ona u prethodnom vremenu mjerenja (AUC 2h: 0,87; OR 2h: 21,0). Drugi biljeg po vrijednosti u ovom vremenu je NGAL u urinu koji pokazuje izvanredna prognostička obilježja za razliku od prethodnog vremena (AUC 2h: 0,85; OR 2h: 19,1). Treći biljeg po vrijednosti u ovom vremenu je KIM-1 u urinu, čije prognostičke vrijednosti su vrlo dobre i bolje u odnosu na prethodno vrijeme (AUC 2h: 0,66; OR 2h: 6,8). Prognostička svojstva NGAL u plazmi su relativno dobra u odnosu na prethodno vrijeme (AUC 2h: 0,70; OR 2h: 4,0).

**Slika 43.** ROC analiza pojedinih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) u odnosu na predviđanje razvoja KK-AOB 12 sati nakon CPB



**Tablica 77.** AUC vrijednosti za pojedine biljege iz slike 43

Varijabla	AUC	SE	95% CI
CysCpl 12h	0,96	0,02	0,901 - 0,989
KIM-1u 12h	0,86	0,06	0,771 - 0,919
NGALpl 12h	0,80	0,05	0,704 - 0,871
NGALu 12h	0,91	0,04	0,839 - 0,960

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; NGALpl – NGAL u plazmi; NGALu – NGAL u urinu; ROC – krivulja osjetljivosti; SE – standardna pogreška.

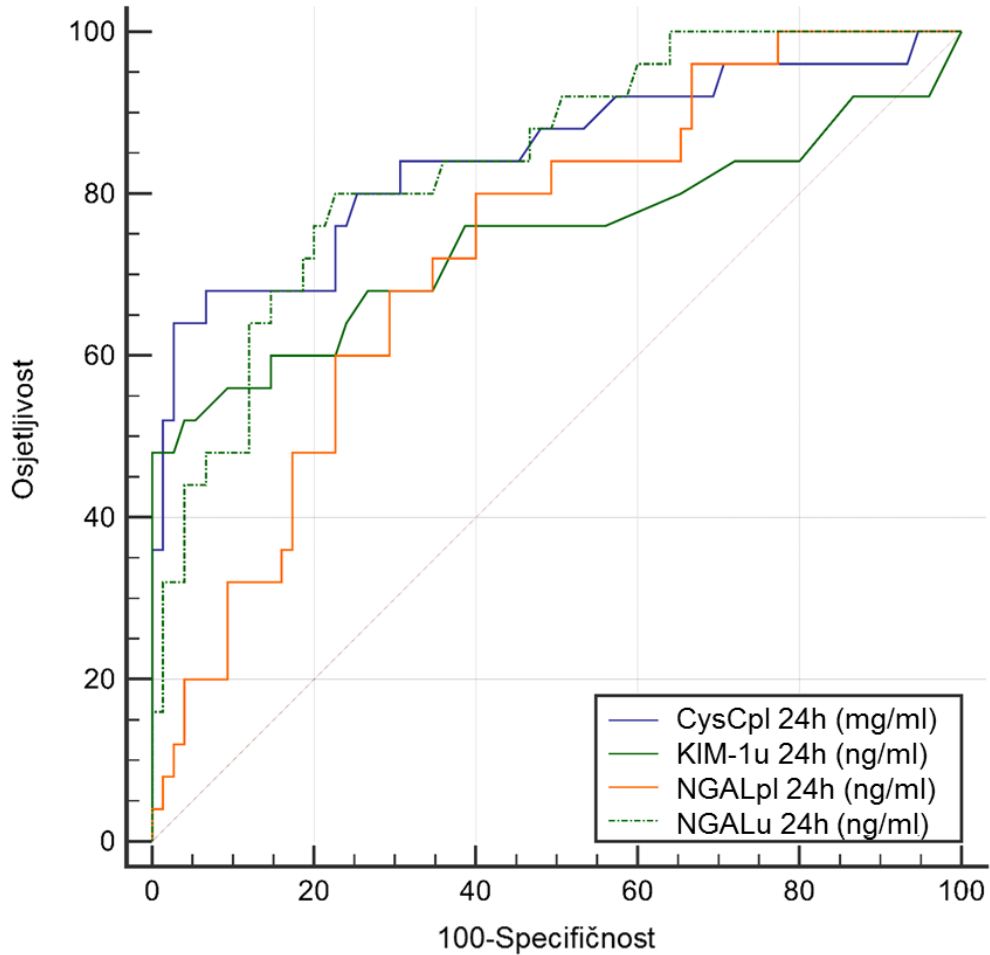
**Tablica 78.** Dijagnostička svojstva pojedinih ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) u predviđanju razvoja KK-AOB 12 sati nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

Predviđanje KK-AOB	Nakon 12h			OR (95% CI)	
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost		
CysCpl (mg/ml)	>1,133	0,88	0,95	0,96	130,2 (27,0-626,6)
KIM-1u (ng/ml)	>0,17	0,72	0,93	0,86	36,0 (10,2-126,8)
NGALpl (ng/ml)	>105,37	0,80	0,73	0,80	11,0 (3,6-33,2)
NGALu (ng/ml)	>17,3	0,84	0,92	0,91	60,4 (15,6-234,3)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; NGALpl – NGAL u plazmi; NGALu – NGAL u urinu; OR – omjer izgleda.

Slika 43 te tablice 77 i 78 pokazuju svojstva ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1), uz granične vrijednosti (optimalni odnos osjetljivosti i specifičnosti) svakog od njih, u predviđanju razvoja KK-AOB 12 sati nakon CPB. Cistatin C u plazmi je i dalje najbolji prediktor, a u ovom vremenu pokazuje i najbolja obilježja u usporedbi sa ostalim točkama mjerenja (AUC 2h: 0,87; OR 2h: 21,0; AUC 6h: 0,94; OR 6h: 96,0). Slijedi NGAL u urinu na drugom mjestu s odličnim obilježjima, koja su bolja u odnosu na prvo vrijeme mjerenja (AUC 2h: 0,82; OR 2h: 19,1), ali nešto slabija u uporedbi s prethodnim mjerenjem (AUC 6h: 0,93; OR 6h: 66,9). Gledajući prognostičke odlike kroz AUC vrijednosti, KIM-1 u urinu zadržava identična predviđačka obilježja (AUC: 0,86), ali uz nešto veću graničnu vrijednost u odnosu na prethodno vrijeme (6h: >0,11 ng/ml). Međutim, dijagnostički OR u ovoj vremenskoj točki je nešto bolji u odnosu na prethodno vrijeme mjerenja (OR 6h: 30,8). NGAL u plazmi u ovom vremenu ima dobra predviđačka obilježja, koja su puno bolja od mjerenja zabilježena u 2. satu nakon CPB (AUC 2h: 0,70; OR 2h: 4,0) te za nijansu bolja od mjerenja nakon 6 sati (AUC 6h: 0,78; OR 6h: 7,6).

**Slika 44.** ROC analiza pojedinih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) u odnosu na predviđanje razvoja KK-AOB 24 sata nakon CPB



**Tablica 79.** AUC vrijednosti za pojedine biljege iz slike 44

Varijabla	AUC	SE	95% CI
CysCpl 24h	0,85	0,05	0,759 - 0,910
KIMu 24h	0,74	0,07	0,647 - 0,826
NGALpl 24h	0,73	0,06	0,632 - 0,814
NGALu 24h	0,84	0,05	0,752 - 0,905

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; NGALpl – NGAL u plazmi; NGALu – NGAL u urinu; ROC – krivulja osjetljivosti; SE – standardna pogreška.

**Tablica 80.** Dijagnostička svojstva pojedinih ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) u predviđanju razvoja KK-AOB 24 sata nakon CPB, uz navedene granične vrijednosti

Predviđanje KK-AOB	Nakon 24h				OR (95% CI)
	Granična vrijednost	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	
CysCpl (mg/ml)	>1,077	0,68	0,93	0,85	24,9 (7,3-84,4)
KIM-1u (ng/ml)	>0,22	0,52	0,96	0,74	26,0 (6,4-105,0)
NGALpl (ng/ml)	>96,31	0,80	0,60	0,73	6,0 (2,03-17,7)
NGALu (ng/ml)	>11,2	0,80	0,77	0,84	13,6 (4,4-41,8)

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; NGALpl – NGAL u plazmi; NGALu – NGAL u urinu; OR – omjer izgleda.

Slika 44 te tablice 79 i 80 pokazuju svojstva ranih biokemijskih biljega u plazmi (NGAL, CysC) i urinu (NGAL, KIM-1) uz granične vrijednosti (optimalni odnos osjetljivosti i specifičnosti) svakog od njih u predviđanju razvoja KK-AOB 24 sata nakon CPB. Vidljivo je da CysC u plazmi i NGAL u urinu i dalje imaju najbolja prognostička svojstva, međutim njihove vrijednosti u ovom vremenu padaju tako da više nisu u kategoriji odličnih već vrlo dobrih biljega. Istovremeno NGAL u plazmi i KIM-1 u urinu su u kategoriji dobrih biljega, premda su im predviđačka svojstva skromna, i jedva da prelaze granicu detektibilnosti potrebe za kvalitetu biljega.

## 5.10. Međusobni odnos srčanog indeksa i ranih biokemijskih biljega

**Tablica 81.** Međusobni odnos vrijednosti CI i RBB u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB

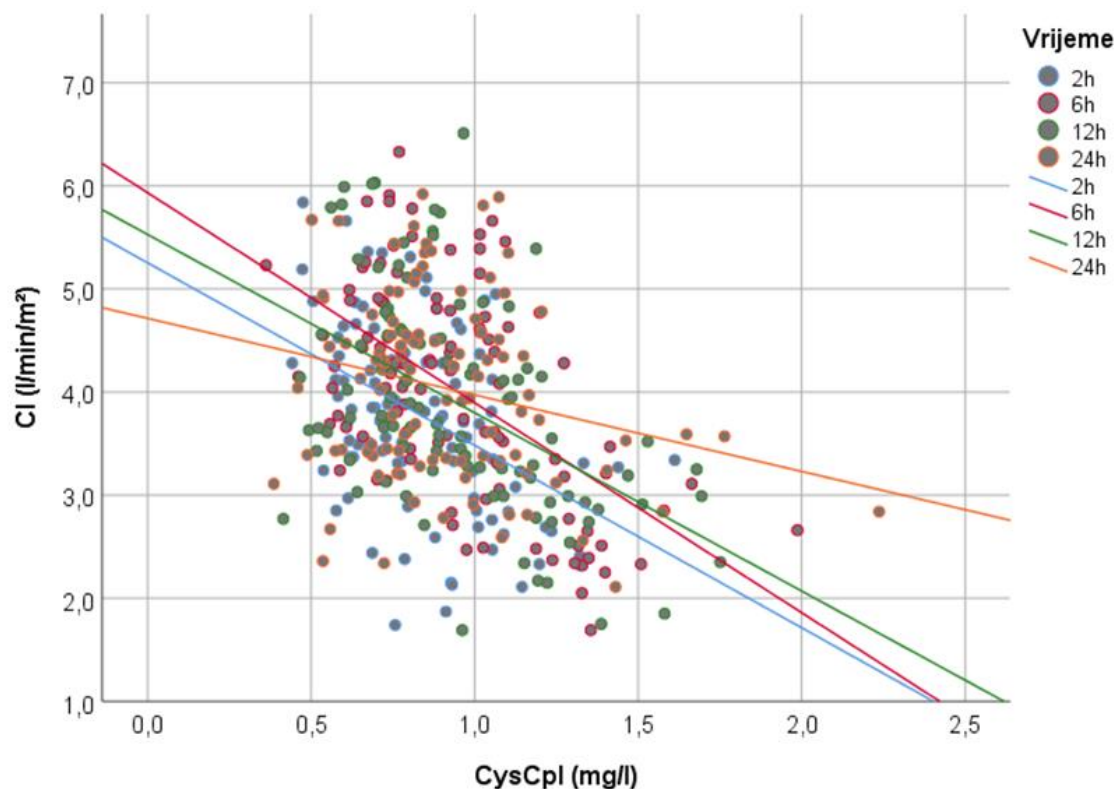
		CI 2h (l/min/m <sup>2</sup> )	CI 6h (l/min/m <sup>2</sup> )	CI 12h (l/min/m <sup>2</sup> )	CI 24h (l/min/m <sup>2</sup> )
<b>CysCpl 2h (mg/l)</b>	Rho P	-0,319 0,001			
<b>CysCpl 6h (mg/l)</b>	Rho P		-0,478 <0,001		
<b>CysCpl 12h (mg/l)</b>	Rho P			-0,528 <0,001	
<b>CysCpl 24h (mg/l)</b>	Rho P				-0,391 <0,001
<b>NGALu 2h (ng/ml)</b>	Rho P	-0,465 <0,001			
<b>NGALu 6h (ng/ml)</b>	Rho P		-0,499 <0,001		
<b>NGALu 12h (ng/ml)</b>	Rho P			-0,360 <0,001	
<b>NGALu 24h (ng/ml)</b>	Rho P				-0,203 0,043
<b>NGALpl 2h (ng/ml)</b>	Rho P	-0,253 0,011			
<b>NGALpl 6h (ng/ml)</b>	Rho P		-0,300 0,002		
<b>NGALpl 12h (ng/ml)</b>	Rho P			-0,357 <0,001	
<b>NGALpl 24h (ng/ml)</b>	Rho P				-0,284 0,004
<b>KIM-1u 2h (ng/ml)*</b>	Rho P	-0,053 0,603			
<b>KIM-1u 6h (ng/ml)</b>	Rho P		-0,456 <0,001		
<b>KIM-1u 12h (ng/ml)</b>	Rho P			-0,400 <0,001	
<b>KIM-1u 24h (ng/ml)*</b>	Rho P				-0,158 0,116

**Legenda:** CI – srčani indeks; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; NGALpl – NGAL u plazmi; NGALu – NGAL u urinu; P - razina značajnosti; Rho(-) – negativni koeficijent korelacije ( >0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija); \* - nema korelacije.

U tablici 81 se vidi da postoji slaba do srednje jaka negativna korelacija između CI i navedenih ranih biokemijskih biljega (CysCpl, NGALu, NGALpl i KIM-1u) svim vremenima mjerenja (osim za KIM-1 u urinu tijekom 2 i 24 sata nakon CPB). Najbolji međusobni odnos CI pokazuje s CysC u plazmi 12 sati nakon CPB (Rho = -0,528) (P<0,001), na drugom mjestu je NGALu urinu 6 sati nakon CPB (Rho: -0,499) (P<0,001), a na trećem mjestu je KIM-1 u urinu 6 sati nakon CPB (Rho: -0,456) (P<0,001). Najlošiji međusobni odnos imaju CI i NGAL u plazmi.

Odnosi između CI i pojedinih ranih biokemijskih biljega u istim vremenskim točkama nakon CPB prikazani su grafički na slikama 45-48.

**Slika 45.** Međusobni odnos vrijednosti CI i CysC u plazmi u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB

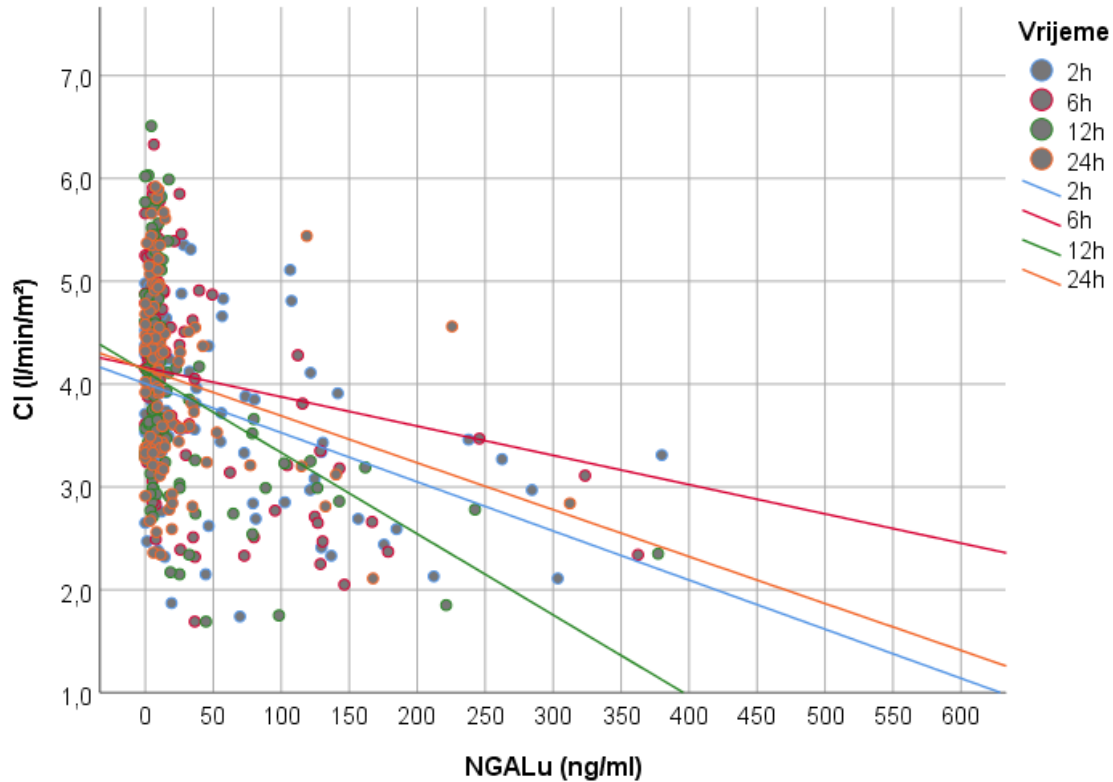


**Legenda:** CI – srčani indeks; CysCpl – CysC u plazmi; h - sat; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Slika 45 grafički pokazuje postojanje srednje jake negativne korelacije između CI i CysC u plazmi u svim vremenskim točkama mjerenja (Rho od -0,319 do -0,528), uz razinu značajnosti  $P < 0,001$  (tablica 81). Najbolji međusobni odnos datih varijabli zabilježen je 12 sati nakon CPB (zeleni pravac), uz srednje jaki koeficijent korelacije (Rho: -0,528). Nakon toga slijede korelacije zabilježene 6 i 24 sata nakon CPB (Rho 6h: -0,478; Rho 24h: -0,391), a najslabiji odnos tih varijabli zabilježen je 2 sata nakon CPB (plavi pravac) (Rho: -0,319).



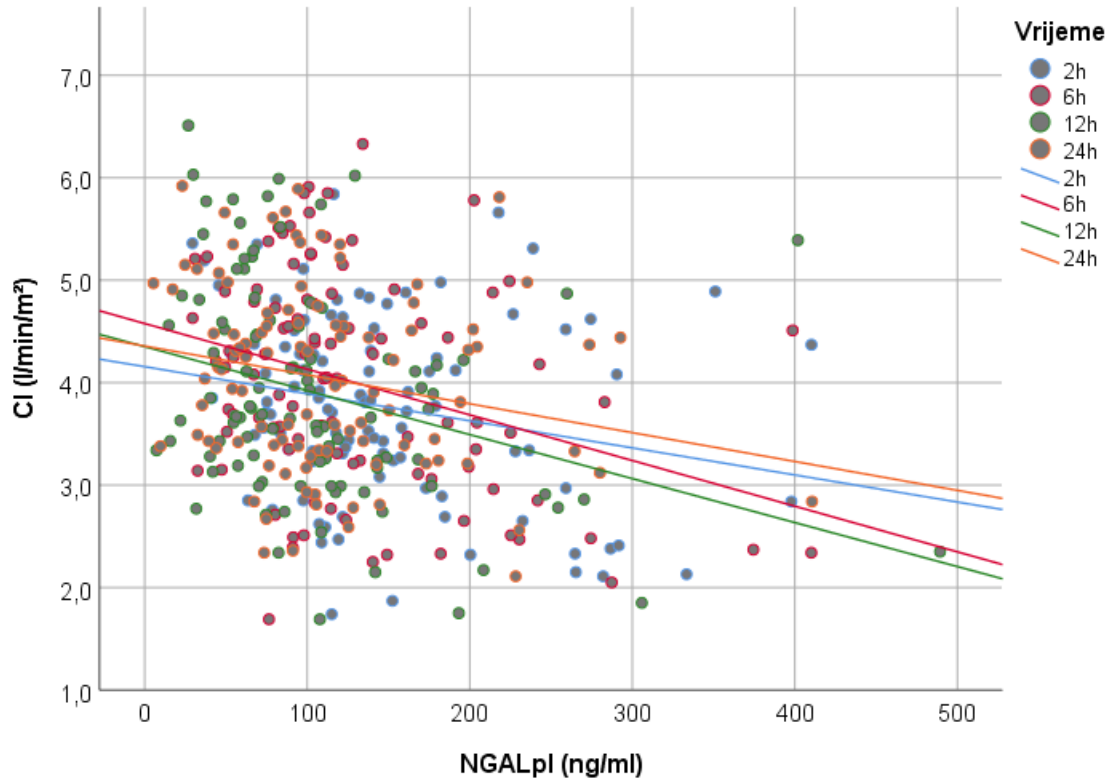
**Slika 46.** Međusobni odnos vrijednosti CI i NGAL u urinu u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:** CI – srčani indeks; h – sat; NGALu – NGAL u urinu; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Slika 46 grafički pokazuje postojanje srednje jake negativne korelacije između CI i NGAL u urinu u svim vremenskim točkama mjerenja (Rho od -0,203 do -0,499), kako je navedeno u tablici 81. Najbolji međusobni odnos između CI i NGAL u urinu zabilježen je 6 sati nakon CPB (crveni pravac), uz srednje jak koeficijent korelacije (Rho: -0,499) ( $P < 0,001$ ). Nakon toga najbolja korelacija zabilježena je nakon 12 sati (zeleni pravac) (Rho: -0,480) ( $P < 0,001$ ), potom nakon 2 sata (plavi pravac) (Rho: -0,360) ( $P < 0,001$ ), dok je najslabiji odnos tih varijabli zabilježen 24 sata nakon CPB (narančasti pravac) (Rho: -0,203) ( $P = 0,043$ ).

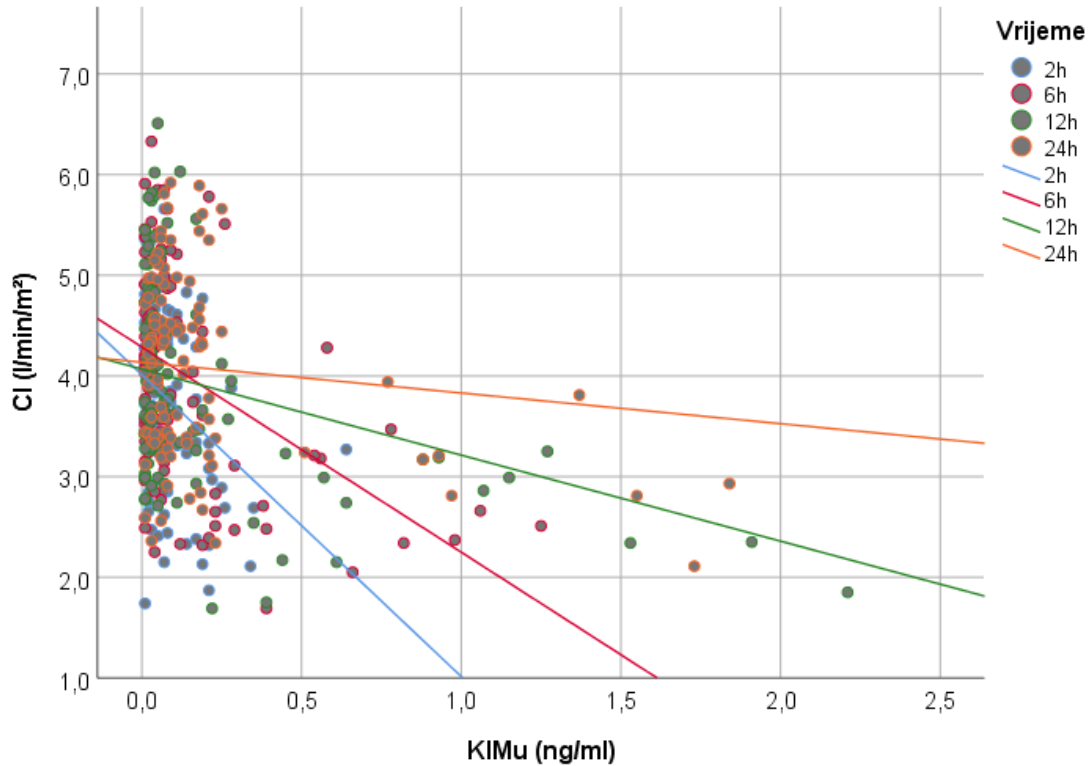
**Slika 47.** Međusobni odnos vrijednosti CI i NGAL u plazmi u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:** CI – srčani indeks; h – sat; NGALpl – NGAL u plazmi; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Slika 47 grafički prikazuje rezultate međusobne povezanosti CI i NGAL u plazmi za sve ispitanike, kako je prikazano u tablici 81. Između navedenih varijabli postoji slaba do srednje jaka negativna korelacija u svim vremenskim točkama mjerenja (Rho od -0,233 do -0,357). Najbolji međusobni odnos između CI i NGAL u plazmi zabilježen je 12 sati nakon CPB (zeleni pravac), uz srednje jaki koeficijent korelacije (Rho: -0,357) ( $P < 0,001$ ). Drugi najbolji odnos između tih varijabli je granično dobar, i zabilježen je 6 sati nakon CPB (crveni pravac) (Rho: -0,300) ( $P = 0,002$ ). Slabiji odnos tih varijabli je zabilježen 2 sata nakon CPB (plavi pravac) (Rho: -0,284) ( $P = 0,011$ ), dok je najslabiji bio nakon 24 sata (narančasti pravac) (Rho: -0,253) ( $P = 0,043$ ).

**Slika 48.** Međusobni odnos vrijednosti CI i KIM-1 u urinu u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:** CI – srčani indeks; h - sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Slika 48 grafički pokazuje korelaciju između CI i KIM-1u urinu u svim vremenskim točkama mjerenja (Rho od -0,053 do -0,456), kako je navedeno u tablici 81. Između navedenih varijabli postoji srednje jaka negativna korelacija 6 sati (crveni pravac) (Rho: -0,456) ( $P < 0,001$ ) i 12 sati (zeleni pravac) (Rho: -0,400) ( $P < 0,001$ ) po završetku CPB. U vremenskim točkama 2 i 24 sata nakon CPB ne postoji statistički značajna korelacija između CI i KIM-1 (Rho 2h: -0,053,  $P = 0,603$ ; Rho 24h: -0,158,  $P = 0,116$ ).

## 5.11. Međusobni odnos indeksa dostave kisika i ranih biokemijskih biljega

**Tablica 82.** Međusobni odnos vrijednosti DO<sub>2</sub>I i RBB u u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB

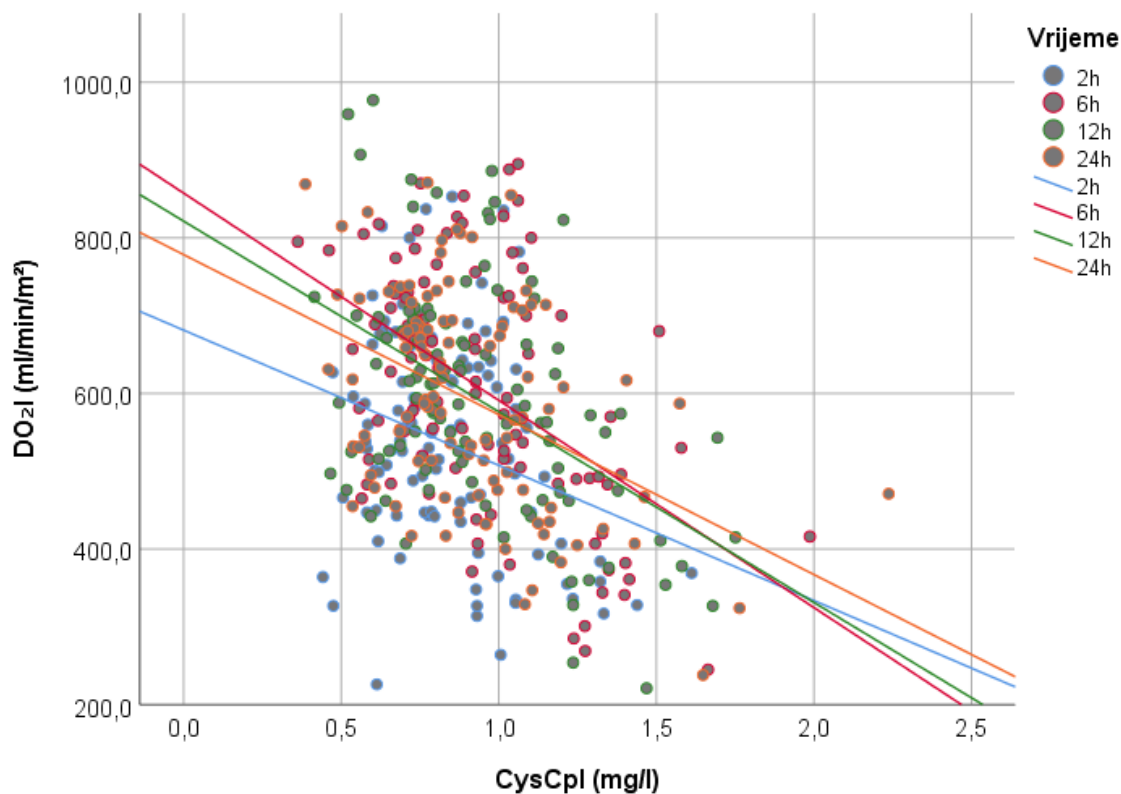
		DO <sub>2</sub> I 2h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 6h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 12h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 24h (ml/min/m <sup>2</sup> )
CysCpl 2h (mg/l)	Rho	-0,227			
	P	0,023			
CysCpl 6h (mg/l)	Rho		-0,420		
	P		<0,001		
CysCpl 12h (mg/l)	Rho			-0,407	
	P			<0,001	
CysCpl 24h (mg/l)	Rho				-0,385
	P				<0,001
NGALu 2h (ng/ml)	Rho	-0,279			
	P	0,005			
NGALu 6h (ng/ml)	Rho		-0,472		
	P		<0,001		
NGALu 12h (ng/ml)	Rho			-0,368	
	P			<0,001	
NGALu 24h (ng/ml)	Rho				-0,205
	P				0,041
NGALpl 2h (ng/ml)	Rho	-0,305			
	P	0,002			
NGALpl 6h (ng/ml)	Rho		-0,262		
	P		0,008		
NGALpl 12h (ng/ml)	Rho			-0,307	
	P			0,002	
NGALpl 24h (ng/ml)	Rho				-0,273
	P				0,006
KIM-1u 2h (ng/ml)*	Rho	-0,095			
	P	0,348			
KIM-1u 6h (ng/ml)	Rho		-0,400		
	P		<0,001		
KIM-1u 12h (ng/ml)	Rho			-0,293	
	P			0,003	
KIM-1u 24h (ng/ml)*	Rho				-0,101
	P				0,317

**Legenda:** CysCpl – cistatin C u plazmi; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h – sat; KIM-1u – KIM-1 u urinu; NGALpl – NGAL u plazmi; NGALu – NGAL u urinu; P - razina značajnosti; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija), \* - nema korelacije.

Tablica 82 pokazuje postojanje slabe do srednje jake negativne korelacije između DO<sub>2</sub>I i navedenih RBB (CysCpl, NGALu, NGALpl i KIM-1u) u svim vremenima mjerenja (osim za KIM-1 2 i 24 sata nakon CPB). Najbolji međusobni odnos DO<sub>2</sub>I ima s NGAL u urinu nakon 6 sati (Rho: -0,472) (P<0,001), zatim s CysC u plazmi nakon 6 (Rho: -0,420) (P<0,001) i 12 sati (Rho: -0,407) (P<0,001) te na kraju s KIM-1 u urinu nakon 6 sati (Rho: -400) (P<0,001). Najlošiji međusobni odnos imaju DO<sub>2</sub>I i NGAL u plazmi, gdje je korelacija slaba (Rho: -0,262) (P=0,008) do granično dobra (Rho:-0,307) (P=0,002).

Odnosi  $DO_2I$  i pojedinih ranih biokemijskih biljega u istim vremenskim točkama nakon CPB prikazani su grafički na slikama 49-52.

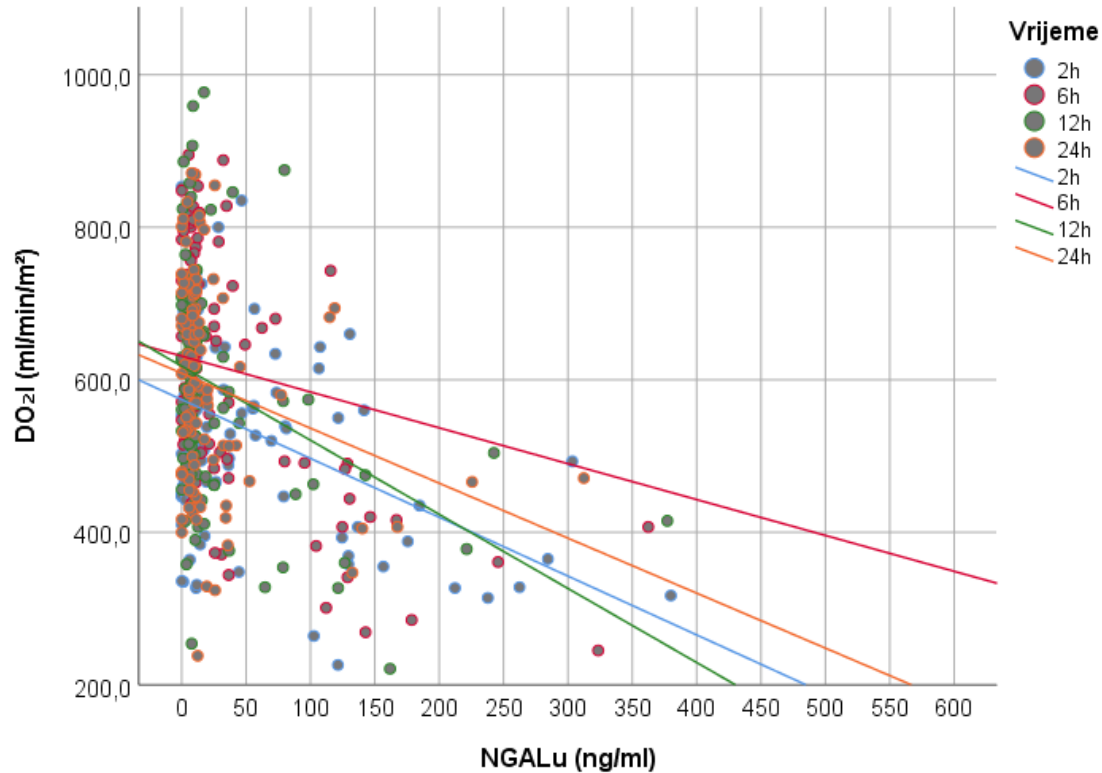
**Slika 49.** Međusobni odnos vrijednosti  $DO_2I$  i CysC u plazmi u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:** CysCpl – CysC u plazmi;  $DO_2I$  – indeks dostave kisika; h – sat; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije (  $>0,6$  jaka korelacija;  $0,3-0,599$  srednje jaka korelacija;  $<0,3$  slaba korelacija).

Slika 49 grafički prikazuje postojanje srednje jake negativne korelacije između  $DO_2I$  i CysC u plazmi u svim vremenskim točkama mjerenja (Rho od -0,227 do -0,420), kako je navedeno u tablici 82. Najbolji međusobni odnos između  $DO_2I$  i CysC zabilježen je 6 sati nakon CPB (crveni pravac) (Rho: -0,499) ( $P<0,001$ ). Nakon toga najbolja korelacija zabilježena je nakon 12 sati (zeleni pravac) (Rho: -0,407) ( $P<0,001$ ), potom nakon 24 sata (narančasti pravac) (Rho: -0,385) ( $P<0,001$ ), dok je najslabiji odnos tih varijabli zabilježen 2 sata nakon CPB (plavi pravac) (Rho: -0,227) ( $P=0,023$ ).

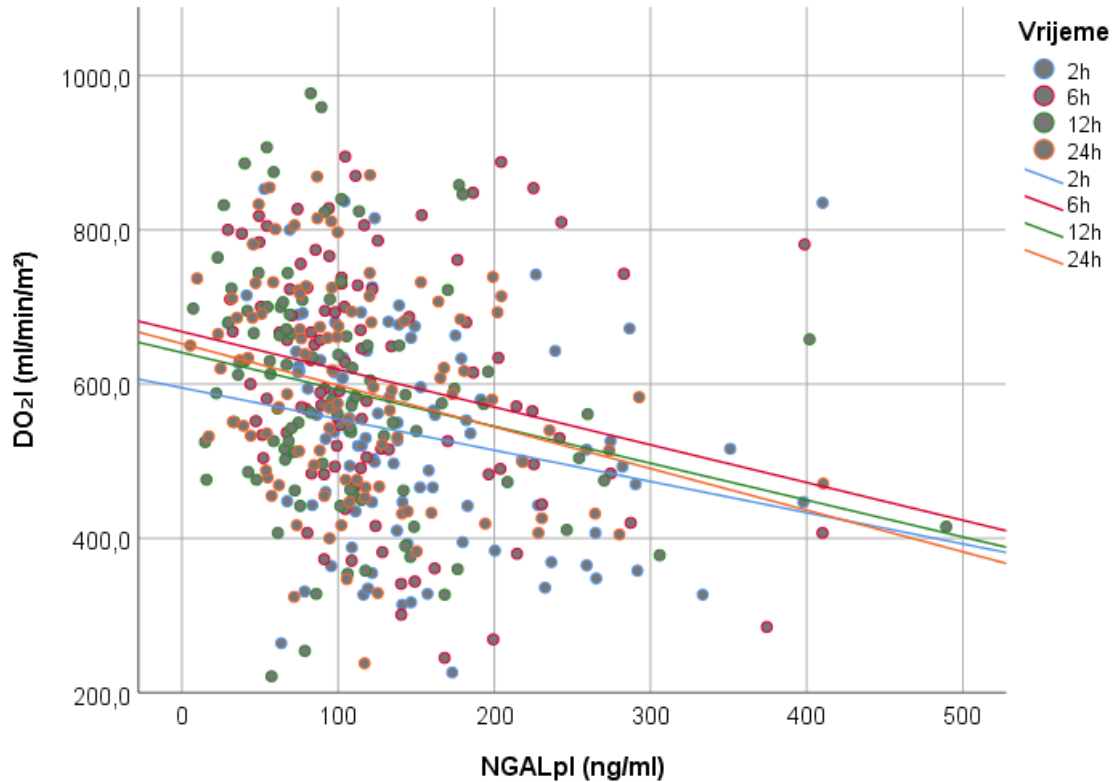
**Slika 50.** Međusobni odnos vrijednosti DO<sub>2</sub>I i NGAL u urinu u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:** DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h – sat; NGALu – NGAL u urinu; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Slika 50 grafički prikazuje postojanje srednje jake negativne korelacije između DO<sub>2</sub>I i NGAL u urinu u svim vremenskim točkama mjerenja (Rho od -0,205 do -0,472) kako prikazuje tablica 82. Najbolji međusobni odnos datih varijabli zabilježen je 6 sati nakon CPB (crveni pravac), uz srednje jaki koeficijent korelacije (Rho: -0,472) (P<0,001). Drugi najbolji odnos između DO<sub>2</sub>I i NGAL u urinu zabilježen je 12 sati nakon CPB (zeleni pravac) (Rho: -0,368) (P<0,001), potom slijedi odnos 2 sata nakon CPB (plavi pravac) (Rho: -0,279) (P=0,005), dok je najslabiji odnos tih varijabli zabilježen nakon 24 sata (narančasti pravac) (Rho: -0,205) (P=0,041).

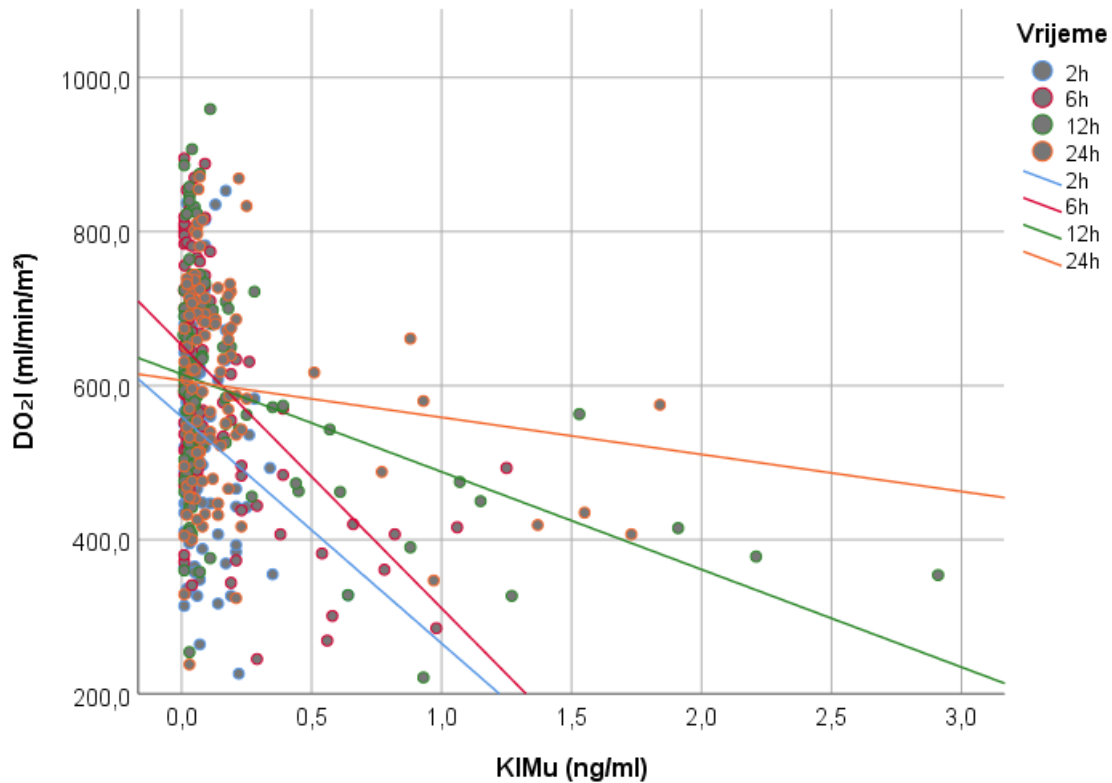
**Slika 51.** Međusobni odnos vrijednosti DO<sub>2</sub>I i NGAL u plazmi u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:** DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h – sat; NGALu – NGAL u urinu; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije ( >0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Slika 51 grafički prikazuje rezultate međusobne povezanosti DO<sub>2</sub>I i NGAL u plazmi, koji su navedeni u tablici 82. Između navedenih varijabli postoji slaba do srednje jaka negativna korelacija u svim vremenskim točkama mjerenja (Rho od -0,262 do -0,307). Najbolji, i skoro identični, međusobni odnosi između DO<sub>2</sub>I i NGAL u plazmi zabilježeni su 2 (plavi pravac) (Rho: -0,305) (P=0,002) i 12 sati (zeleni pravac) (Rho: -0,307) (P=0,002) po završetku CPB. Nešto slabiji, premda značajni, odnosi između tih varijabli vidljivi su 6 (crveni pravac) (Rho: -0,262) (P=0,008) i 24 sata (narančasti pravac) (Rho: -0,273) (P=0,006) po završetku CPB (tablica 82).

**Slika 52.** Međusobni odnos vrijednosti DO<sub>2</sub>I i KIM-1 u urinu u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:** DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h – sat; KIM-1u – Kim-1 u urinu; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije ( >0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Slika 52 pokazuje korelaciju između DO<sub>2</sub>I i KIM-1u urinu u svim vremenskim točkama mjerenja (Rho od -0,095 do -0,400), kako je navedeno u tablici 82. Između navedenih varijabli postoji srednje jaka negativna korelacija nakon 6 sati (crveni pravac) (Rho: -0,400) (P<0,001), koja u 12. satu (zeleni pravac) postupno slabi, ali je još uvijek statistički značajna (Rho: -0,293) (P=0,003). U vremenskim točkama 2 i 24 sata nakon CPB ne postoji statistički značajna korelacija između DO<sub>2</sub>I i KIM-1 u urinu (Rho 2h: -0,095, P=0,348; Rho 24h: -0,101, P=0,317).



## 5.12. Međusobni odnos srčanog indeksa i indeksa dostave kisika

**Tablica 83.** Međusobni odnos vrijednosti CI i DO<sub>2</sub>I u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB

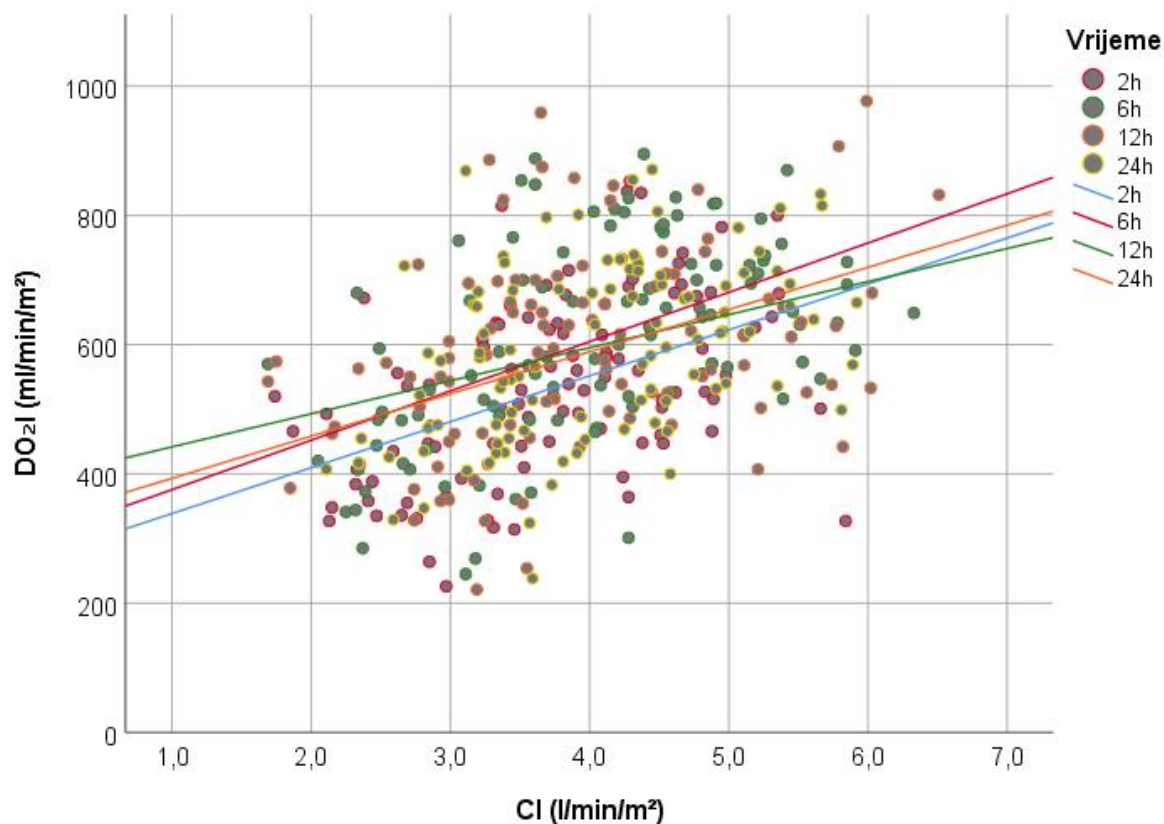
		DO <sub>2</sub> I 2h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 6h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 12h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 24h (ml/min/m <sup>2</sup> )
CI 2h (l/min/m <sup>2</sup> )	Rho P	0,834 <0,001			
CI 6h (l/min/m <sup>2</sup> )	Rho P		0,895 <0,001		
CI 12h (l/min/m <sup>2</sup> )	Rho P			0,900 <0,001	
CI 24h (l/min/m <sup>2</sup> )	Rho P				0,899 <0,001

**Legenda:** CI – srčani indeks; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h –sat; P - razina značajnosti; Rho(+) – pozitivni koeficijent korelacije ( >0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

U tablici 83 se vidi da postoji jaka pozitivna korelacija između CI i DO<sub>2</sub>I (Rho 0,834 - 0,900) (P<0,001) u svim vremenima mjerenja nakon CPB. Najbolja povezanost dviju varijabli zapaža se 12 sati po završetku CPB. Iz gore navedenih rezultata vidljivo je da bolesnici s AOB imaju značajno niže vrijednosti CI i DO<sub>2</sub>I u odnosu na one bez AOB (slike 18 i 26; tablice 27, 27a i 28, te 43,43a i 44), što ukazuje na važnost ovih varijabli u njenom nastanku. S druge strane jaka povezanost među njima ukazuje na to da je CI jedna od glavnih odrednica vrijednosti DO<sub>2</sub>I u djece nakon kardiokirurškoga liječenja.

Odnos ove dvije varijable grafički je prikazan na slici 53.

**Slika 53.** Međusobna povezanost vrijednosti CI i DO<sub>2</sub>I u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:** CI – srčani indeks; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; P - razina značajnosti; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije ( >0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Slika 53 grafički pokazuje rezultate iz tablice 83. Distribucija odnosa CI i DO<sub>2</sub>I u različitim vremenskim točkama prikazana je različitim bojama kružića. Odnos dviju varijabli skoro je linearan, a regresijski pravci dočaravaju ujednačenost odnosa dviju varijabli u svim vremenima mjerenja. Regresijski pravci odgovaraju jakoj korelaciji (Rho od 0,834 do 0,900), uz značajnost na razini P<0,001.

### 5.13. Međusobni odnos indeksa dostave i potrošnje kisika

**Tablica 84.** Međusobni odnos vrijednosti DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB

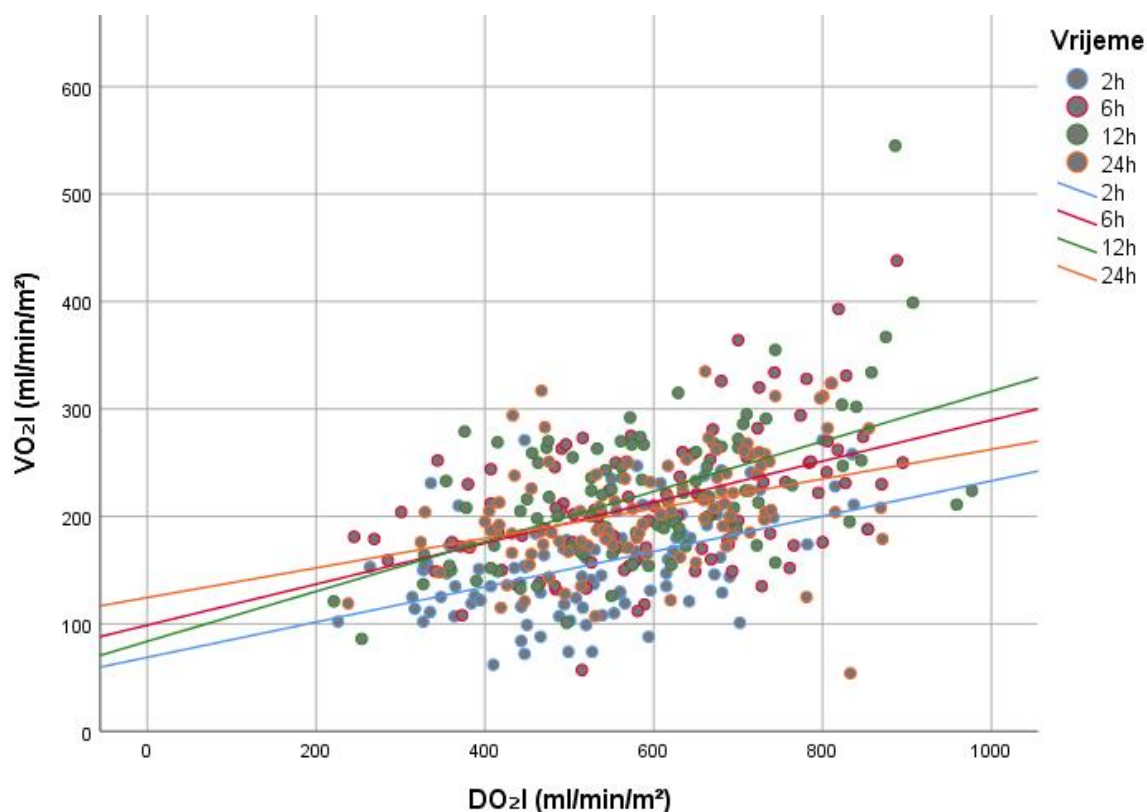
		DO <sub>2</sub> I 2h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 6h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 12h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 24h (ml/min/m <sup>2</sup> )
VO <sub>2</sub> I 2h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Rho	0,483			
	P	<0,001			
VO <sub>2</sub> I 6h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Rho		0,443		
	P		<0,001		
VO <sub>2</sub> I 12h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Rho			0,459	
	P			<0,001	
VO <sub>2</sub> I 24h (ml/min/m <sup>2</sup> )	Rho				0,413
	P				<0,001

**Legenda:** DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h – sat; P - razina značajnosti; Rho(+) – pozitivni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija); VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika.

Iz tablice 84 se vidi da postoji pozitivna, srednje jaka međusobna povezanost između DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I (Rho 0,413 - 0,483) (P<0,001) u svim vremenima mjerenja nakon CPB. Naizraženiji odnos između dvije varijable postoji 2 sata, a najslabiji 24 sata nakon CPB. Bolesnici s AOB su u istim vremenima mjerenja imali značajno manje vrijednosti DO<sub>2</sub>I u odnosu na one bez AOB (slika 26; tablice 43, 43a i 44), međutim vrijednosti VO<sub>2</sub>I nisu se razlikovale među skupinama (slika 27; tablice 45, 45a, i 46).

Odnos ove dvije varijable grafički je prikazan na slici 54.

**Slika 54.** Međusobna povezanost vrijednosti  $DO_2I$  i  $VO_2I$  u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:**  $DO_2I$  – indeks dostave kisika;  $VO_2I$  – indeks potrošnje kisika P - razina značajnosti; Rho (-) – negativni koeficijent korelacije ( $>0,6$  jaka korelacija;  $0,3-0,599$  srednje jaka korelacija;  $<0,3$  slaba korelacija).

Slika 54 grafički pokazuje rezultate iz tablice 84. Distribucija odnosa  $DO_2I$  i  $VO_2I$  u različitim vremenskim točkama je prikazana različitim bojama kružića. Odnos dviju varijabli skoro je linearan, a regresijski pravci dočaravaju ujednačenost odnosa dviju varijabli u svim vremenima mjerenja. Regresijski pravci odgovaraju srednje jakoj korelaciji ( $R_{ho}$  od 0,413 do 0,483), uz značajnost na razini  $P < 0,001$ .

## 5.14. Međusobni odnos indeksa dostave kisika i stupnja izdvajanja kisika

**Tablica 85.** Međusobni odnos vrijednosti DO<sub>2</sub>I i OER u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB

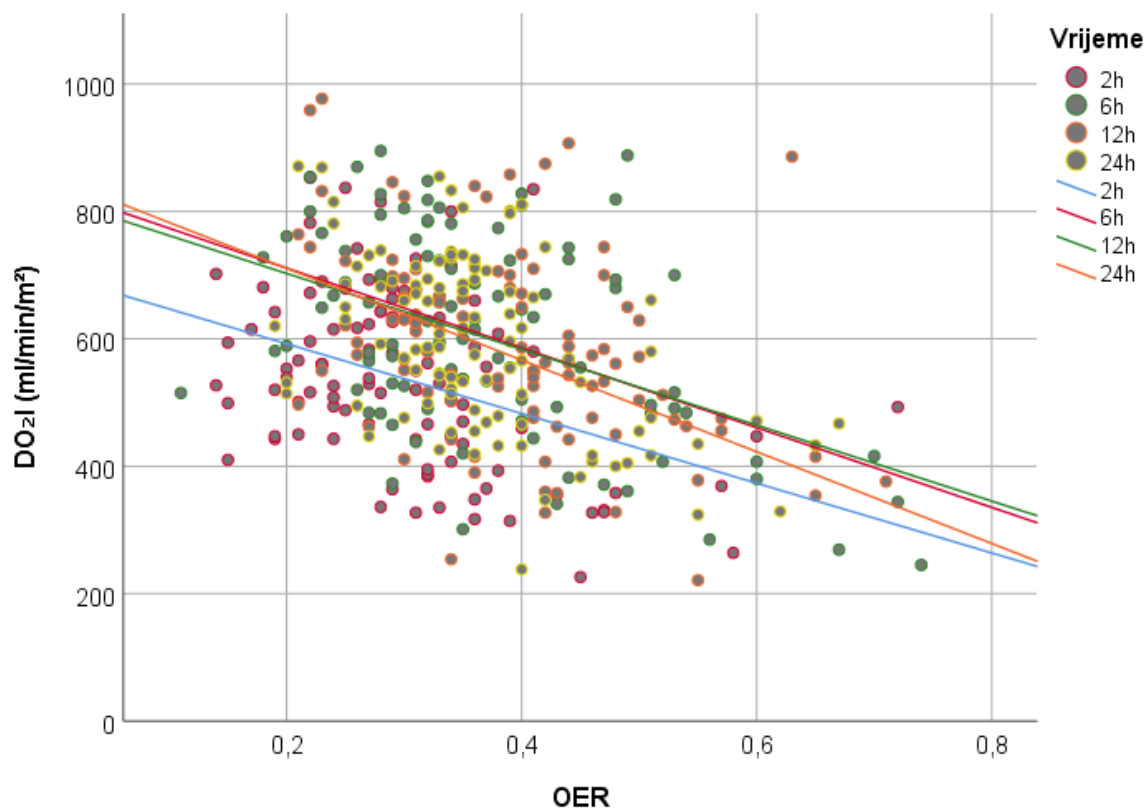
		DO <sub>2</sub> I 2h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 6h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 12h (ml/min/m <sup>2</sup> )	DO <sub>2</sub> I 24h (ml/min/m <sup>2</sup> )
<b>OER 2h</b>	Rho	-0,397			
	P	<0,001			
<b>OER 6h</b>	Rho		-0,400		
	P		<0,001		
<b>OER 12h</b>	Rho			-0,431	
	P			<0,001	
<b>OER 24h</b>	Rho				-0,446
	P				<0,001

**Legenda:** DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h – sat; OER – stupanj izdvajanja kisika; P - razina značajnosti; Rho(+) – pozitivni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Iz tablice 85 vidi se da postoji pozitivna, srednje jaka međusobna povezanost između DO<sub>2</sub>I i OER (Rho od -0,397 do -0,446) (P<0,001) u svim vremenima mjerenja nakon CPB. Naslabiji međusobni odnos dviju varijabli postoji 2 sata nakon CPB, a najizraženija povezanost je nakon 24 sata. Bolesnici s AOB su u istim vremenima mjerenja imali značajno manje vrijednosti DO<sub>2</sub>I (slika 26; tablice 43, 43a i 44) i značajno više vrijednosti OER (slika 28; tablice 47, 47a i 48) u odnosu na one bez AOB. U ranije navedenim rezultatima vidljivo je da su ispitanici s AOB imali u isto vrijeme i značajno niže vrijednosti ScvO<sub>2</sub>, (slika 25; tablice 41, 41a i 42), ali nije bilo značajne razlike u vrijednostima VO<sub>2</sub>I među skupinama (slika 27; tablice 45, 45a, i 46).

Odnos ove dvije varijable grafički je prikazan na slici 55.

**Slika 55.** Međusobni odnos vrijednosti DO<sub>2</sub>I i OER u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:** DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h – sat; OER – stupanj izdvajanja kisika; P - razina značajnosti; Rho(+) – pozitivni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Slika 55 grafički pokazuje rezultate iz tablice 85. Distribucija odnosa DO<sub>2</sub>I i OER u različitim vremenskim točkama mjerenja je prikazana različitim bojama kružića. Odnos dviju varijabli sve više tendira linearnosti kako pada dostava, a regresijski pravci dočaravaju ujednačenost odnosa dviju varijabli u svim vremenima mjerenja. Regresijski pravci odgovaraju srednje jakoj negativnoj korelaciji (Rho od -0,397 do -0,446), uz razinu značajnosti na razini P<0,001.

## 5.15. Međusobni odnos indeksa potrošnje kisika i stupnja izdvajanja kisika

**Tablica 86.** Međusobni odnos vrijednosti VO<sub>2</sub>I i OER u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB

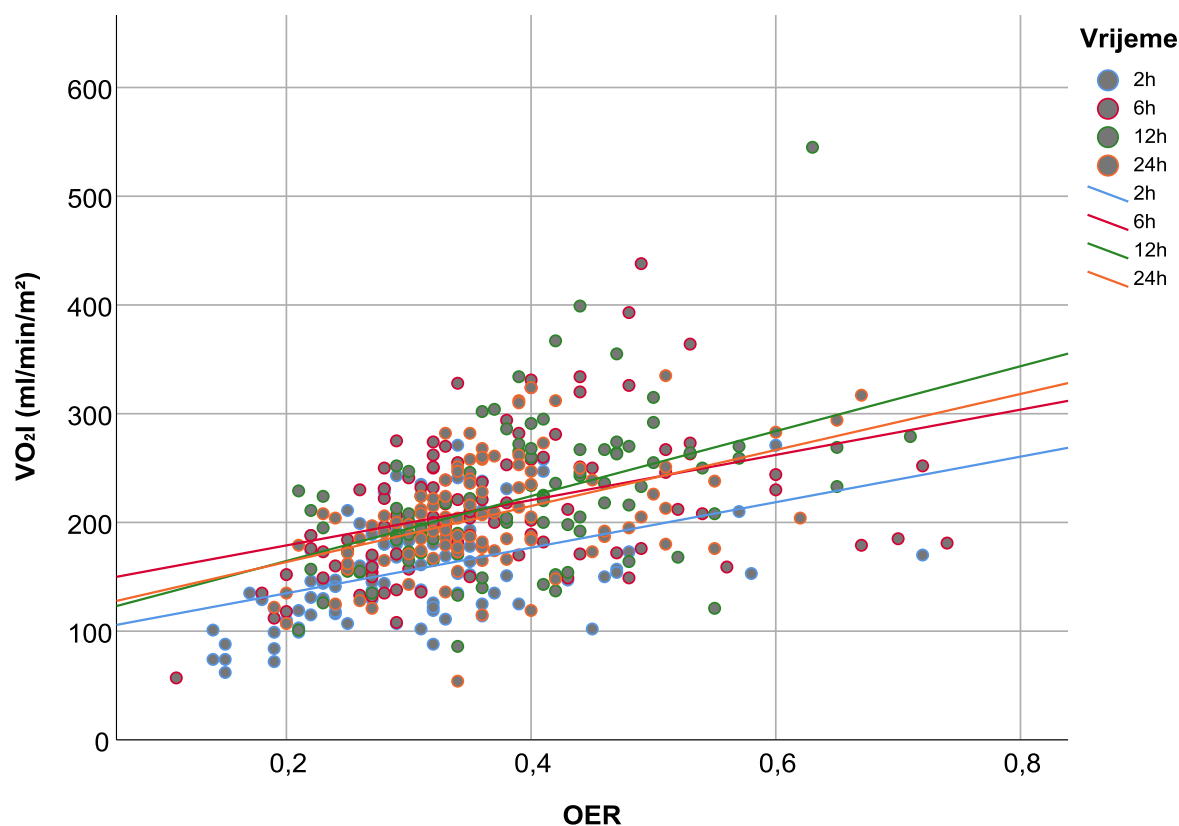
		VO <sub>2</sub> I 2h (ml/min/m <sup>2</sup> )	VO <sub>2</sub> I 6h (ml/min/m <sup>2</sup> )	VO <sub>2</sub> I 12h (ml/min/m <sup>2</sup> )	VO <sub>2</sub> I 24h (ml/min/m <sup>2</sup> )
<b>OER 2h</b>	Rho	0,488			
	P	<0,001			
<b>OER 6h</b>	Rho		0,470		
	P		<0,001		
<b>OER 12h</b>	Rho			0,478	
	P			<0,001	
<b>OER 24h</b>	Rho				0,448
	P				<0,001

**Legenda:** DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h – sat; OER – stupanj izdvajanja kisika; P - razina značajnosti; Rho(+) – pozitivni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Iz tablice 86 vidi se da postoji negativna, srednje jaka međusobno ujednačena korelacija između VO<sub>2</sub>I i OER (Rho od 0,448 do -0,488) (P<0,001) u svim vremenima mjerenja nakon CPB. Najbolji međusobni odnos dvije varijable pokazuju 2 sata nakon CPB, a najslabija povezanost vidljiva je nakon 24 sata. Bolesnici s AOB su imali u svim mjerenjima značajno više vrijednosti OER (slika 28; tablice 47, 47a i 48) u odnosu na one bez AOB, ali nije bilo značajne razlike u vrijednostima VO<sub>2</sub>I među skupinama (slika 27; tablice 45, 45a, i 46). Bolesnici s AOB su u istim vremenima mjerenja imali značajno manje vrijednosti DO<sub>2</sub>I (slika 26; tablice 43, 43a i 44), i značajno niže vrijednosti ScvO<sub>2</sub>, (slika 25; tablice 41, 41a i 42).

Odnos ove dvije varijable grafički je prikazan na slici 56.

**Slika 56.** Međusobni odnos vrijednosti VO<sub>2</sub>I i OER u istim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB



**Legenda:** VO<sub>2</sub>I – indeks potrošnje kisika; h – sat; OER – stupanj izdvajanja kisika; P - razina značajnosti; Rho(+) – pozitivni koeficijent korelacije (>0,6 jaka korelacija; 0,3-0,599 srednje jaka korelacija; <0,3 slaba korelacija).

Slika 56 grafički pokazuje rezultate iz tablice 86. Distribucija odnosa VO<sub>2</sub>I i OER u različitim vremenskim točkama je prikazana različitim bojama kružića. Vidljivo je da odnos dviju varijabli u početku više tendira linearnosti, a s porastom potrošnje dolazi do pojačanog izdvajanja kisika što disperzira taj odnos. Zanimljivo je da je odnos VO<sub>2</sub>I i OER sličan odnosu DO<sub>2</sub>I i OER u istim vremenskim točkama mjerenja, samo što potonji pokazuje negativnu korelaciju. Unatoč tome, regresijski pravci zadržavaju ujednačenost odnosa dviju varijabli u svim vremenima mjerenja, i odgovaraju srednje jakoj negativnoj korelaciji (Rho od 0,448 do -0,488), uz značajnost na razini P<0,001.



## 5.16. Predviđanje razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja pomoću kombinacije ranih biokemijskih biljega

**Tablica 87.** Prognostička obilježja kombinacije CysC u plazmi i NGAL u urinu u prepoznavanju razvoja KK-AOB u svakom vremenu mjerenja

Predviđanje KK-AOB nakon 2h	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	OR (95% CI)
CysCpl ili NGALu*	1,00	0,65	0,83	-*
CysCpl i NGALu	0,64	0,97	0,81	64,89 (12,78-239,49)
Predviđanje KK-AOB nakon 6h	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	OR (95% CI)
CysCpl ili NGALu	0,96	0,83	0,89	114,46 (14,18-923,39)
CysCpl i NGALu	0,76	0,99	0,87	234,33 (26,59-2065,09)
Predviđanje KK-AOB nakon 12h	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	OR (95% CI)
CysCpl ili NGALu*	1,00	0,88	0,94	-*
CysCpl i NGALu	0,72	0,99	0,85	190,28 (21,99-1646,16)
Predviđanje KK-AOB nakon 24h	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	OR (95% CI)
CysCpl ili NGALu	0,88	0,71	0,79	17,67 (4,79-65,13)
CysCpl i NGALu	0,56	1,00	0,78	-*

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – raspon pouzdanosti; CysCpl – cistatin C u plazmi; h – sat; NGALu – NGAL u urinu; OR – omjer izgleda; \* - nije računljiv jer je osjetljivost ili specifičnost 1,00.

Tablica 87 prikazuje rezultate predviđanja razvoja KK-AOB pomoću kombinacije dva rana biokemijska biljega koji su pokazali najbolja pojedinačna prediktivna svojstva, tj. CysC u plazmi i NGAL u urinu. Cistatin C pokazuje funkcionalno, a NGAL u urinu strukturno oštećenje bubrega. Kombinacije su prikazane kao (+CysCpl ili/i +NGALu). Navedeni rezultati pokazuju AUC (optimalan odnos osjetljivosti i specifičnosti) i dijagnostički OR u svim vremenskim točkama mjerenja, kada je značajno povećan jedan od biljega a drugi nije (veznik „ili“) te kada su u kombinaciji značajno povećana oba biljega (veznik „i“). Optimalni odnos osjetljivosti i specifičnosti u pojedinim točkama mjerenja podrazumijeva i granične vrijednosti za sva tri parametra, koji su već ranije navedeni.

AUC vrijednosti i dijagnostički OR za kombinaciju (+CysCpl ili/i +NGALu) rastu od 2. do 12. sata nakon CPB, jer su tada najbolje i odlike CysCpl (AUC 6h: 0,94; OR 6h: 96,0; AUC 12h: 0,96; OR 12h: 130,2) i NGALu (AUC 6h: 0,93; OR 6h: 66,9; AUC 12 h: 0,91; OR 12h: 36,0) kao pojedinačnih prediktora. Nakon 24 sata dijagnostička obilježja navedene kombinacije RBB padaju, što je i očekivano s obzirom da tada padaju i njihova pojedinačna svojstva.

Kombinacija (+CysCpl ili +NGALu) pokazuje najbolja obilježja u predviđanju KK-AOB 12 sati nakon CPB (AUC: 0,94; osjetljivost 1,00; specifičnost 0,88; OR: nije izračunljiv jer je osjetljivost 1,00), dok kombinacija (+CysCpl i +NGALu) najbolje predviđa njen razvoj 6 sati nakon CPB (AUC: 0,87; osjetljivost 0,76; specifičnost 0,99; OR: 234,33).

Promatraju li se odlike predviđačkih svojstva ovih biljega kroz kombinaciju (+CysCpl ili +NGALu) + (+ CysCpl i +NGALu) za svako vrijeme posebno, onda je ona najbolja u vremenu 12 sati nakon CPB (AUC: 0,94; osjetljivost 1,00; specifičnost 0,88; OR: nije računljiv jer je osjetljivost 1,00 + AUC: 0,85; osjetljivost 0,72; specifičnost 0,99; OR: 190,28). Međutim, promatraju li se sva vremena mjerenja, najbolja predviđačke odlike čini kombinacija (+CysCpl ili +NGALu) nakon 12 sati (AUC: 0,94; osjetljivost 1,00; specifičnost 0,88; OR: nije izračunljiv, jer je osjetljivost 1,00) i kombinacija (+ CysCpl i +NGALu) nakon 6 sati (AUC: 0,87; osjetljivost 0,78; specifičnost 0,99; OR: 234,33) po završetku CPB.

### 5.17. Predviđanje razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja pomoću kombinacije srčanog indeksa, indeksa dostave kisika i ranih biokemijskih biljega

**Tablica 88.** . Prognostička obilježja kombinacije CI, DO<sub>2</sub>I i CysC u plazmi u prepoznavanju razvoja KK-AOB u svakom vremenu mjerenja

Predviđanje KK-AOB nakon 2h	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	OR (95% CI)
CI ili DO <sub>2</sub> I ili CysCpl*	1,00	0,52	0,76	-*
CI i DO <sub>2</sub> I i CysCpl	0,89	0,94	0,92	131,6 (15,4-1113,1)
Predviđanje KK-AOB nakon 6h	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	OR (95% CI)
CI ili DO <sub>2</sub> I ili CysCpl*	1,00	0,69	0,85	-*
CI i DO <sub>2</sub> I i CysCpl	0,90	0,94	0,92	157,3 (18,4-1342,8)
Predviđanje KK-AOB nakon 12h	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	OR (95% CI)
CI ili DO <sub>2</sub> I ili CysCpl*	1,00	0,48	0,74	-*
CI i DO <sub>2</sub> I i CysCpl*	0,95	1,00	0,98	-*
Predviđanje KK-AOB nakon 24h	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	OR (95% CI)
CI ili DO <sub>2</sub> I ili CysCpl	0,98	0,45	0,72	38,1 (4,9-296,79)
CI i DO <sub>2</sub> I i CysCpl*	0,86	1,00	0,93	-*

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega AUC – površina ispod krivulje osjetljivosti; CI – srčani indeks; CI – raspon pouzdanosti; CysCpl – cistatin C u plazmi; DO<sub>2</sub>I – indeks dostave kisika; h – sat; OR – omjer izgleda; \* - nije računljiv jer je osjetljivost ili specifičnost 1,00.

Tablica 88 prikazuje rezultate predviđanja razvoja KK-AOB pomoću kombinacije (+CI ili/i +DO<sub>2</sub>I ili/i +CysCpl) koju čine CI i DO<sub>2</sub>I, kao najbolji hemodinamski i oksigenacijski biljeg te CysC u plazmi, kao najbolji rani biokemijski biljeg. Navedeni rezultati pokazuju AUC (optimalan odnos osjetljivosti i specifičnosti) i OR u svim vremenskim točkama mjerenja kada je značajno povećan jedan od biljega a drugi nije (veznik „ili“) te kada su u kombinaciji značajno povećana oba biljega (veznik „i“). Optimalni odnos osjetljivosti i specifičnosti u pojedinim točkama mjerenja podrazumijeva i granične vrijednosti za sva tri parametra, koji su već ranije navedeni.

Kombinacija (+CI ili +DO<sub>2</sub>I ili +CysCpl) pokazuje najbolje predviđačke odlike nakon 6 sati (AUC: 0,85; osjetljivost 1,00; specifičnost 0,69; OR: nije izračunljiv, jer je osjetljivost 1,00), a kombinacija (+CI i +DO<sub>2</sub>I i +CysCpl) nakon 12 sati (AUC 0,98; osjetljivost 0,95, specifičnost 1,00; OR-nije izračunljiv, jer je specifičnost 1,00).

Promatra li se svako vrijeme posebno, vidi se da kombinacija (+CI ili +DO<sub>2</sub>I ili +CysCpl) + (+CI i +DO<sub>2</sub>I i +CysCpl) pokazuje najbolja predviđačka svojstva 6 sati nakon CPB (AUC: 0,85; osjetljivost 1,00; specifičnost 0,69; OR: nije izračunljiv, jer je osjetljivost 1,00 + AUC: 0,98; osjetljivost 0,90; specifičnost 0,94; OR: 157,3). Međutim, promatraju li se sva vremena mjerenja, najbolja predviđačke odlike čini kombinacija (+CI ili +DO<sub>2</sub>I ili +CysCpl) nakon 6 sati (AUC: 0,85; osjetljivost 1,00; specifičnost 0,69; OR: nije izračunljiv, jer je osjetljivost 1,00) i kombinacija (+ CI i +DO<sub>2</sub>I i +CysCpl) nakon 12 sati (AUC 0,98; osjetljivost 0,95; specifičnost 1,00; OR-nije izračunljiv, jer je specifičnost 1,00).

## 6. RASPRAVA

Rezultati ove studije su potvrdili da smanjeni srčani indeks (CI) te posljedično smanjena dostava kisika ( $DO_2I$ ) u ranom poslijeoperacijskom periodu mogu predvidjeti rani razvoj akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja uz primjenu izvantjelesnog krvotoka (CPB). Pokazalo se da su sniženi CI i  $DO_2I$  jedan od najvažnijih mehanizama u nastanku višezročnog entiteta kakva je KK-AOB. Zahvaljujući minimalnoj invazivnosti i integriranim metodama (TPTD i PCA) mjerenja hemodinamskih i oksigenacijskih parametara, sustav PiCCO se pokazao idealnim naprednim hemodinamskim nadzorom u detekciji smanjenog CI i  $DO_2I$  u djece nakon operacija na srcu. Studija je pokazala da zasebno i kombinirano mjerenje hemodinamskih i oksigenacijskih parametara pomoću PiCCO sustava može predvidjeti rani razvoj KK-AOB u djece.

S obzirom da je SKr kasni biljeg u predviđanju razvoja KK-AOB, a zbog složenosti njenog patofiziološkog tijeka, za potrebe njene rane dijagnoze mjerili smo rane biljege funkcionalnog (CysC u plazmi) i strukturnog (NGAL u plazmi i urinu, i KIM-1 u urinu) oštećenja bubrega. Naši rezultati su potvrdili pretpostavku da ti biljezi pojedinačno i u kombinaciji mogu vrlo pouzdano predvidjeti razvoj KK-AOB u djece.

Prema našim spoznajama ovo je prva studija u kojoj je pokazano da: 1) direktno mjerenje CI i  $DO_2I$ , te drugih hemodinamskih (CPI, GEF, GEDVI, SVRI i EVLWI) i oksigenacijskih parametara ( $VO_2I$ ,  $ScvO_2$  i OER) pomoću PiCCO sustava može predvidjeti razvoj KK-AOB, uz definiranje graničnih vrijednosti detekcije rizika njenog razvoja za sve parametre; 2) primjena navedenih ranih biokemijskih biljega (RBB) u ovoj kombinaciji može predvidjeti rani razvoj KK-AOB; i 3) zajednička primjena CI i  $DO_2I$  te ranih biokemijskih biljega može poboljšati ranu dijagnostiku KK-AOB.

### 6.1. Epidemiologija i čimbenici rizika akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja

Akutna ozljeda bubrega u djece koja su podvrgnuta kardiokirurškom liječenju predstavlja prepoznatljiviji, ali i rastući klinički problem, s važnim implikacijama glede njene prognoze i zbrinjavanja. Učestalost KK-AOB u djece se kreće od 9,6 do 64%, ovisno o kriterijima koji su korišteni, i o distribuciji populacije koja je ispitivana u pojedinim studijama (4-15). S obzirom na njenu učestalost koja je u stalnom porastu, i komplikacije koje su s njom povezane, kao što su povećani pobol i smrtnost, ona se izdvaja se kao poseban etiološki entitet poznat pod nazivom kardiokirurška akutna ozljeda bubrega (KK-AOB).

Za definiciju KK-AOB u djece trenutno se koriste tri klasifikacijska sustava: pRIFLE, AKIN i KDIGO (26,29,34,87,88).

U našoj studiji je za dijagnozu i vrjednovanje stupnja težine KK-AOB korišten pRIFLE klasifikacijski sustav, jer su dosadašnje studije pokazale da je to najosjetljiviji od navedenih sustava (75,86,98,289). Međutim, treba napomenuti da neke studije navode oprečne rezultate, ili se tvrdi da nema bitne razlike među klasifikacijskim sustavima (86,100,103,104). Učestalost KK-AOB u našoj studiji je iznosila 25%, što se uklapa u navedeni prosjek (tablica 20, slike 15 i 16). Od 100 bolesnika uključenih u studiju, njih 17 (17%) je razvilo najlakši stupanj (R), 6 bolesnika (6%) je razvilo srednje teški stupanj (I), i samo 2 bolesnika (2%) su razvila najteži stupanj (F) ozljede po pRIFLE kriterijima. Manja učestalost težih oblika (I+F) ozljede u našoj studiji (8%) može se djelomično objasniti činjenicom da su u našem kardiokirurškom centru u vrijeme provođenja ove studije operirane srčane grješke u prve 3 kategorije (od ukupno 6 mogućih) po bodovnom sustavu za klasifikaciju složenosti kardiokirurškoga liječenja prirođenih srčanih grješaka prema riziku (RACHS-1) (121). Izvješća iz drugih studija glede ove tematike su različita. Koch i sur. u svojoj studiji navode veću učestalost najlakšeg (R), i podjednaku učestalost težih oblika (I+F) KK-AOB, uz slične RACHS-1 kriterije (36). Međutim, u studijama u kojima su sudjelovali ispitanici operirani sa složenijim srčanim grješkama (kategorije 4-6 po RACHS-1 zbroju), učestalost najtežeg oblika ozljede je dosegala 15-18% (29,31,97,235,236). S druge strane, Parikh i sur. u svojoj multicentričnoj studiji navode da RACHS-1 zbroj nije čimbenik rizika za razvoj težeg oblika KK-AOB (235). Ova studija je pokazala da je za manji udio težih oblika KK-AOB u naših bolesnika djelomično zaslužan i PiCCO sustav koji nam je omogućio optimalnije liječenje takvih bolesnika volumenom i/ili vazoaktivnim/inotropnim lijekovima.

S obzirom da su kriteriji za ulazak u ovu studiju bili normalna bubrežna funkcija i odsustvo čimbenika rizika koji su mogli utjecati na razvoj KK-AOB, razumljivo je da su početne vrijednosti procjenjenog (izračunatog) klirensa kreatinina (eCCl) u obje skupine bile u granicama normalnih vrijednosti. Premda su ispitanici u skupini s AOB imali nešto niži početni eCCl u odnosu na skupinu bez AOB, ta razlika nije bila značajna, i najvjerojatnije je bila uvjetovana nižom životnom dobi u AOB skupini. Značajni pad vrijednosti eCCl u AOB skupini zapažen je već 12 sati nakon CPB, međutim tada nije bilo moguće razlikovati bolesnike s težim oblikom (I+F) od onih koji su razvili najlakši (R) oblik akutne bubrežne ozljede. Bolesnike s I i F stadijem je bilo moguće prepoznati tek nakon 24 sata kada je pad eCCl dosegnuo najnižu vrijednost od 55,4% u odnosu na početnu vrijednost. Tada je i razlika u odnosu na one sa stadijem R bila statistički značajna. Krawczeski i sur. navode da je od 220 bolesnika podvrgnutih kardiokirurškom liječenju njih 60 (27,3%) razvilo KK-AOB, a čak njih 98% je imalo vršni porast SKr unutar 24 sata nakon CPB (31). Cantinotti i sur. u navode da je od 135 novorođenčadi i dojenčadi nakon CPB njih 39% razvilo KK-AOB, a značajni porast SKr u odnosu na skupinu bez ozljede zabilježen je 2,6,12 i 36 sati nakon CPB (230). U studiji Seitza i sur. provedenoj kod 139 bolesnika (53% je razvilo KK-AOB), navodi se da je vršni porast SKr, odnosno pad eCCl,

zabilježen 18 sati nako CPB (29). Bennett i sur. navode da je u skupini bolesnika s težim oblikom KK-AOB serumski kreatinin počeo značajno rasti 24-48 sati nakon operacije (227). U nekim studijama u kojima se navodi da je SKr počeo značajno rasti 24-48 sati nakon CPB ne navodi se da li su vrijednosti SKr prije 24 sata izostavljene iz podataka, ili nisu bile ni određivane (32,234). U studiji provedenoj kod 345 djece nakon kardiokirurškoga liječenja, Basu i sur. navode da je 18% bolesnika razvilo teži oblik KK-AOB po KDIGO kriterijima (stupanj 2 i 3) tijekom prvih 7 dana nakon operacije, dok su bolesnici sa stupnjem 1 izostavljeni iz analize (236).

Bez obzira što se u svim klasifikacijskim sustavima diureza spominje kao jedan od kriterija za dijagnozu i stratifikaciju težine KK-AOB, njena dijagnoza se uglavnom temelji na akutnom porastu koncentracije SKr (1-3,5,71,102). U ovoj studiji smo dokazali da diureza, za razliku od SKr, nije bila razlučujući kriterij za kategorizaciju naših bolesnika u skupine s AOB i bez AOB po pRIFLE kriterijima (tablica 22). Bez obzira što su bolesnici s AOB imali značajno nižu diurezu tijekom operacijskog zahvata i u prvih 8 sati nakon operacije, ta diureza je cijelo vrijeme bila u granicama normalnih vrijednosti, i nije ispunjavala uvjete klasifikacijskog kriterija. Bolesnici s AOB su u poslijeoperacijskom razdoblju primali značajno veće doze furosemida te je bilo potrebno osam sati nakon operacije da dosegnu podjednaku diurezu kao i bolesnici u skupini bez AOB (tablice 22 i 23). Gledajući razlike u standardnim hemodinamskim parametrima u istom razdoblju, bolesnici s AOB su imali podjednake vrijednosti MAP-a te više vrijednosti CVP u odnosu na skupinu s AOB (tablice 90 i 91). Međutim, gledajući statičke i dinamičke parametre izmjerene pomoću PiCCO uređaja u tom istom razdoblju nakon operacije, bolesnici s AOB su imali značajno niže vrijednosti CI/PCCI i njegovih sastavnih varijabli, tj. predopterećenja (GEDVI) i srčane kontraktilnosti (CPI i GEF) te više vrijednosti srčanog zaopterećenja (SVRI) (tablice 27-37). Uz to, bolesnici s AOB su imali smanjeni efektivni volumen cirkulacije (niži SVV) (tablica 92) te veću količinu ekstravaskularne tekućine u plućnom intersticiju (viši EVLWI) (tablica 39). Na taj način sniženi CI i efektivni volumen cirkulacije mogu objasniti uzrok slabije diureze u AOB skupini unatoč povećanoj primjeni diuretika. Primjerena terapija tekućinama te primjena značajno većih doza vazoaktivnih i inotropnih lijekova (tablica 96) je postupno dovela do popravljivanja hemodinamskih i oksigenacijskih parametara kod tih bolesnika, što je dovelo do bolje diureze u zadnjih 16 sati, tako da više nije bilo razlike među skupinama. Međutim, treba napomenuti da su u tom razdoblju bolesnici s AOB i dalje primali značajno veće doze furosemida. Da diureza nije pouzdan kriterij ni u jednom klasifikacijskom sustavu, uključujući i pRIFLE kriterije, pokazalo se i drugim sličnim studijama (1-3,5,31,102). Rezultati ove studije su pokazali da standardni hemodinamski nadzor, za razliku od PiCCO sustava, ne može ponuditi odgovore o funkciji kardiovaskularnog sustava kod kardiokirurških bolesnika.

Od 25 bolesnika koji su razvili KK-AOB, njih čak 20 (80%) je bilo mlađe od 3 godine (tablica 24, slika 17). Zbog mlađe životne dobi razumljivo je zašto su ti bolesnici bili značajno manje tjelesne visine, težine i površine tijela u odnosu na skupinu bez AOB (tablica 25). Naši rezultati se podudaraju

s rezultatima sličnih studija koje navode da je mlađa životna dob važan čimbenik rizika za razvoj KK-AOB (1-3,5,31,33,226,230,235). Naime, smatra se da su nezreli bubrezi kod novorođenčadi i dojenčadi puno podložniji ozljedi bubrega izazvanoj složenim patogenetskim mehanizmima, kakvi su oni vezani uz operacije na otvorenom srcu uz primjenu CPB. Unatoč tome, u nekim studijama se navodi da mlada životna dob nije bila čimbenik rizika za KK-AOB (32, 227).

Bolesnici koji su razvili KK-AOB u našoj studiji imali su produljeno vrijeme izvatjelesnog krvotoka (CPB) i vrijeme podvezivanja aorte (CCT) u odnosu na skupinu bez ozljede (tablica 25). Time smo potvrdili već poznatu činjenicu iz prethodnih studija da su duljina CPB i CCT neovisni čimbenici rizika za razvoj KK-AOB u djece (1-3,5,29-33,234-236). Međutim, neki autori tvrde da duljina CPB ne predstavlja čimbenik rizika za razvoj AOB u djece mlađe od dvije godine podvrgnute kardiokirurškom liječenju. Ti autori navode da su mogući uzroci nastanka KK-AOB nedetektabilni čimbenici kao što je nepredvidljiv odgovor nezrelih bubrega na CPB i/ili razlike u terapiji tekućinama (235).

U našoj, kao i u većini navedenih studija, pridržavali smo se strogih kriterija prilikom odabira bolesnika za uključivanje u istraživanje. Naime, iz studije su bili isključeni svi bolesnici koji su imali prethodno povišeni SKr u odnosu na normalu za dob, ili su bili prisutni dodatni čimbenici rizika (kronična bubrežna bolest, prethodna primjena neke od metoda bubrežne nadomjesne terapije, dijabetes, hipertenzija, perioperativno davanje nefrotoksičnih lijekova ili kontrastnih sredstava). Pokazalo se da je skupina koja je imala neke pridružene komorbiditete (kromosomopatije, heterotaksija, hipotireoza, itd). bila sklonija razvoju AOB nakon kardiokirurškoga liječenja (tablica 24). U drugim studijama vezanim za temu KK-AOB nismo našli slične podatke. S obzirom da je naša studija unicentrična i s relativno malim brojem ispitanika, moguće je da se radi o slučajnom nalazu. U svakom slučaju mišljenja smo da su potrebna opširnija epidemiološka istraživanja kako bi se došlo do pravovaljanih odgovora na ova pitanja .

U našoj studiji se također pokazalo da bolesnici s prethodnim elektivnim operacijskim zahvatima na srcu imaju značajno veću učestalost razvoja KK-AOB (tablica 24). To se nije moglo povezati s gore navedenim komorbiditetima, ni s klinički uočljivim znacima srčane disfunkcije. Ti bolesnici nisu primali lijekove iz skupine inotropnih lijekova ili diuretika zbog prethodne srčane disfunkcije. Slične rezultate su dobili Dent i sur. (32), međutim Mishra i sur. navode da prethodni operacijski zahvati nisu čimbenik rizika za razvoj novonastale KK-AOB (226). Pretpostavljamo da bi mogući uzrok mogla biti subklinička srčana i/ili bubrežna disfunkcija te smo mišljenja da bi takve bolesnike trebalo detaljnije obraditi prije svakog novog kardiokirurškog zahvata (mjerjenje GFR, analiza proteina u 24-satnom urinu, mjerjenje pro-BNP i troponina prije zahvata, itd). Pravovremeno prepoznavanje ove visokorizične skupine bolesnika je vrlo važno, jer bi omogućilo započinjanje



optimalnih preventivnih i terapijskih postupaka za sprječavanje razvoja i/ili progresije novonastale KK-AOB.

Naši ispitanici koji su razvili akutnu ozljedu bubrega su imali produljeno vrijeme mehaničke ventilacije, dulji boravak u PICU, i općenito dulje bolničko liječenje (tablica 25). Ti rezultati se podudaraju s onima iz većine dostupnih studija (1-3,5,7-9,11,31-33,226,227,230). Bolesnici s AOB imaju često disfunkciju i drugih organskih sustava kao što su kardiovaskularni sustav, jetra, pluća, CNS, imunološki i endokrini sustav. Također su skloniji razvoju infekcija, sepse, multiorganskom zatajenju i volumnom oprerećenju. Zbog svega navednog ti bolesnici zahtijevaju agresivnije i raznovrsnije mjere potpornog liječenja (CRRT, ECMO), veću potrošnju vazokativnih i inotropnih lijekova, diuretika i antibiotika (1-3,5). Takvi postupci zahtijevaju dulji boravak u PICU, a posljedično i u bolnici. Bolesnici s AOB u našoj studiji imali su značajno veću potrošnju vazoaktivnih i inotropnih lijekova kao što su pokazali rezultati većeg VIS zbroja te su imali veću potrošnju diuretika (tablice 23 i 96 ).

Isto tako, bolesnici s akutnom ozljedom bubrega imali su veću učestalost poslijeoperacijskih komplikacija koje su bile povezane uz samu operaciju na srcu (npr. perikardijalni izljev, hilotoraks, ostatne, ali hemodinamski beznačajne intrakardijalne komunikacije, insuficijecije i/ili stenoze jednog ili više zalistaka). Bolesnici koji su imali hemodinamski značajan pretok nakon operacije su bili, kako je ranije navedeno, isključeni iz studije zbog velikih odstupanja u obliku termodilucijske krivulje i mogućih odstupanja od stvarnih vrijednosti hemodinamskih parametara. Samo jedan od tih bolesnika je zahtijevao ugradnju mehaničke valvule u trećem tjednu nakon operacije nebalansiranog kompletnog atrioventrikularnog kanala (tablica 24).

Udio cijanotičnih srčanih grješaka je bio značajno veći u skupini s AOB u odnosu na skupinu koja nije razvila AOB (tablica 26). Među bolesnicima s cijanotičnim srčanim grješakama koji su operirani u ovoj studiji prevladavala je tetralogija Fallot (TF), tako da ne čudi što je i među bolesnicima koji su razvili KK-AOB najveći udio otpao na TF. Mishra i sur. navode da su TF i sindrom hipoplastičnog lijevog srca grješke uz koje se češće razvija KK-AOB (226).

## **6.2. Uloga srčanog indeksa i drugih hemodinamskih parametara u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

Kod mnoge djece KK-AOB se ne prepoznaje na vrijeme, kako zbog nedovoljnog poznavanja složenih patomehanizama njenog nastanka, tako i zbog činjenice da hemodinamki nadzor takve djece u ranom poslijeoperacijskom periodu nije zadovoljavajući. Bez optimalnog hemodinamskog nadzora nije moguće optimalno liječenje te kritično bolesne skupine djece, a time niti sprječavanje razvoja ranih poslijeoperacijskih komplikacija kao što je AOB. Mjerenje i održavanje CI čini temelj

naprednog hemodinamskog nadzora, a i liječenja kardiokirurških bolesnika. Održavanje normalnog CI u ranom poslijeoperacijskom periodu je preduvjet za održavanje zadovoljavajuće tkivne perfuzije i oksigenacije organa i tkiva, uključujući i bubrege (161). O niskom CI se govori kada kapacitet srčane crpke nije dovoljan da osigura dostatan protok krvi kroz tkiva i organe, i time osigura njihove potrebe za kisikom (49-52,161,167). Za razliku od odraslih kardiokirurških bolesnika, u djece nema jasno definiranih kriterija za normalne vrijednosti CI, a još manje kad je u pitanju sniženi CI ili njegova najteža inačica, tj. LCIS (56,168-170). Zasiurno je jedan od najvažnijih razloga to što se u djece nakon KKL još uvijek vrlo rijetko primjenjuju invazivne dilucijske metode mjerenja CI. Pulmonalna termodilucija, koja je „zlatni standard“ za hemodinamski nadzor odraslih bolesnika nakon KKL, u djece se ne preporuča, zbog izrazite invazivnosti i komplikacija koje nosi (57-59). Metodologija minimalno invazivnog sustava za hemodinamski nadzor PiCCO, koja integrira metode TPTD i PCA, danas se smatra „zlatnim standardom“ za mjerenje CI u kritično bolesne djece, uključujući i bolesnike nakon KKL (57,61-65). U djece, posebice kod novorođenčadi i dojenčadi primjena tih tehnika u poslijeoperacijskom liječenju se vrlo rijetka, prvenstveno zbog male veličine tijela, složenosti srčane anatomije te skupe tehnologije (57-59). Zbog toga se dijagnoza LCIS najčešće postavlja indirektno pomoću standardnog hemodinamskog nadzora, te nekih kliničkih i laboratorijskih parametara (poglavlje 1.1.3.2.2.) (50,51,60,173-178).

U dosadašnjoj literaturi se sugerira da je smanjeni srčani indeks jedan od vrlo važnih čimbenika rizika za razvoj KK-AOB u pedijatrijskih bolesnika (1,3,5,37-40). Međutim, vrlo malo je nedvojbenih dokaza baziranih na direktnom mjerenju CI koji potkrjepljuju te navode, posebice kad je u pitanju njegovo mjerenje pomoću TPTD i/ili PCA metode. Duke i sur. navode da CI mjeren pomoću PTD kod prijema u PICU nije mogao predvidjeti razvoj težih neželjenih ishoda (zatajenje najmanje 3 organska sustava), a niti ARF (svrstan u minorne neželjene ishode) u djece nakon operacija na srcu. Nije bilo razlika u medijanu vrijednosti CI u skupini s MAE-om (3,45; IQR: 2,45-4,22 ml/min/m<sup>2</sup>), u odnosu na skupinu bez MAE (4,22; IQR: 3,35-4,67 ml/min/m<sup>2</sup>) uz OR: 0,7 (P=0,25). Tijekom PTD korišten je 1 ml hladne F.O. što se čini vrlo malim volumenom za pravilnu procjenu CI. Treba napomenuti da se kriteriji koji su korišteni za definiciju ARF u ovoj studiji razlikuju od današnjih RIFLE/AKIN – KDIGO kriterija (182).

U ovoj studiji smo uz pomoć PiCCO sustava po prvi puta dokazali da je sniženi CI/PCCI vrlo važan prediktor razvoja KK-AOB. Bolesnici koji su razvili AOB imali su značajno niže vrijednosti CI/PCCI tijekom 24 sata nakon operacije. Najniže vrijednosti CI/PCCI zabilježene su u prvih 12 sati nakon CPB (tablice 27-30, slike 18-19). Srednje vrijednosti CI/PCCI u tom razdoblju bile su osjetno ispod 3 ml/min/m<sup>2</sup>, kada su zabilježena i najbolja svojstva CI/PCCI u predviđanju razvoja AOB (tablice 58-64, slike 33-36). Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti je bio 2 i 6 sati nakon CPB (AUC: 0,97/0,96 i 0,98/0,98), uz granične vrijednosti  $\leq 3,34/3,28$  i  $\leq 3,47/3,47$  ml/min/m<sup>2</sup>. Tako visoke granične vrijednosti su razumljive, s obzirom na relativno visoke vrijednosti CI/PCCI u skupini koja

nije razvila AOB. Razvoj LCIS uz najniže vrijednosti CI/PCCI u naših bolesnika podudara se s rezultatima nekih drugih studija koje navode da se LCIS razvija 6-18 sati nakon CPB te da su najniže vrijednosti CI zabilježene 9-12 sati nakon CPB (39,183). U navedenim studijama razvoj LCIS je procijenjen indirektnim, a ne direktnim pokazateljima. Normalne vrijednosti CI/PCCI od 3,0-5,0 ml/min/m<sup>2</sup> koje su navedene prema preporukama proizvođača PiCCO uređaja, ne odnose se na specifične bolesnike, kao što su kardiokirurški, nego su samo okvirne vrijednosti. Kozlik-Feldmann i sur. te Proulox i sur. navode da su normalne vrijednosti CI/PCCI (PiCCO) za opću populaciju 3,5-5,5 ml/min/m<sup>2</sup> (266,283). Nusmeier i sur. u svojoj studiji provedenoj u djece liječenih u PICU zbog različite patologije, a nakon hemodinamske i respiratorne stabilizacije, navode da je medijan za približno normalne vrijednosti CI 4,6 (95% CI: 4,4-5,0) ml/min/m<sup>2</sup> (189). Vrijednosti CI u djece podvrgnute KKL mjerene uz pomoć PiCCO sustava razlikuju se od studije do studije. Tako Fakler i sur. navode široki raspon CI od 1,86 do, 7,04 ml/min/m<sup>2</sup> (57), a Tibby i sur. navode srednje vrijednosti CI od 3,49 (1,74-6,84) ml/min/m<sup>2</sup> (62). Podjednak raspon najnižih i najviših vrijednosti CI zabilježen je i kod naših bolesnika, s napomenom da su najniže vrijednosti zabilježene u skupini bolesnika s AOB, a najviše u skupini koja nije razvila AOB.

Bolesnici u ovoj studiji koji su razvili AOB imali su značajno niže vrijednosti SVI u ranom poslijeoperacijskom razdoblju (tablica 89). Najniže vrijednosti SVI u prvih 6 sati nakon CPB poklapaju se s najnižim vrijednostima CI u toj skupini bolesnika. S obzirom da su vrijednosti SVI određene priljevom venske krvi u srce, performansama srčanog mišića i otpora srčanom radu cilj nam je bio procijeniti kako te sastavne varijable SVI utječu na snižene vrijednosti CI/PCCI, kao i koje od tih varijabli najbolje predviđaju razvoj KK-AOB. Ako gledamo te sastavnice kroz prizmu PiCCO tehnologije tu spadaju parametri volumnog punjenja cirkulacije (SVV) i volumetrijskog punjenja srca (GEDVI), parametri srčane kontraktilnosti (CPI, GEF) te parametri srčanog zaopterećenja (SVRI). Ti rezultati su donekle ponudili i odgovore na pitanja o mehanizmima nastanka smanjenog CI/PCCI, a isto tako i rješenja kako ga liječiti. Ujedno je to možda jedno od mogućih rješenja kako se može preventivno i/ili terapijski djelovati na tijek razvoja akutne bubrežne ozljede.

Bolesnici s AOB su imali značajno niže vrijednosti CPI, što ukazuje na to da u globalnoj disfunkciji srčanog mišića značajnu ulogu ima i disfunkcija LV. Najniže vrijednosti CPI (M: 0,3 W/m<sup>2</sup>; IQR: 0,3-0,5) u AOB skupini su zabilježene u prvih 12 sati nakon CPB, što odgovara dinamici sniženih vrijednosti CI. S obzirom da je CPI jednak umošku CI i MAP, vidljivo je da na vrijednost CPI, osim CI, utječu i vrijednosti MAP (tablica 90). Niže vrijednosti MAP u AOB skupini najvjerojatnije su bile uvjetovane značajno mlađom životnom dobi u odnosu na skupinu bez AOB, ali nije isključeno da tome ne pridonosi i blaža srčana disfunkcija u toj skupini bolesnika. Bolesnici koji su razvili AOB su prije operacije imali nešto niže srednje vrijednosti CI, ali ta razlika nije bila značajna (tablica 27). Zbog činjenice da stvarne vrijednosti CI mjerene prije operacije nisu bile realne zbog postojanja pretoka kod većine naših bolesnika, nije bilo očekivati niti da su vrijednosti CPI prije

operacije bile iste u obje skupine bez obzira na niže vrijednosti MAP u skupini s AOB. U preostalim vremenskim točkama vrijednosti CPI su bile značajno niže u AOB skupini, međutim na te razlike su osim značajno nižih vrijednosti CI mogle utjecati i niže vrijednosti MAP u AOB skupini (tablica 90).

CPI je pokazao odlična svojstva u predviđanju razvoja KK-AOB (tablice 31-32, slika 20). Najbolja dijagnostička svojstva su mu bila 6 i 12 sati nakon CPB, slično kao i za CI. Uzimajući u obzir druge hemodinamske pokazatelje tijekom cjelokupnog mjerenja, jedino je GEDVI imao veći OR od CPI, i to 2 sata nakon CPB (tablice 58-64, slike 33-36). Premda nismo određivali korelaciju CI i CPI, iz rezultata se može indirektno zaključiti da postoji pozitivna korelacija između CI i CPI, i da je niski CPI, kao pokazatelj disfunkcije lijeve klijetke, ujedno i najvažniji čimbenik sniženog CI u ranom poslijeoperacijskom razdoblju u djece nakon KKL. U prilog tome govori činjenica da su bolesnici s AOB imali značajno povišene vrijednosti troponina T u poslijeoperacijskom periodu (tablica 95)

Globalna izbačajna frakcija srca (GEF) je bila značajno niža u skupini ispitanika s AOB (tablice 33-34, slika 21). Budući da u literaturi nema podataka o stvarnim normalnim vrijednostima GEF za djecu, za granice normale su navedene vrijednosti preporučene od proizvođača PiCCO uređaja (25-35%). U skupini koja je razvila AOB najniže srednje vrijednosti GEF zabilježene su 12 sati nakon CPB (M: 24%; IQR: 24,5-29) dok su ispitanici u skupini bez AOB imali srednje vrijednosti GEF  $\geq 30\%$  tijekom cijelog razdoblja mjerenja. Pad vrijednosti GEF u tijekom prvih 12 sati nakon CPB govori o globalnom smanjenju kontraktilnih performansi srčanog mišića, što se podudara sa značajno nižim vrijednostima CI i značajno povišenim vrijednostima troponina T u AOB skupini u tom periodu (tablice 27 i 95).

Niže vrijednosti GEF prije operacije u AOB skupini ukazuju da su ti bolesnici već tada vjerojatno imali subkliničku srčanu disfunkciju, potenciranu disfunkcijom desne klijetke, jer su srednje vrijednosti CPI u tom razdoblju u obje skupine bile bez značajne razlike (Bez AOB: 0,3 vs. AOB: 0,3) ( $P=0,109$ ) (tablica 31). Tome u prilog govori činjenica da su srednje vrijednosti GEDVI, koji je uz SVI jedna od varijabli izračunu GEF, u obje skupine bile podjedanke (tablica 35). Budući da su vrijednosti GEDVI sklone otklonu od stvarnih vrijednosti u uvjetima postojanja pretoka, nije isključena mogućnost da to također utječe na stvarne vrijednosti GEF prije operacije (261,268,270,271). Vrijednosti SVI su prije operacije bile niže u AOB skupini (26,5 ml/m<sup>2</sup>) u odnosu na skupinu bez AOB (29,0 ml/m<sup>2</sup>), ali ta razlika nije bila značajna ( $P=0,068$ ) (tablica 89). Međutim, na vrijednosti SVI, osim globalne kontraktilnosti miokarda (GEF) i srčanog predopterećenja, odnosno volumena krvi na kraju dijastole (GEDVI), utječe i SVRI kao jedna od najvažnijih sastavnica srčanog zaopterećenja. Budući da GEF pokazuje omjer između punjenja i kontraktilne sposobnosti srčanog mišića, čini se vrlo izglednim da je gore spomenuta smanjena kontraktilna sposobnost srca djelomično odgovorna za manji prijeoperacijski SVI u AOB skupini. Tome u prilog govori činjenica da među skupinama nije bilo značajne razlike u prijeoperacijskim vrijednostima SVRI (tablica 39). S druge

strane, manji prijeoperacijski SVI, uz veću varijaciju udarnog volumena (SVV) u AOB skupini (tablica 92), podupire činjenicu da je na niži SVI mogao utjecati i manji venski priljev krvi zbog smanjene potpunosti cirkulacije volumenom. Bez obzira na navedene činjenice, teško je objasniti niže vrijednosti GEF u prijeoperacijskom razdoblju. Za odgovor na to pitanje trebalo bi kod svih bolesnika prije operacije odrediti veličinu i vrstu pretoka jednom od referentnih metoda (kateterizacija, scintigrafija). To je praktički neizvedivo, jer se danas sve više bolesnika operira samo na osnovu ehokardiografije, što je bio slučaj i u našoj studiji. Točna procjena veličine pretoka pomoću PiCCO sustava u operacijskoj dvorani prije CPB u ovom trenutku nije moguća. O točnijoj procjeni se može govoriti tek nakon kirurškog otklona pretoka, ali literaturni podaci su vrlo oskudni (261,270,271).

Što se tiče svojstava GEF u predviđaju razvoja AOB može se reći da su ona kreću od dobrih do vrlo dobrih u prvih 6 sati nakon CPB. Ti rezultati se poklapaju s najboljim predviđačkim svojstvima CI i CPI. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti zabilježen je 2 sata nakon CPB (AUC: 0,80; OR: 6,7) uz granične vrijednosti  $\leq 27\%$  (tablice 58-64, slike 33-36). Unatoč tome, GEF je jedan od najboljih prediktora razvoja KK-AOB u djece. Premda u ovoj studiji nismo određivali međusobne odnose između GEF i CI, pretpostavljamo da između njih postoji pozitivna korelacija i da smanjenje GEF ima značajni udio u globalnom smanjenju CI kod bolesnika koji su razvili KK-AOB.

Bolesnici koji su razvili KK-AOB imali su značajno niže volumno predopterećenje srca (GEDVI) u svim vremenskim točkama tijekom mjerenja, osim početnog neposredno prije CPB (tablice 35-36, slika 22). Bez obzira što početne vrijednosti možda odstupaju od stvarnih vrijednosti, jer su kod većine bolesnika mjerene u uvjetima postojanja pretoka, naveli smo ih uz pretpostavku da su mjerene pod sličnim okolnostima, i da su ta odstupanja bila slična u obje skupine. Najniže vrijednosti GEDVI u skupini s AOB zabilježene su tijekom prvih 12 sati nakon CPB, što odgovara najnižim vrijednostima CI/PCCI. Naime, jedan od preduvjeta za normalni CI su i normalne vrijednosti GEDVI kako je definirano prema Frank-Starlingovu zakonu. Srednje vrijednosti GEDVI u bolesnika s AOB su u prvih 12 sati bile ispod  $300 \text{ ml/m}^2$ , a kod bolesnika bez AOB iznad  $400 \text{ ml/m}^2$ . Po preporukama proizvođača PiCCO uređaja normalne vrijednosti GEDVI su  $600\text{-}800 \text{ ml/m}^2$ , ali treba napomenuti da se one odnose na odrasle bolesnike, i da su to samo okvirne vrijednosti. Neki autori, kao što su Kozlik-Feldmann i sur. te Proulox i sur. navode da su normalne vrijednosti za djecu mjerene PiCCO sustavom  $400\text{-}600 \text{ ml/m}^2$  (266, 283). Nusmeier i sur. navode da su približno normalne srednje vrijednosti za GEDVI  $490 \text{ ml/m}^2$  (95% CI: 434-521) (189). Niže vrijednosti GEDVI u AOB skupini bi se mogle donekle objasniti slijedećim: a) mlađom životnom dobi bolesnika; b) stvarno manjim volumnim priljevom; i c) sistoličko-dijastoličkom disfunkcijom srčanog mišića (49,184,189). Životna dob bolesnika u AOB skupini je bila ispod jedne godine (M: 0,6; IQR: 0,5-2,0). Približno normalna srednja vrijednost GEDVI u djece te dobi je  $420 \text{ ml/m}^2$  (95% CI: 368-460), a u djece od 1-5 god  $510 \text{ ml/m}^2$  (95% CI: 422-538) (189). Prema navedenim podacima možemo zaključiti da su bolesnici u našoj skupini koji su razvili KK-AOB imali realno niže vrijednosti GEDVI u

poslijeoperacijskom periodu. Ta tvrdnja je potkrijepljena nalazom nižih vrijednosti SVI i većih vrijednosti SVV (tablice 89 i 92) koje su zabilježene u istom vremenu kada i GEDVI (tablica 35). Zanimljivo je da su kod iste skupine u istom razdoblju zabilježene veće vrijednosti CVP (tablica 91). Naime, za razliku od GEDVI koji je pokazatelj volumetrijskog venskog priljeva, CVP dijelom odražava srednji sistemski tlak punjenja. Stoga, povišeni CVP u kardiokirurških bolesnika često nije realni pokazatelj stvarnog venskog priljeva nego prije znak srčane disfunkcije, što je najvjerojatnije i bio slučaj u naših bolesnika. Eksperimentalna i klinička istraživanja su pokazala da je GEDVI mnogo realniji pokazatelj venskog priljeva od CVP te da, za razliku od njega, pokazuje relativno dobru korelaciju s CI i SVI (56,187,188,266,273,279). Mahajan i sur. su pokazali da nema korelacije između statičkih parametara volumnog predopterećenja i CVP u djece s prirođenim srčanim grješkama nakon operacije (258). Naime, na vrijednosti SVI, odnosno CI/PCCI, ne utječe samo volumen punjenja srca, nego i srčana kontraktilnost te srčano zaopterećenje, odnosno SVRI. U našoj studiji bolesnici s AOB su imali značajno niže poslijeoperacijske pokazatelje srčane kontraktilnosti (GEF i CPI) i zaopterećenja (SVRI), tako da je teško odrediti stvarni utjecaj nižih vrijednosti GEDVI na sniženi SVI i CI/PCCI.

Vrijednujući GEDVI kao hemodinamsku sastavnicu CI u predviđanju razvoja KK-AOB, možemo reći da se njegova svojstva kreću od vrlo dobrih do skoro izvrsnih tijekom cijelog mjerenja. Vrijednosti GEDVI najbolje predviđaju razvoj KK-AOB u prvih 12 sati nakon CPB (AUC: 0,89), uz graničnu vrijednost od  $\leq 317-355 \text{ ml/m}^2$  (tablice 58-64, slike 33-36). U našoj studiji nismo radili korelaciju između CI i GEDVI u pojedinim vremenskim točkama, ali se iz dinamike kretanja obiju varijabli može zaključiti da bi mogla postojati pozitivna korelacija između tih varijabli. Postoji jako malo studija u djece nakon kardiokirurških zahvata koje govore o odnosu CI i GEDVI, ili GEDVI i SVI. U studiji Székely i sur. provedenoj kod 12 novorođenčadi nakon kardiokirurškoga liječenja, autori su pokazali postojanje pozitivne korelacije između CI i GEDVI, međutim, ta studija je relativno mala za realniju procjenu tog odnosa (290). Iz svega navedenog se može zaključiti da sniženi GEDVI ima važnu ulogu u razvoju sniženog CI u poslijeoperacijskom periodu, i da kao varijabla CI ima skoro izvanredna svojstva u predviđanju razvoja KK-AOB.

Bolesnici s AOB su imali značajno više vrijednosti SVRI nakon operacije u odnosu na skupinu bez AOB, međutim nije bilo razlike prije CPB (tablice 37-38, slika 23). SVRI je jedna od najvažnijih sastavnica srčanog zaopterećenja, i jedina koju je moguće kontinuirano mjeriti na PiCCO uređaju. Prema preporukama proizvođača (Pulsion Medical Systems, München, Republika Njemačka) normalne vrijednosti SVRI su  $1200-2400 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ , uz napomenu da su navedeni rasponi samo okvirne, a ne preporučene normalne vrijednosti za specifične kategorije bolesnika, kao što su kardiokirurški bolesnici. Iste vrijednosti navode Kozlik-Feldmann i sur. te Proulox i sur. (266,283). Međutim, Tibby i Murdoch navode da su normalne vrijednosti za SVRI  $800-1600 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ . S obzirom na srednje vrijednosti SVRI u naših bolesnika bez AOB, i koji su uz to imali normalne

vrijednosti CI, pretpostavlja se da su granice normalnih vrijednosti za djecu bliže vrijednostima koje navodi Tibby. Vrlo malo studija govori o normalnim vrijednostima SVRI u djece nakon kardiokirurškoga liječenja. Székely i sur. navode da su novorođenčad sa prirođenim srčanim grješkama nakon operacije na srcu imala povišene vrijednosti SVRI i niže vrijednosti CI i da je postojala značajna negativna korelacija između tih varijabli (290).

Više srednje vrijednosti SVRI u obje skupine prije početka CPB, i kod anesteziranih bolesnika, možemo objasniti pothlađivanjem tijela u uvjetima kada je potrebno da se postave svi centralni venski i arterijski kateteri, i kad većina bolesnika ne prima preporučenu količinu tekućine. Početne vrijednosti SVRI su možda bile i precjenjene zbog moguće sniženih vrijednosti CI izmjerenih u uvjetima postojanja pretoka koji je bio prisutan kod većine naših bolesnika prije operacije ( $SVRI = (MAP - CVP) \times 80 / CI$ ). MAP je u tom periodu bio značajno veći u AOB skupini, dok nije bilo razlika u CVP (tablice 90 i 91) među skupinama. Međutim, kako u literaturi nema podataka o stvarnim vrijednostima SVRI u djece s prirođenim srčanim grješkama prije operacije mjerenih pomoću PiCCO tehnologije, teško je govoriti o stvarnim odstupanjima od normalnih vrijednosti u takvim okolnostima mjerenja. U konačnici, početne vrijednosti ne pokazuju značajne razlike ( $P=0,535$ ) među skupinama, i ne utječu na tumačenje rezultata i ako bi ih se isključilo iz statističke analize (tablica 37). Povišene vrijednosti SVRI nakon CPB u AOB skupini možda ne izgledaju previsoke u odnosu na raspon normalnih vrijednosti, ali i takve očito predstavljaju značajno zaopterećenje za tu skupinu bolesnika. Uz postojanje evidentne srčane disfunkcije uvjetovane nižim kontraktilnim performansama srčanog mišića, i tako povišeni SVRI je dodatni čimbenik koji dovodi do sniženog CI/PCCI kod bolesnika u AOB skupini.

Povišene vrijednosti SVRI u AOB skupini su najvjerojatnije dio slike složenog patogenetskog mehanizma koji prati sniženi CI/PCCI u naših bolesnika, u kojoj značajnu ulogu imaju i smanjena volumna punjenost cirkulacije (više vrijednosti SVV), smanjen volumen punjenja srca krvlju (GEDVI) te smanjena srčana kontraktilnost (GEF i CPI). U uvjetima sniženog SVI, odnosno CI/PCCI, kompenzacijski mehanizmi dovode do centralizacije krvotoka prema vitalnim organima poput mozga, srca i pluća. Bubrež kao dio splahnhičke cirkulacije vrlo brzo postaje izuzet iz povlaštenog statusa nakon centralizacije krvotoka. Zbog nedostatne cirkulacije i opskrbe kisikom, dolazi do sloma autoregulacijskih mehanizama (41,125,126). Povišene vrijednosti SVRI kod bolesnika koji su razvili KK-AOB možemo objasniti složenim patofiziološkim mehanizmima, koje na molekularnoj razini karakterizira prevaga vazokonstriktorskih u odnosu na vazodilatacijske čimbenike (127-136). Drugi mogući uzrok viših vrijednosti SVRI je i veća primjena vazoaktivnih i inotropnih lijekova u bolesnika s AOB, što je vidljivo iz većeg VIS zbroja u ranom poslijeoperacijskom razdoblju (tablica 96). Dodatni čimbenici povišenih vrijednosti SVRI koji su podjednaki svim ispitanicima su bol nakon popuštanja analgezije i sedacije, mišićna aktivnost te temperaturna nestabilnost.

Gledajući SVRI kao jednu od bitnih sastavnica CI/PCCI možemo indirektno zaključiti da njihov odnos ima negativnu korelaciju. Najveće vrijednosti SVRI u AOB skupini u prvih 12 sati, praćene su najnižim vrijednostima CI/PCCI. Pokazalo se da je SVRI vrlo dobar prediktor razvoja AOB u djece nakon operacija na srcu uz primjenu izvantjelesnog krvotoka. Predviđačka svojstva SVRI kreću se od granično dobrih do granično izvrsnih. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti (AUC: 0,89) SVRI je ispoljio 6 sati nakon CPB (AUC:0,89; OR: 38,5), uz graničnu vrijednost  $>1700 \text{ dyn s cm}^{-5} \text{ m}^2$  i OR od 38,5. Ti rezultati svrstavaju SVRI odmah iza CPI te uz bok GEDVI po predviđačkim svojstvima (tablice 58-64, slike 33-36). Povišene vrijednosti SVRI kod bolesnika nakon KKL sugeriraju da bi u tih bolesnika trebalo djelovati preventivno te optimizirati druge komponente CI/PCCI. Te mjere uključuju odgovarajuću primjenu volumena, te inotropnih lijekova s dodatnim vazodilatacijskim učinkom kao što su inhibitori fosfodiesteraze (npr. milrinon) ili pojačivača osjetljivosti na kalcij (levosimendan) (51). Takve mjere bi mogle djelovati preventivno na daljnji urušaj srčane funkcije, a time i na smanjenje rizika za razvoj i/ili progresiju KK-AOB u djece.

U potpoglavlju 4.2.2. je navedeno da je EVLWI poseban parametar svojstven za PiCCO tehnologiju, koji pokazuje udio termalnog indikatora u plućnom intersticiju, i na taj način ukazuje na razvoj plućnog edema. Veće vrijednosti EVLWI u obje skupine prije CPB možemo objasniti činjenicom da postojanje jednog ili više pretoka, kao što je to bio slučaj kod većine naših bolesnika, dovodi do precjenjivanja vrijednosti EVLWI (tablice 39-40, slika 24). Zbog toga nam početne vrijednosti, slično kao za gore navedene hemodinamske parametre, više služe kao polazna točka u vremenskom slijedu, iz koje se može vidjeti da su mjerenja izvršena pod sličnim uvjetima za obje skupine bolesnika (261,268,270,271). Pregled literature pokazuje da nema puno objavljenih studija o vrijednostima EVLWI u djece s prirođenim srčanim grješkama s pretokom, niti o korekciji vrijednosti EVLWI u takvim slučajevima. Više vrijednosti EVLWI u AOB skupini razdoblju nakon CPB ukazuju na razvoj plućnog edema koji je najvjerojatnije posljedica združenog učinka smanjenog CI i povećane kapilarne propusnosti pluća. Ovo potkrepljuju dinamika niskih vrijednosti CI/PCCI i povišenih vrijednosti indeksa plućne vaskularne propusnosti (engl. *pulmonary vascular permeability index*) (PVPI) (tablica 97) u AOB skupini koje se preklapaju s dinamikom EVLWI. Teško je govoriti o pravim razlozima povišenih vrijednosti EVLWI u našoj studiji, koja je pratila specifičnu skupinu visikorizičnih bolesnika, uz spoznaju da postoje kontroverze oko vrijednosti u normalnoj populaciji. Jedan od mogućih razloga za različite rezultate EVLWI u našoj studiji može biti i životna dob bolesnika. Naime, smatra se da djeca mlađe životne dobi imaju veće vrijednosti EVLWI od starije djece. Bolesnici koji su razvili AOB u našoj studiji su bili mlađe životne dobi u odnosu na skupinu bez AOB (tablica 25). Dok su normalne vrijednosti u odraslih jasno definirane, u djece nema jasno definiranih granica za normalnu populaciju, a posebice ne za djecu s prirođenim srčanim grješkama. Prema preporukama proizvođača normalne vrijednosti EVLWI su 3-7 ml/kg, uz napomenu da navedeni rasponi nisu preporučene nego samo okvirne normalne vrijednosti. Proulox i sur.navode da



su normalne vrijednosti EVLWI za odraslu populaciju <8 ml/kg (266). Nusmeier i sur. navode da su približno normalne vrijednosti EVLWI za opću dječju populaciju 6-26 ml/kg (M: 10; 95% CI: 9-12), s tim da su vrijednosti obrnuto proporcionalne životnoj dobi, tj najveće su u djece mlađe od godinu dana, a zatim postupno padaju do 17 godine kada su podjednake onima u odrasle populacije (189). Za razliku od navedene studije gdje su vrijednosti EWLVI vrjednovane na puno manjem uzorku heterogene skupine kritično bolesne djece nakon hemodinamske i respiratorne stabilizacije, u našoj studiji EVLWI je mjereno samo u bolesnika nakon KKL.

U ovoj studiji smo definirali sljedeće: a) okvirne normalne vrijednosti EVLWI za kardiokirurške bolesnike uz koje ne bi trebalo očekivati razvoj komplikacija kao što je AOB (vrijednosti za skupinu bez AOB); b) granične vrijednosti EVLWI koje ukazuju na rizik za razvoj AOB; i c) vrijednosti EVLWI kod kojih se sa značajnim omjerom izgleda očekuje razvoj AOB (tablice 58-64, slike 33-36).

Po našim spoznajama ovo je prva opširnija prospektivna studija u kojoj je pokazano da vrijednosti EVLWI mogu predvidjeti razvoj KK-AOB. Predviđačka svojstva EVLWI polako rastu od 6 do 24 sata nakon CPB uz granične vrijednosti >11-12 ml/kg, kada svojstva drugih hemodinamskih parametara počinju slabiti (tablice 58-64, slike 33-36). Razvoj plućnog edema je vjerojatno i razlog za produženu mehaničku ventilaciju kod bolesnika s KK-AOB. Pretpostavlja se da su za početni razvoj akutne ozljede bubrega te smanjenog CI i plućnog edema odgovorni složeni patofiziološki mehanizmi, koje generira izvantjelesni krvotok. Kao rezultat tih zbivanja dolazi do sistemskog upalnog odgovora, narušavanja autoregulacije protoka krvi u organima, posljedične ishemično-hipoksične ozljede, povećane kapilarne propusnosti te razvoja edema i disfunkcije organa. Razvoj LCIS i plućnog edema mogu dovesti do dodatne sekundarne ishemije i hipoksije te do razvoja novonastale akutne ozljede bubrega ili pogoršanja već postojeće.

### **6.3. Uloga indeksa dostave kisika i drugih oksigenacijskih parametara u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

U ovoj studiji smo pokazali da rana primjena kontinuirane venske oksimetrije pomoću (CeVOX) PiCCO sustava predstavlja vrlo dragocjeno dijagnostičko sredstvo u ranom prepoznavanju nesrazmjera dostave i potrošnje kisika u djece s prirođenim srčanim grješkama u perioperativnom periodu. Kontinuirano mjerenje srčanog indeksa te dostave i potrošnje kisika pomoću PiCCO sustava predstavlja idealno oruđe za praćenje i liječenje ove osjetljive populacije bolesnika. Jedan od ciljeva ove naše studije bio je vrjednovanje ove tehnologije u procjeni razvoja KK-AOB u djece nakon kardiokirurškoga liječenja. Prema našim spoznajama do sada nisu objavljena prospektivna istraživanja

o procjeni kontinuiranog mjerenja ScvO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I pomoću PiCCO sustava u procjeni razvoja KK-AOB u djece. Ovo je ujedno i prva veća prospektivna studija koja se bavi međusobnim odnosima pojedinih oksigenacijskih parametara te odnosima DO<sub>2</sub>I s CI/PCCI i ranih biokemijskih biljega u procjeni razvoja KK-AOB u djece.

Bolesnici koji su razvili KK-AOB imali su u poslijeoperacijskom periodu značajno niže vrijednosti ScvO<sub>2</sub> i DO<sub>2</sub>I u odnosu na skupinu bez AOB, međutim nije bilo razlika u vrijednostima VO<sub>2</sub>I (tablice 41-48, slike 25-28). Značajno niže vrijednosti ScvO<sub>2</sub> (P=0,002) i granično veće vrijednosti VO<sub>2</sub>I (P=0,058) prije operacije u AOB skupini djelomično se mogu objasniti većim postotkom cijanotičnih srčanih grješaka (48%) u odnosu na skupinu bez AOB (19%) (tablica 26). Kod tih bolesnika u uvjetima stalne hipoksemije postoji povećana potrošnja kisika na račun pojačanog izdvajanja kisika iz krvi (OER), čak i u uvjetima podjednake dostave kisika (173). Ranije smo napomenuli da početne vrijednosti DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I mogu odstupati od stvarnih vrijednosti za onoliki postotak kolika su i odstupanja u očitanjima početnih vrijednosti CI u uvjetima kad je većina bolesnika imala jedan ili više pretoka na razini srca. Uz pretpostavku da su uvjeti mjerenja bili podjednaki za većinu bolesnika i da zbog toga nije bilo razlika u prijeoperacijskim vrijednostima CI među skupinama, možemo zaključiti da vrijednosti CI nisu značajno utjecale na moguće razlike u vrijednostima DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I. Međutim, ako i zanemarimo početne vrijednosti, nepobitno je da su bolesnici s AOB imali u ranom poslijeoperacijskom vremenu značajno niže vrijednosti DO<sub>2</sub>I i ScvO<sub>2</sub>.

Dinamika kretanja DO<sub>2</sub>I u poslijeoperacijskom vremenu različita je među skupinama, i pokazuje odgovarajuću povezanost s dinamikom CI i drugih oksigenacijskih varijabli (VO<sub>2</sub>I, OER i ScvO<sub>2</sub>). U ovoj studiji smo pokazali da je potrošnja kisika kod bolesnika nakon KKL cijelo vrijeme ovisna o njegovoj dostavi, tj. da je njihov odnos ispod tzv. kritične točke (166) (tablica 84, slika 54). Zamjetan porast vrijednosti DO<sub>2</sub>I u skupini bez AOB u prvim satima nakon CPB govori o stabilnoj hemodinamici i respiraciji, koju prati nešto veća potrošnja u odnosu na dostavu, što je vidljivo u nešto manjim vrijednostima ScvO<sub>2</sub> te većim vrijednostima VO<sub>2</sub>I i OER. Međutim, zamjetno niže vrijednosti DO<sub>2</sub>I u AOB skupini tijekom istog perioda su bile praćene značajnim padom vrijednosti ScvO<sub>2</sub>, zbog pojačanog preuzimanja kisika iz krvi kako bi se nastojala zadovoljiti pojačana potražnja tkiva za kisikom. Posljedično je došlo do zamjetnog porasta vrijednosti VO<sub>2</sub>I, tako da su one bile podjednake onima u skupini bez AOB. Primjerena ravnoteža između DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I je određena respiracijskim, hemodinamskim i lokalnim metaboličkim varijablama. U normalnim fiziološkim uvjetima DO<sub>2</sub>I je određen potrebama tkiva za kisikom, a VO<sub>2</sub>I je neovisan o DO<sub>2</sub>I. U kritično bolesne djece kao što su djeca nakon KKL, potrošnja kisika postaje ovisna o njegovoj dostavi (tablica 84, slika 54). Potrošnja kisika u takvim uvjetima varira s rasponom dostave kisika. O tome ovisi i nagib krivulje odnosa DO<sub>2</sub>I i VO<sub>2</sub>I, kao što je pokazao odnos te dvije varijable u različitim vremenskim točkama nakon CPB (tablica 84, slika 54). Na taj odnos mogu djelovati i drugi čimbenici, kao što su Hgb, paO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> te lokalne potrebe tkiva za kisikom. Bolesnici koji su razvili KK-AOB su imali značajno niže vrijednosti

SaO<sub>2</sub> u odnosu na skupinu bez AOB (tablica 93), dok razlike u vrijednostima paO<sub>2</sub> i Hgb nismo analizirali.

Kada dostava kisika u tkiva nije dostatna onda tkiva dodatne potrebe za kisikom nastoje osigurati pojačanim izdvajanjem kisika iz krvi, što se može registrirati padom ScvO<sub>2</sub> (166). U ovoj studiji je nađeno da je sniženi DO<sub>2</sub>I u djece nakon kardiokirurškog liječenja povezan sa značajno većim OER (tablica 47, slika 28). Isto tako nađeno je postojanje značajne pozitivne korelacije između VO<sub>2</sub>I i OER (tablica 86, slika 56). Iz toga se može indirektno zaključiti da postoji i pozitivna korelacija ScvO<sub>2</sub> s DO<sub>2</sub>I te negativna korelacija s VO<sub>2</sub>I i OER. U uvjetima hiposemije kada nedostatni DO<sub>2</sub>I uvjetuje povećanje VO<sub>2</sub>I na račun povećanog OER, stanice se prebacuju na anaerobni metabolizam, što dovodi do sekundarne laktacidoze (291). Ispitanici koji su u našoj studiji razvili AOB imali su značajno više vrijednosti laktata u arterijskoj krvi tijekom cijelog poslijeoperacijskog tijeka (tablica 94). Povišene vrijednosti laktata su vrlo dobar prediktor težih neželjenih ishoda (MAE) te općenito pobola i smrtnosti u djece podvrgnute KKL (174,182,292).

U ovoj studiji se pokazalo da je DO<sub>2</sub>I najbolji oksigencijski prediktor razvoja KK-AOB u djece. Dijagnostička svojstva DO<sub>2</sub>I su odlična u prvih 12 sati nakon CPB, a najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti je bio nakon 2 (AUC: 0,92; OR: 56,2) i 6 sati (AUC: 0,94; OR: 102,7), uz granične vrijednosti ≤435 i ≤496 ml/min/m<sup>2</sup> (tablice 66-72, slike 37-40). Prema podacima proizvođača normalne vrijednosti DO<sub>2</sub>I su 400-650 ml/min/m<sup>2</sup>. Naši ispitanici s AOB imali su tijekom mjerenja raspon srednjeg DO<sub>2</sub>I od 365-450 ml/min/m<sup>2</sup>, dok su oni koji nisu razvili AOB imali raspon od 580-650 ml/min/m<sup>2</sup>. Naši rezultati potvrđuju ranija zapažanja u odraslih kritičnih bolesnika podvrgnutih kirurškom ili kardiokirurškom liječenju da vrijednosti CI i DO<sub>2</sub>I treba održavati pri gornjim granicama normalnih vrijednosti, ili čak iznad njih. (293,294).

Svojstva ScvO<sub>2</sub> u predviđanju razvoja KK-AOB su bila u rasponu od vrlo dobrih do izuzetnih. Ispostavilo se da je ScvO<sub>2</sub> najbolji oksigenacijski prediktor KK-AOB 2 sata nakon CPB (AUC: 0,94), uz graničnu vrijednost ≤67% te dijagnostički OR: 38,5 (tablice 66-72, slike 37-40). U studijama u odraslih kirurških bolesnika se pokazalo da granične vrijednosti ScvO<sub>2</sub> ≤64-65% predstavljaju čimbenik rizika za razvoj neželjenih poslijeoperacijskih komplikacija (177). Iznenadni i strmjivi pad vrijednosti ScvO<sub>2</sub> tijekom prvih 6 sati, uz neznatan pad CI i porast DO<sub>2</sub>I u AOB skupini, pokazuje da se vrijednosti ScvO<sub>2</sub> ne mijenjaju srazmjerno promjenama CI i DO<sub>2</sub>I. Unatoč tome, prediktivna svojstva ScvO<sub>2</sub> su bila lošija u preostalim vremenskim točkama mjerenja, jer je istovremeno došlo do pada ScvO<sub>2</sub> ne samo kod bolesnika s AOB već i u skupini bez AOB. Već ranije je u studijama u odraslih bolesnika nakon KKL potvrđen nesrazmjer dinamike vrijednosti CI, DO<sub>2</sub>I, VO<sub>2</sub>I i ScvO<sub>2</sub> (295). Također je poznato da odnos CI i ScvO<sub>2</sub> nije linearan i da ScvO<sub>2</sub> ovisi ne samo o dostavi nego i o potrošnji kisika (54,177). S druge strane, na potrošnju kisika, osim dostave, utječu i drugi čimbenici,

kao što su lokalne potrebe tkiva za kisikom, stanje svijesti, bol, tjelesna temperatura te mišićna aktivnost, posebice uz prisustvo drhtavice (66,173,177).

Dinamika vrijednosti i kvaliteta dijagnostičkih svojstava OER podudaraju se s dinamikom i kvalitetom dijagnostičkih svojstava ScvO<sub>2</sub>. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti OER se pokazao 2 sata nakon CPB (AUC: 0,90), uz graničnu vrijednost >31% te OR 23,2 (tablice 66-72, slike 37-40). U ostalim vremenskim točkama prediktivna svojstva OER su bila vrlo dobra. Premda nismo radili korelacije između ScvO<sub>2</sub> i OER indirektno se može zaključiti da postoji inverzna korelacija između tih dviju varijabli. Gergely i sur. su u studiji provedenoj kod 13 novorođenčadi nakon operacija na otvorenom srcu, pokazali da postoji značajna korelacija između ScvO<sub>2</sub> i OER, (173), ali nije bilo korelacije između ScvO<sub>2</sub> i CI, DO<sub>2</sub>I te VO<sub>2</sub>I. Međutim, u ovoj studiji se radilo o malom uzorku da bi se moglo zaista govoriti o stvarnim odnosima među navedenim parametrima.

#### **6.4. Važnost odnosa hemodinamskih i oksigenacijskih parametara u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

U ovoj studiji smo pokazali da su ispitanici u AOB skupini nakon operacija na srcu imali značajno niže vrijednosti CI/PCCI, DO<sub>2</sub>I i ScvO<sub>2</sub> te veći OER. Međutim, vrijednosti VO<sub>2</sub>I bile su podjednake onima u skupini bez AOB. Dinamika ovih varijabli u pojedinim vremenskim točkama mjerenja je bila različita za obje skupine. Poslijeoperacijski porast CI/PCCI u skupini bez AOB praćen je porastom DO<sub>2</sub>I, uz nešto veći porast VO<sub>2</sub>I i OER te posljedično sniženje ScvO<sub>2</sub>. Takav odnos varijabli nam govori da su kardiokirurški bolesnici kritična skupina u kojoj je potrošnja kisika ovisna o njegovoj dostavi. Međutim, prethodno smo naveli da dostava kisika ne ovisi samo o CI, nego i o koncentraciji Hgb, PaO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub> te lokalnim potrebama tkiva za kisikom u odgovarajućim okolnostima. Relativno veći VO<sub>2</sub>I u odnosu na DO<sub>2</sub>I u AOB skupini možemo dijelom objasniti ne samo nižim CI, nego i nižim vrijednostima SaO<sub>2</sub> (tablica 93). Uz to, nisu isključene ni mogućnost da ti bolesnici tijekom buđenja iz anestezije razvijaju relativnu hipoksemiju zbog pojačane moždane i mišićne aktivnosti. Dodatnu potrošnju može uzrokovati i porast tjelesne temperature zbog posljedica sistemskog upalnog odgovora nakon CPB ili infekcije te poslijeoperacijska bol. Dinamika kretanja ovih varijabli u AOB skupini upućuje na to da nedostatna dostava kisika u odnosu na potražnju uvjetuje aktivaciju anaerobnog metabolizma i pojavu laktacidoze. Niske poslijeoperacijske vrijednosti CI u prvim satima nakon CPB dovele su do niskih vrijednosti DO<sub>2</sub>I. U uvjetima kada se potrebe tkiva za kisikom ne mogu namiriti povećanjem DO<sub>2</sub>I zbog postojano nižeg CI/PCCI, hipoksična tkiva nastoje dodatne potrebe za kisikom osigurati pojačanom ekstrakcijom kisika iz krvi. To može objasniti nagli porast OER i VO<sub>2</sub>I te značajno smanjenje vrijednosti ScvO<sub>2</sub> u AOB skupini tijekom ranih sati

nakon CPB. S obzirom da je relativni porast potrošnje kisika u odnosu na dostavu bio značajno viši u AOB skupini tkiva su prešla na anaerobni metabolizam, što potkrepljuje činjenica da su ovi bolesnici imali značajno više vrijednosti laktata u arterijskoj krvi u svim vremenskim točkama mjerenja nakon CPB (tablica 94). Treba napomenuti da su vrijednosti laktata neposredno prije CPB bile u granicama normale u obje skupine, i bez značajnih razlika. Najveće vrijednosti laktata zabilježene su u prvih 6 sati nakon CPB, kada su zabilježene i najniže vrijednosti CI/PCCI,  $DO_2I$  i  $ScvO_2$  te najviše vrijednosti  $VO_2I$  i OER.

Analiza međusobne povezanosti CI i  $DO_2I$  je pokazala je da između ove dvije varijable postoji odlična pozitivna korelacija (tablica 83, slika 53). Na osnovu iznesenih činjenica može se zaključiti da je CI jedan od najvažnijih sastavnih varijabli  $DO_2I$ . Međutim, te rezultate treba sagledati u kontekstu ranije iznesenih činjenica da dostava kisika ovisi i o sadržaju kisika u arterijskoj krvi ( $CaO_2$ ), koja pak ovisi o koncentraciji Hgb,  $PaO_2$  i  $SaO_2$ . U studiji provedenoj kod bolesnika sa univentrikulskim srcem nakon operacije po Norwoodu, Lia i sur. su pokazali je da je  $DO_2I$  pokazao značajno pozitivnu korelaciju sa CI i Hgb, značajno negativnu korelaciju sa SVRI te odsustvo korelacije sa  $SaO_2$  i  $PaO_2$  (172). U ovoj studiji nismo radili usporedbu vrijednosti Hgb i  $PaO_2$  među skupinama, ali je zamijećeno da su vrijednosti  $SaO_2$  bile značajno niže u AOB skupini (tablica 93).

### **6.5. Moguća uloga sniženog srčanog indeksa i indeksa dostave kisika u nastanku akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

Bubrežna oksigenacija je definirana kao odnos između bubrežnog  $DO_2I$  i  $VO_2I$ . Od ranije se zna da je inverzija ovog odnosa ekvivalentna stupnju izdvajanja kisika u bubrezima. Povećanje OER u bubrezima znači smanjenje  $DO_2I$  u odnosu na  $VO_2I$ , tj. narušavanje bubrežne oksigenacije i obrnuto. U usporedbi s drugim glavnim organima,  $VO_2I$  u bubrezima je relativno visok, i odmah je na drugom mjestu iza  $VO_2I$  u srca. Kod sediranih, mehanički ventiliranih bolesnika  $VO_2I$  u bubrezima iznosi oko 10 ml/min/m<sup>2</sup>, a u srcu iznosi 15 ml/min/m<sup>2</sup>. Protok krvi kroz bubrege u odraslih i djece čini oko 20% CI i tri puta je veći od protoka krvi kroz srčani mišić. Bubrežni OER u normalno funkcionalnim bubrezima kod odraslih je nizak i iznosi svega 10%, za razliku od srca gdje iznosi 55% (181). Smatra se da 80%  $VO_2I$  u bubrezima otpada na funkciju aktivnog transporta natrija, a potom glukoze i aminokiselina, koju obavljaju proksimalni tubuli. Eksperimentalna i klinička istraživanja su pokazala da normalno postoji skoro linearan odnos između GFR, reapsorpcije natrija i bubrežnog  $VO_2I$ . Stoga je opterećenje natrijem važna odrednica bubrežnog  $VO_2I$ , i postupci koji smanjuju GFR i tubularno opterećenje s natrijem smanjuju  $VO_2I$ , i obrnuto. (296). U normalnim uvjetima OER u bubrezima ostaje stabilan u širokom fiziološkom rasponu promjena protoka krvi kroz bubrege, što znači da se

promjene bubrežnog  $DO_2I$ , koje su uzrokovane promjenama krvnog protoka u bubrežima, direktno anuliraju s promjenama  $VO_2I$  u bubrežima, tj.  $VO_2I$  u bubrežima direktno ovisi o protoku krvi kroz bubrege. Dakle, za razliku od drugih organa, gdje povećanje krvnog protoka poboljšava oksigenaciju i  $DO_2I$ , i ne utječe značajno na povećanje  $VO_2I$ , povećani protok krvi u bubrežima povećava GFR i opterećenje filtriranim natrijem, što povećava bubrežni  $VO_2I$ . Zbog ovisnosti bubrežnog  $VO_2I$  o bubrežnom protoku, oksigenacija bubrega će biti konstantna sve dok se bubrežni protok i GFR paralelno mijenjaju.

U ovoj studiji se pokazalo da bolesnici s KK-AOB u ranom poslijeoperacijskom razdoblju imaju niske vrijednosti CI i  $DO_2I$ , uz relativno visoke vrijednosti  $VO_2I$  i OER. Sniženi CI u ranom poslijeoperacijskom razdoblju dovodi do niskog protoka krvi kroz bubrege, koji je već u izvjesnoj mjeri pretrpio ozljedu zbog samog izvantjelesnog krvotoka. Oslabljena perfuzija bubrega dovodi do smanjene dostave kisika i energenata, prvenstveno glukoze, potrebnih za normalnu sintezu ATP. Budući da se metabolizam stanica vanjske moždine bubrega odvija na granici hipoksije i u normalnim uvjetima, one su posebice osjetljive na dugotrajne ili povremene epizode niskog bubrežnog protoka i  $DO_2I$  (181). Stanice koje su najviše pogođene ishemijom i hipoksijom su epitelne stanice proksimalnih tubula i debelog uzlaznog kraka Henleove petlje. Te stanice troše 70-80% svih potreba bubrega za kisikom, i zbog toga zahtijevaju i vrlo veliku sintezu ATP. Manjak ATP kao glavnog energenta dovodi do morfoloških promjena u stanicama koje u konačnici podliježu subletalnoj ili letalnoj ozljedi. U uvjetima ishemije i smanjene dostave kisika te stanice počinju svoje potrebe za kisikom osiguravati pojačanom ekstrakcijom kisika iz krvi, kako je to bio slučaj u bolesnika sa KK-AOB. Ti bolesnici su, uz smanjeni CI i  $DO_2I$ , imali i niže vrijednosti  $ScvO_2$  te povišen OER. Istovremeno se vrijednosti  $VO_2I$  nisu značajno mijenjale u odnosu na skupinu bez AOB. Slične rezultate su dobili Redfors i sur., koji su pokazali da odrasli kardiokirurški bolesnici s AOB imaju 40% niži protok krvi kroz bubrege, 40% niži bubrežni  $DO_2I$ , 68% veći bubrežni OER te 52% veći bubrežni vaskularni otpor u odnosu na skupinu koja nije razvila AOB. Međutim, nije bilo razlika u vrijednostima CI (mjereno PTD) i bubrežnog  $VO_2I$  među skupinama. Autori navode da su te promjene verificirane nakon normalizacije CI pomoću inotropnih lijekova ili aortnim balonskim pumpama, ali ne navode u kojem vremenskom razdoblju nakon operacije je normaliziran CI (298). U našoj studiji nismo mjerili  $DO_2I$  i  $VO_2I$  u bubrežima što zahtijeva posebnu tehnologiju koja bi u djece mogla uzrokovati rizik od dodatnih komplikacija. Premda se vrijednosti  $VO_2I$  među skupinama nisu razlikovale ni u našoj ni u navedenoj studiji Redforsa, te vrijednosti su relativno veće u skupini s KK-AOB zbog većeg omjera  $VO_2I/DO_2I$ .

Različita osjetljivost bubrežnih stanica na ozljedu ne ovisi samo o općem hemodinamskom i oksigenacijskom statusu organizma, nego i o nizu drugih, pretežito lokalnih patofizioloških parametara, koji uključuju fizičku lokaciju stanica, regionalnu krvnu perfuziju, omjer dostave energetskih tvari u odnosu na metaboličke potrebe tijekom ozljede, stanični oksigenacijski status i membransku propusnost stanica (41). Owens i sur. su pokazali da su novorođenčad i dojenčad koja su

razvila KK-AOB imala niže vrijednosti renalne oksimetrije mjerene pomoću NIRS-a (engl. *near-infrared spectroscopy*) i povišene vrijednosti laktata. Prolongirano niska renalna NIRS oksimetrija korelirala je sa bubrežnom disfunkcijom i smanjenim vrijednostima  $DO_2I$  (297). S druge strane Duke i sur. navode da vrijednosti CI (mjeren pomoću PTD) i izračunate vrijednosti  $DO_2I$  kod prijma u PICU nisu mogli predvidjeti razvoj ARF djece nakon operacija na srcu (182).

Prednosti ove studije su u tome što su po prvi put, zahvaljujući PiCCO sustavu, definirane granične vrijednosti za hemodinamske i oksigenacijske parametre koji nam omogućuju ne samo procjenu rizika za razvoj KK-AOB, nego i ciljne vrijednosti za optimalni i pravovaljani terapijski pristup kako bi spriječili razvoj te ozljede ili barem ublažili njen tijek. Takve terapijske smjernice se u odraslih bolesnika već pokušavaju implementirati u svakodnevnu kliničku praksu. Svrha te, tzv. ciljane hemodinamske terapije (engl. *goal-directed hemodynamic therapy* (GDHT) u bolesnika nakon kirurškog liječenja je održavati vrijednosti CI i  $DO_2I$  pri gornjim granicama normalnih vrijednosti, ili čak osigurati supranormalne razine, kako bi se omogućila primjerena oksigenacija tkiva. U nekim studijama kod odraslih se pokazalo da takav pristup smanjuje pobol, smrtnost i komplikacije, uključujući i razvoj ili pogoršanje već postojeće AOB (293,294). Tako, Jhanji i sur. navode da hemodinamska optimizacija bolesnika nakon teških operacija popravlja tkivni mikrovaskularni protok i oksigenaciju. Bolesnici koji su uz volumnu terapiju dobivali i male doze inotropnog lijeka dopeksamina, su imali značajno veće vrijednosti CI,  $ScvO_2$  i  $DO_2I$  u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije dobivala dopeksamin. Između navedenih varijabli je postojala pozitivna korelacija (294). Cilj terapije globalnog povećanja CI i  $DO_2$  je poboljšati bubrežnu oksigenaciju na račun povećanja  $DO_2$  i/ili smanjenja  $VO_2I$  u bubrežima. Međutim, najnovija meta-analiza u odraslih bolesnika nakon operacija na srcu je pokazala da GDHT nema prednosti u odnosu na konvencionalnu terapiju što se tiče poslijeoperacijskih komplikacija, duljine mehaničke ventilacije, ostanka u ICU i mortaliteta (299).

U ovoj studiji smo pokazali da bolesnici koji imaju vrijednosti CI i  $DO_2I$  u granicama normale ili pri gornjim vrijednostima ne razviju AOB te imaju i značajno niže vrijednosti VIS zbroja (tablica 96). Međutim, bolesnici u AOB skupini imali su značajno niže srednje vrijednosti CI i  $DO_2I$  unatoč značajno većem VIS zbroju. U nekim studijama se navodi da veći VIS zbroj predstavlja jedan od čimbenika rizika za razvoj AOB te veći pobol i smrtnost u djece nakon operacija na otvorenom srcu (31,286). Isti zaključci bi se mogli izvesti i iz ove studije.

## **6.6. Uloga ranih biokemijskih biljega u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

U ovom radu smo našli da je za potvrdu dijagnoze AOB po pRIFLE kriterijima trebalo čekati 24-48 sati da bi se otkrili svi bolesnici, posebice oni s najtežim oblikom bolesti. Razlog za to je činjenica da SKr predstavlja kasni i nepouzdana biokemijski biljeg bubrežne disfunkcije (1-3,5,6,43,89,194). Eksperimentalna istraživanja u zadnjih petnaestak godina preporučila su više novih biokemijskih biljega za koje se tvrdi da mogu puno ranije ukazati na rani razvoj AOB od SKr (1-3,5). Neki od najvažnijih biljega su NGAL, KIM-1 i CysC. Dosadašnja klinička istraživanja o vrjednovanju CysC i NGAL u serumu/plazmi te NGAL i KIM-1 u urinu kao pojedinačnih prognostičkih biljega za otkrivanje KK-AOB u djece su pokazala oprečne rezultate, tako da ni jedan od njih za sada nije zadovoljavajuće implementiran u rutinskoj kliničkoj praksi kao zamjena za SKr (tablice 7-11) (1-3,27-36). Zbog te činjenice današnja istraživanja sve više daju prednost kombinacijama različitih RBB, posebice kombinacijama funkcionalnih biljega i biljega tubularnog oštećenja (31,236).

Procjenjena je pouzdanost tri RBB u ranom predviđanju KK-AOB kod naših bolesnika. Za potvrdu funkcionalnog oštećenja korišten je CysC u plazmi, a za potvrdu tubularnog oštećenja koristili smo NGAL u urinu i plazmi te KIM-1 u urinu. Prema našim spoznajama ovo je prva studija u kojoj je korištena takva kombinacija RBB za dijagnozu akutne ozljede bubrega u djece nakon operacija na srcu uz primjenu izvantjelesne cirkulacije. U nekim studijama su korištene kombinacije samo nekih od navedenih biljega, ili su samo neki od njih korišteni u kombinacijama s nekim drugim biljezima. U studiji Krawczeski i sur. su koristili NGAL u urinu i KIM-1 u urinu u kombinaciji s IL-18 i L-FABP (engl. *liver fatty-acid binding protein*) u urinu (31). Zappitell i sur. su koristili NGAL, KIM-1, IL-18 i L-FABP u urinu te CysC u serumu, ali nije korišten NGAL u plazmi (10). U studiji Mishra i sur. korišten je NGAL u urinu i NGAL u plazmi (226). Parikh i sur. su u svojoj studiji koristili NGAL u urinu i plazmi s IL-18 (235). U nekim drugim studijama korišteni su samo kombinacije CysC u serumu/plazmi i NGAL u urinu (29,216,236).

U ovoj studiji je nađeno da CysC u plazmi, NGAL u urinu i plazmi te KIM-1 u urinu mogu predvidjeti rani razvoj AOB u djece nakon operacija na otvorenom srcu uz primjenu izvantjelesne cirkulacije. Najbolji prediktori KK-AOB su se pokazali CysC u plazmi i NGAL u urinu, potom KIM-1 u urinu, dok je NGAL u plazmi bio najslabiji prediktor.



### **6.6.1. Uloga cistatina C u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

Cistatin C je već ranije bio prepoznat kao bolji biljeg od serumskog kreatinina u procjeni razvoja AOB u različitim skupinama visokorizičnih bolesnika (300,301). Što se tiče njegove uloge u ranom prepoznavanju KK-AOB u djece, o tome postoji vrlo malo objavljenih studija (10,28,29,214,215) (tablica 8). U prvoj takvoj centričnoj studiji Krawczeski i sur. navode da je CysC u serumu dobar prediktor KK-AOB uz maksimalnu osjetljivost i specifičnost (AUC: 0,81) 12 sati nakon CPB te uz graničnu vrijednost 1,16 mg/l (28). U multicentričnoj studiji Zappitelli i sur. navode da je CysC u serumu pokazao najbolja predviđačka svojstva za razvoj stadija 1 i 2 (AKIN kriteriji) KK-AOB u prvih 6 sati nakon CPB (AUC: 0,89), uz istu graničnu vrijednost kao u prethodnoj studiji (10). Hassinger i sur. su zaključili da serumski CysC najbolje predviđa razvoj AOB 24 sata nakon CPB (AUC: 0,89) (215). U prospektivnoj studiji Seitz i sur. su pokazali da je serumski CysC imao maksimalnu osjetljivost i specifičnost 2 sata nakon CPB (AUC: 0,74) (29).

U ovoj studiji je pokazano da CysC u bolesnika s AOB počinje značajno rasti već 2 sata nakon CPB, a najveće vrijednosti doseže nakon 6 i 12 sati (tablica 49, slika 29). Predviđačka svojstva su mu vrlo dobra 2 i 24 sata, a odlična 6 i 12 sati nakon CPB (tablice 73-80, slike 41-44). Najbolja svojstva CysC u plazmi je pokazao 12 sati nakon CPB (AUC: 0,96; osjetljivost: 0,88; specifičnost: 0,95; OR 130,2), uz graničnu vrijednost  $\geq 1,133$  mg/l. Naši rezultati su pokazali da CysC ima bolja predviđačka svojstva za KK-AOB u odnosu na druge studije, uz sličnu dinamiku prediktivnosti i slične granične vrijednosti kao u nekima od gore navedenih studija (10,28,216).

Dobre rezultate ove studije moguće je objasniti na sljedeći način: a) naša studija je prospektivna, monocentrična, uz vrlo homogenu pedijatrijsku populaciju, u koju su ušli samo ispitanici s prethodno normalnom bubrežnom funkcijom te kod kojih je KK-AOB mogla nastati jedino kao rezultat zbivanja vezanih za kiruršku korekciju prirodnih srčanih grješaka; b) ispitanici nisu bili opterećeni uobičajenim komorbiditetima za odrasle koji mogu utjecati na pojavu bubrežne ozljede (npr. dijabetes, ateroskleroza, hiperetenzija, primjena nefrotoksičnih lijekova); c) svi uzorci za analizu su uzeti, pripremljeni i pohranjeni unutar 20-30 minuta od uzimanja prema strogom protokolu. Uzorci su uzimani u pravilnim vremenskim razmacima koji odgovaraju tijeku razvoja ishemičko-hipoksične ozljede. Uzorci za bazalnu vrijednost uzeti su neposredno prije početka operacije u bolesnika koji su bili anestezirani, hemodinamski i respiracijski stabilni; i d) određivanje uzoraka je bilo zaslijepljeno za osoblje u laboratoriju. Na mogući ishod rezultata u našoj studiji u odnosu na rezultate drugih studija možda su utjecali i neki drugi dodatni čimbenici. U studijama nekih autora svi bolesnici su prije CPB dobivali steroide u prilično velikim dozama (28,215). Poznato je iz *ex vivo* modela da egzogeni glukokortikoidi mogu potaknuti prijepis CysC preko promotora i uzrokovati povećanje njegove razine

u krvi proporcionalno primjenjenoj dozi (215,302). Za sada nije poznato koje su doze steroida prije početka CPB potrebne za povećanje razine CysC u krvi nakon CPB, ali izgleda da dodatno davanje steroida nakon CPB ne utječe na njegovu razinu u krvi (3,5). S obzirom da je 32 bolesnika (10 od ukupno 25 djece (40,0%) iz AOB skupine, i 22 od ukupno 75 djece (29,3%) iz skupine bez AOB) u našoj studiji primilo 10-20 mg/kg metilprednizolona neposredno prije CPB, ne možemo biti sigurni da to nije moglo utjecati na konačne rezultate CysC u plazmi. Na rezultate u našoj, kao i drugih studija mogli su utjecati i različiti testovi koji su korišteni za određivanje CysC. U našoj studiji korišten je turbidimetrijski test, slično kao i Hassinger i sur. koji su koristili isti test, ali drugog proizvođača (215). U drugim studijama pretežito je korišten nefelometrijski test za kojeg se ranije mislilo da ima bolju osjetljivost i specifičnost od drugih testova (10,28,29,216). Rezultati ove studije opovrgavaju navode iz nekih ranijih izvješća da je za lošije rezultate predviđačkih svojstava CysC u nekim studijama kriv turbidimetrijski test, za koji se navodno pokazalo da ima slabiju senzitivnost i specifičnost u odnosu na nefelometrijski test (215,303). U prilog te tvrdnje govore rezultati Seitz i sur. koji su koristili nefelometrijski test, i čiji rezultati su znatno slabiji u odnosu na druge studije gdje je korišten test od istog proizvođača(29). Rezultati tih studija su sličniji rezultatima naše studije gdje smo koristili turbidimetrijski test (10,28,215).

Navedene činjenice potvrđuju da na ishod rezultata u pojedinim studijama nije bio bitan samo test, nego i drugi čimbenici, kao što su kvaliteta i pohrana uzoraka, njihova obrada, broj i raznolikost populacije, etnička pripadnost, primjena steroida tijekom operacije, itd. Kako bi se uklonila dvojba oko superiornosti testa, bilo bi idealno kada bi se u svakoj studiji (uključujući i ovu), iz istih uzoraka mogli usporediti rezultati turbidimetrijskog i nefelometrijskog testa. Međutim, to bi dovelo do dodatnih troškova, a vjerojatno otvorilo i dodatna pitanja i dileme koji prelaze okvire ove studije. Na mogući ishod rezultata u našoj studiji možda je utjecala i činjenica da su u studiju bili uključeni samo bolesnici kod kojih su bili ispunjeni kriterije za postavljanje PiCCO sustava, i kod kojih je on bio funkcionalan. Drugim riječima, kod bolesnika kad se nije mogao postaviti PiCCO kateter, ili kod kojih nije bilo osigurano kontinuirano mjerenje zbog tehničkih komplikacija, nisu ni uzimani uzorci za analizu. Ovoje moglo dovesti do neželjenog otklona u nasumičnom probiru bolesnika za analizu.

#### **6.6.2. Uloga NGAL u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

NGAL se smatra jednim od najpouzdanijih ranih biokemijskih biljega u predviđanju KK-AOB u djece i u odraslih (1-3,5,222-224). Unatoč tome, pregled literature otkriva da postoji samo nekoliko prospektivnih studija u vrjednovanju NGAL u ranom prepoznavanju KK-AOB u djece. Rezultati ovih studija navode oprečne rezultate o njegovoj pozdanosti kao prediktora KK-AOB (tablica 10). U većini

tih studija se sugerira da je NGAL u plazmi/serumu i/ili urinu koristan biljeg (31-33,226-233). Međutim, neke studije navode da su njegova svojstva u predviđanju KK-AOB u djece osrednja, ili čak loša (29,214,234,235).

U iznesenoj studiji smo pokazali da bolesnici s akutnom ozljedom bubrega imaju značajan porast NGAL u urinu i plazmi u prvim satima nakon operacije na srcu. Najveći porast srednjih vrijednosti NGAL u urinu i u plazmi u toj skupini zabilježen je 2 i 6 sati nakon CPB (tablice 51-52 i 53-54 i slike 30 i 31). Istovremeno je u skupini bolesnika bez AOB došlo do značajnog porasta NGAL u plazmi, ali nije bilo značajne promjene u razini NGAL u urinu u odnosu na bazalne vrijednosti. Porast NGAL u plazmi i urinu u isto vrijeme tijekom akutne ozljede bubrega ukazuje na zajednički patofiziološki mehanizam nastanka ozljede, a razlike u poslijeoperacijskoj dinamici NGAL među skupinama i unutar skupina mogu se objasniti iz perspektive njegovog podrijetla u urinu i plazmi. Naime, NGAL se normalno nalazi u dva posebna "bazena" u organizmu, tzv. bubrežnom i sistemskom. Potonji čine organi poput pluća, slezene, jetre, želuca i kolona (3,27,217). Eksperimentalna i klinička istraživanja su pokazala da se tijekom rane faze AOB, bez obzira na etiologiju, NGAL u cirkulaciju oslobađa uglavnom iz sistemskog bazena. Dodatna količina NGAL u sistemskom bazenu potječe iz neutrofila, makrofaga i drugih imunoloških stanica tijekom upalnog odgovora (32,221). Osim toga, svako dodatno smanjenje brzine glomerulske filtracije tijekom AOB moglo bi očekivano dovesti do smanjenja klirensa NGAL, uz njegovu dodatnu akumulaciju u sistemskom bazenu. Ekspresija gena za NGAL se značajno povećava nakon ishemičko-hipoksične ozljede bubrega, što dovodi do prekomjerne sinteze proteina u uzlaznom debelom kraku Henleove petlje te distalnim i sabirnim tubulima. Rezultat toga je njegovo pojačano izlučivanje u urinu (218-220). Nedavne studije na mišjem modelu su pokazale da je bubreg primarni izvor NGAL u urinu tijekom AOB (304). Ova studija kao klinički model AOB u djece nakon operacija na srcu, potvrđuje rezultate tih ranijih eksperimentalnih istraživanja na životinjama. Razlike u dinamici NGAL u urinu i plazmi među skupinama i unutar svake skupine u u našoj studiji, ukazuju na to da na njegove vrijednosti u plazmi utječe ne samo smanjena GFR, već i njegovo oslobađanje iz neutrofila i navedenih organa tijekom ishemičko-hipoksične ozljede i zbog sistemskog upalnog odgovora. Zbog toga postoji i značajni dinamički porast koncentracije NGAL u plazmi, ne samo u AOB skupini, već i u skupini bez AOB. Za razliku od toga, za značajno veće izlučivanje NGAL u urinu u AOB skupini odgovoran je isključivo bubreg koji je pretrpio ishemičko-hipoksičnu ozljedu.

Postojanje značajno veće koncentracije NGAL u urinu prije operacije u AOB skupini, uz normalnu razinu NGAL u plazmi i SKr, može se protumačiti kao postojanje subkliničke, tzv „NGAL+ / SKr-“, forme AOB (287,288). Taj blaži porast NGAL u urinu neposredno prije operacije možda može predvidjeti rizičnu skupinu bolesnika koji će razviti AOB nakon kardiokirurškoga liječenja. Isto tako, moglo bi se pretpostaviti da povišene vrijednosti NGAL prije operacije mogu ukazati na to koji

će bolesnici razviti teži oblik NGAL, kao i druge nepovoljne ishode vezane za KK-AOB (1-3,5,30-33,210,227,229-233,237).

Pokazalo se da NGAL u urinu i plazmi može predvidjeti rani razvoj KK-AOB u našoj skupini bolesnika. Predviđačka svojstva NGAL u urinu su se pokazala puno boljima nego ona u plazmi. Njegove odlike kao biljega u urinu su se kretale od vrlo dobrih 2 i 24 sata do odličnih 6 i 12 sati nakon CPB. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti je zabilježen 6 sati nakon CPB (AUC: 0,93; OR: 66,9), uz graničnu vrijednost >25,2 ng/ml (tablice 73-80, slike 41-44). Predviđačka svojstva NGALu plazmi su bila granično dobra do vrlo dobra. Najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti je zabilježen 12 sati nakon CPB (AUC: 0,80; OR: 11,0), uz graničnu vrijednost >105,37 ng/ml (tablice 73-80, slike 41-44). Do sada je objavljeno malo studija o istovremenom vrjednovanju NGAL u urinu i plazmi u djece nakon KKL. Najpoznatije studije su istraživanja tzv. skupine iz Cincinnatija ili multicentrična studija okupljena u TRIBE-AKI konzorcij (31,33,226,235). U istraživanju skupine iz Nürnberga određivan je i NGAL u plazmi i u urinu, ali u odvojenim istraživanjima (29,234). U drugim studijama vrjednovana su svojstva ili samo NGAL u urinu ili NGAL u plazmi (32,214,227-236). Rezultati tih studija otkrivaju vrlo nekonzistentne rezultate što se tiče pouzdanosti NGAL kad je u pitanju predviđanje KK-AOB u djece (tablica 10).

Rezultati ove studije pokazuju da je NGAL u urinu izvanredan, a u plazmi vrlo dobar prediktor KK-AOB u prvim satima nakon CPB. Što se tiče NGAL u urinu naši rezultati su sukladni rezultatima studija koje je objavila Cincinnati skupina (31-33,226,227). Međutim, dijagnostička svojstva NGAL u plazmi u naših ispitanika su bila nešto lošija u odnosu na rezultate te skupine. U većini studija objavljenih od strane Cincinnati skupine navodi se da koncentracije NGAL u urinu i serumu mogu s velikom vjerojatnošću predvidjeti razvoj i težinu KK-AOB u djece. Osim toga, tvrdi se da mogu izuzetno dobro predvidjeti razvoj i drugih neželjenih ishoda vezanih za razvoj KK-AOB, kao što su duljina mehaničke ventilacije, duljinu boravka u PICU i u bolnici te smrtni ishod kod bolesnika (31-33,226,227). Tako Mishra i sur. u studiji provedenoj kod 71 bolesnika nakon KKL navode da je NGAL u urinu skoro idealni prediktor već 2 sata nakon CPB (AUC: 0,998), uz maksimalnu osjetljivost 1,0 i specifičnost 0,98 te graničnu vrijednosti od 50 ng/ml. Međutim, NGAL u plazmi je imao nešto slabija svojstva (AUC: 0,89) uz graničnu vrijednost 25 ng/ml (226). Ista skupina autora u slijedećim radovima navodi nešto lošija dijagnostička svojstva NGAL u urinu, te nesukladne rezultate što se tiče NGAL u plazmi odnosu na prvu studiju Mishre i sur. (31-33,227). Tako npr., Dent i sur. navode da je NGAL u plazmi odličan prediktor KK-AOB 2 sata nakon CPB (AUC: 0,96), uz maksimalnu osjetljivost 0,84 i specifičnost 0,94 te graničnu vrijednost od 150 ng/ml (32). Krawczeski i sur. navode odlična prediktivna svojstva, kako za NGAL u urinu (AUC: 0,92; osjetljivost: 0,85; specifičnost: 0,86, uz graničnu vrijednost 45 ng/ml), tako i za NGAL u plazmi (AUC: 0,94; osjetljivost: 0,88; specifičnost: 0,93, uz graničnu vrijednost 48 ng/ml) (33). Bennet i sur., također iz Cincinnati skupine, navode da je za NGAL u urinu, uz graničnu vrijednost od 100 ng/ml (227) odličan

prediktor za KK-AOB. Različiti rezultati glede dijagnostičkih svojstva NGAL i njegovih graničnih vrijednosti, koji su proizašli iz istraživanja jedne istraživačke skupine, na praktički istoj populaciji bolesnika, sami po sebi govore koliko je NGAL nepredvidljiv prediktor razvoja KK-AOB (31-33,226,227). Takve različitosti u rezultatima jedne istraživačke skupine mogle bi se djelomično objasniti različitim brojem ispitanika u tim studijama, bez obzira što se radi o istoj populaciji ispitanika te činjenicom da u tim studijama nisu korišteni isti testovi za određivanje NGAL (33,227). Naime, detaljan pregled literature upućuje da se najvjerojatnije radi o istim ispitanicima koji su operirani u razdoblju od 2004-2007. godine, a rezultati su slijedno objavljeni u navedenim studijama. Ono što je dodatno vrlo neobično, i teško je objasniti kad su u pitanju rezultati iz studija Cincinnati skupine, su velike razlike između medijana vrijednosti NGAL u urinu kod bolesnika koji su razvili AOB. To se teško može objasniti samo različitim brojem ispitanika, ili korištenjem različitih testova. Tako npr., Mishra i sur. te Krawczeski i sur. navode da je najveća srednja vrijednost NGAL u urinu u vremenu između 2 i 6 sati nakon CPB bila 150-200 ng/ml, a u studiji Benneta srednja vrijednost je iznosila od 646 ng/ml 2 sata nakon CPB do nevjerojatnih 1113 ng/ml nakon 6 sati. Najveća srednja vrijednost NGAL u urinu kod naših bolesnika s AOB zabilježena je nakon 6 sati i iznosila 179,4 ng/ml (medijan 126,9 ng/ml) (tablica 55). U studiji Mishra i sur. korišten je Western blots i ELISA test, u studiji Krawczeski i sur. ELISA test, u studiji Dent i sur. Triage Meter fluorescentni imunoesej, a u studiji Benneta i sur. korištena je standardizirana klinička platforma bazirana na kemiluminiscentnom imunoeseju ARCHITECT®. Ipak treba napomenuti da su navedeni testovi (Western blots, Triage Meter i ARCHITECT®) pokazali odličnu korelaciju sa ELISA testom (Bioporto, Gentofte, Danska), koji je korišten i u ovoj studiji.

Za razliku od Cincinnati skupine i ove studije, rezultati nekih drugih studija pokazuju da NGAL u urinu i plazmi ima vrlo slaba svojstva u predviđanju KK-AOB u djece (29,234). Istraživačka skupina iz Nürnberga je u dva odvojena istraživanja pokazala da NGAL u plazmi i urinu ne pokazuje zadovoljavajuća svojstva u ranom prepoznavanju KK-AOB u djece. Tako Koch i sur. navode da NGAL u plazmi ne korelira s dinamikom poslijeoperacijskog SKr, eCCI i diurezom u prvih 12 sati nakon operacije (AUC: 0,57) (234). Jedva nešto bolja predviđačka svojstva bila su NGAL u urinu (AUC: 0,60), uz graničnu vrijednost od 27 ng/ml (29). Sve u svemu, prema prihvaćenoj definiciji o valjanosti nekog biljega o predviđanju rizika za razvoj AOB ( $AUC \geq 0,70$ ) rezultati skupine iz Nürnberga su pokazali da je NGAL u plazmi i u urinu slab prediktor razvoja KK-AOB u djece (225). Autori iz ove skupine opravdavaju svoje lošije rezultate u odnosu na Cincinnati skupinu vrlo velikom dobnom nekoherentnošću svoje populacije ispitanika, i neujednačenim vremenom uzorkovanja krvi u odnosu na CPB. U obje studije korišten je isti test, s tim da su Dent i sur. objavili do sada najbolje rezultate kad su u pitanju prediktivna svojstva NGAL u plazmi u djece nakon KKL. U multicentričnoj studiji pod nazivom TRIBE-AKI konzorcij, u kojoj je sudjelovalo 311 ipitanika, objavljeno je da NGAL u urinu nije mogao predvidjeti razvoj blažih oblika KK-AOB, dok su mu predviđačka svojstva

za teži oblik jedva prelazila granicu pouzdanosti (AUC: 0,71), uz graničnu vrijednost  $\geq 70$  ng/ml. S druge strane, NGAL u plazmi nije mogao predvidjeti razvoj ni blažeg niti težeg oblika KK-AOB (AUC: 0,54), uz graničnu vrijednost  $\geq 260$  ng/ml (235). Za napomenuti je da su u studiju bili uključeni i istraživači iz Cincinnati skupine. Autori studije opravdavaju lošije rezultate, u odnosu na rezultate monocentričnih studija Cincinnati skupine, činjenicama da su u nekim od potonjih studija bila uključena novorođenčad, i da se u multicentričnoj studiji gubi homogenost u zbrinjavanju bolesnika te prikupljanju, skladištenju i obradi uzoraka. Nemogućnost prepoznavanja blažeg oblika AOB objašnjava se nedovoljnom osjetljivošću NGAL u urinu, i mogućnošću da drugi uzročni mehanizmi AOB čine NGAL manje osjetljivim biljekom. Objašnjenje bi moglo biti da u selekciji bolesnika za studiju nisu izuzeti bolesnici koji su možda imali druge komorbidne čimbenike koji su mogli dovesti do AOB. U nekim drugim monocentričnim studijama s manjim ili podjednakim brojem ispitanika, NGAL u urinu je pokazao vrlo dobra prediktivna svojstva za KK-AOB uz AUC od 0,79-0,86 te granične vrijednosti od 50-75 ng/ml (214,229-233) (tablica 10). U nekim studijama nisu bile uopće navedene granične vrijednosti za NGAL (31,214,234).

Rezultati ove studije se podudaraju s rezultatima nedavne meta-analize 13 dječjih studija gdje Filho i sur. navode da NGAL u urinu ima nešto bolja dijagnostička svojstva (AUC: 0,96; DOR: 43) u odnosu na NGAL u plazmi (AUC: 0,90; DOR: 26) (224). Međutim, u meta-analizi 24 studije koje su uključivale odrasle i djecu nakon KKL, Zhou i sur. navode da je NGAL u plazmi/serumu bolji prediktor KK-AOB od NGAL u urinu (AUC: 0,88 vs. 0,85) (tablica 9). Zajednička prediktivna svojstva NGAL u plazmi/serumu i urinu su bila bolja u djece u odnosu na odrasle bolesnike nakon kardiokirurškog liječanja (AUC: 0,89 vs. 0,83) (223).

Ako usporedimo granične vrijednosti za NGAL u urinu u ovoj studiji s onima iz drugih studija u istim ili podjednakim vremeskim točkama mjerenja nakon CPB, vidi se da su naše vrijednosti (2h: 37,6 ng/ml, 6h: 25,2 ng/ml) bile niže (Bennet 2h: 100 ng/ml, Parikh <6h: 70 ng/ml, Alcaraz 3h: 75 ng/ml) (227,231,235), podjednake (Mishra 2h: 25 i 50 ng/ml, Zheng 4h: 54 ng/ml, Cantinotti 2h: 50 ng/ml, Krawczeski 2 h: 48 ng/ml) (33,226,229,230), ili veće (Seitz: 2h: 27.6 ng/ml; 6h: 10,4 ng/ml) (29) od graničnih vrijednosti koje su objavljene u drugim studijama. U nekim studijama nisu ni određene granične vrijednosti (31,214,234). Isto tako, granične vrijednosti NGAL u plazmi u ovoj studiji (2h: 139,03 ng/ml; 6h: 121,87 ng/ml) su bile niže (Parikh < 6h: 260 ng/ml) (231), podjednake (Dent 2h: 150 ng/ml, Fadel 2h: 100 ng/ml) (32,228) ili veće (Krawczeski 2h: 45 ng/ml, Mishra 2h: 50 ng/ml) (33,226) od graničnih vrijednosti objavljenih u navedenim studijama. Zanimljivo je da su autori iz Cincinnati skupine objavili više studija s različitim graničnim vrijednostima za NGAL u plazmi i u urinu (Krawczeski 2h: 50 ng/ml, Krawczeski 2h: 185 ng/ml) (31-33, 226,227).

Iz navedenog se može zaključiti da za sada ne postoje jednoznačne preporuke za granične vrijednosti, koje bi za NGAL u urinu i plazmi značile optimalnu osjetljivost i specifičnost za rano

prepoznavanje KK-AOB u djece. Premda neki autori sugeriraju da bi granične vrijednosti za NGAL < 100 ng/ml (mjerene na standardiziranim kliničkim platformama) trebale isključiti AOB kod bolesnika s prethodnom normalnom bubrežnom funkcijom, a vrijednosti > 150 ng/ml dijagnosticirati AOB, jasno je da između tih vrijednosti ostaje „siva“ nedefinirana međuzona (222,223,307). Mi bi mogli dodati da se pokušava stvoriti dodatna „siva“ zona i između normalne koncentracije NGAL za ispitanike s prirođenim srčanim grješkama i predložene granične vrijednosti od 100 ng/ml. Nedavno istraživanje Bennetta i sur. je pokazalo da se normalne vrijednosti NGAL u zdravoj dječjoj populaciji podudaraju s normalnim vrijednostima u djece s prirođenim srčanim grješkama (305). Ova i druge studije su pokazale da takav prijedlog za arbitrarnu graničnu vrijednost od 100 ng/ml nema praktičnih osnova. Naime, granične vrijednosti za NGAL u ovoj studiji, kao i većini drugih studija, su negdje između normalne vrijednosti za NGAL i predložene arbitrane granične razine od 100 ng/ml. Osim toga, granične vrijednosti bi mogle ovisiti o dobi, spolu, temeljnom etiološkom čimbeniku koji je doveo do AOB te ishodišnom kliničkom stanju u kojem se bolesnik nalazi (trenutni klinički status, prethodni komorbiditeti, itd).

U kontekstu sagledavanja svih ovih rezultata mogli bi iznijeti slijedeće potencijalne razloge za djelomičnu ili potpunu sukladnost ili različitost naših rezultata s rezultatima nekih od navedenih studija: a) vrsta studije (centrična ili multicentrična, prospektivna ili retrospektivna); b) različitosti dizajna studija s obzirom na broj ispitanika, dobnu distribuciju, spol te etničke različitosti; c) različitost pojedinih centara što se tiče ljudskih i materijalnih resursa. U to spadaju složenost i kapacitet kardiokirurškog programa, mogućnosti poslijeoperacijskog liječenja te način uzimanja, pohrane i određivanja vrijednosti pojedinih ranih biljega; d) moguće razlike u koncentraciji RBB koje su vezane uz spol, dob te etničke karakteristike populacije (306); e) različite vrste testova za određivanje NGAL u plazmi i urinu, koji imaju različitu osjetljivost i specifičnost (307). Zhou i sur. u svojoj meta-analizi navode da bolje rezultate polučuju eseji koji se koriste u istraživačke svrhe (engl. *research-based assays*) (AUC: 0.89, DOR: 19,22) u odnosu na standardizirane kliničke platforme (engl. *point-off-care*) (AUC: 0,81, DOR: 8,31) (223). Međutim, u praksi se pokazalo da je veći problem što se istim testovima dobivaju poprilično različiti rezultati (32, 234). To je potvrđeno i u našoj studiji. Na to je ukazala i meta-analiza Hasse i sur. (308); i f) primjena steroida prije kardiokirurškog zahvata. Cooper i sur. navode da i.v. primjena metilprednizolona u dozi od 30 mg/kg/prije CPB dovodi do značajno nižih vrijednosti NGAL u plazmi u djece (309). U tijeku ove studije 32 djece (32,0%) je dobilo 10-20 mg/kg metilprednizolona neposredno prije CPB (10 od ukupno 25 djece (40,0%) iz AOB skupine i 22 od ukupno 75 djece (29,3%) iz skupine bez AOB), što je moglo utjecati na rezultate, i to prvenstveno NGAL u plazmi.

### **6.6.3. Uloga KIM-1 u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

Do sada je objavljeno jako malo podataka o vrjednovanju KIM-1 kao ranog biokemijskog biljega u predviđanju AOB u djece i odraslih, pogotovo kada su u pitanju djeca nakon operacija na otvorenom srcu uz primjenu izvantjelesnog krvotoka. Rezultati objavljenih studija i meta-analiza govore da je KIM-1 slab do vrlo dobar biljeg u prepoznavanju AOB različite etiologije, uključujući i KK-AOB (31,214,232,242-246,248-253).

U ovoj studiji smo pokazali da je KIM-1 vrlo dobar prediktor AOB u djece nakon kardiokirurškoga liječenja. Kod bolesnika u AOB skupini KIM-1 je počeo rasti već 2 sata nakon CPB, a najveće srednje vrijednosti je dosegno nakon 24 sata. Međutim, postojanje velike standardne devijacije u vrijednostima od 6-24 sata nakon CPB ukazuje na velika preklapanja u vrijednostima blažeg oblika (R) AOB u odnosu na skupinu koja nije razvila AOB (tablica 55). Isto tako u AOB skupini su prisutne i razlike u dinamici između medijana i aritmetičke sredine vrijednosti KIM-1. Naime, to je zbog toga što kod bolesnika s težim oblikom AOB (I i F) KIM-1 progresivno raste, tako da su mu najveće vrijednosti zabilježene nakon 24 sata, a kod bolesnika s blažim oblikom (R) te vrijednosti počinju padati nakon 12 sati. S porastom razine KIM-1 rastu i njegova dijagnostička svojstva u prepoznavanju AOB kod naših bolesnika. Najbolja, skoro identična, svojstva zabilježena su 6 i 12 sati nakon CPB (AUC: 0,86). Međutim, najbolji omjer osjetljivost (0,72) i specifičnosti (0,93) zabilježen je nakon 12 sati, uz graničnu vrijednost  $>0,17$  ng/ml te OR 36,0 (tablice 73-80, slike 41-44). Prognostička svojstva KIM-1 padaju nakon 24 sata zbog niske osjetljivosti, ali uz najbolju specifičnost tijekom mjerenja. Za razliku od CysC u plazmi te NGAL u urinu i plazmi, KIM-1 nije pokazao zadovoljavajuća predviđačka svojstva 2 sata nakon CPB.

Mali broj objavljenih studija o vrjednovanju KIM-1 kao prediktora razvoja KK-AOB u odraslih i djece vjerojatno je posljedica lošijih rezultata koje je pokazao u odnosu na neke druge biljege u ranijim studijama. Rezultati tih studija su vrlo različiti. Koynier i sur. navode da KIM-1 vrlo slabo predviđa razvoj AOB u odraslih bolesnika neposredno nakon CPB, i 3 sata nakon CPB (AUC: 0,68 i 0,65) (249). U studiji provedenoj također u odraslih bolesnika nakon KKL, Liangos i sur. navode dobra predviđačka svojstva KIM-1 u urinu 2 sata nakon CPB (AUC: 0,78) (250). U maloj studiji provedenoj u odraslih bolesnika nakon KKL, Liang i sur. navode da je KIM-1 u urinu vrlo dobar prediktor KK-AOB (AUC: 0,88), uz osjetljivost 0,93 i specifičnost 0,74 (251). U maloj studiji provedenoj kod 40 djece nakon operacija na srcu, Han i sur. navode da KIM-1 urinu ima relativno dobra predviđačka svojstva 12 sati nakon CPB (AUC: 0,83), međutim uz vrlo slabu osjetljivost (0,62) i specifičnost: (0,45). Autori nisu određivali graničnu vrijednost za ovaj biljeg (253). Krawczeski i sur. navode da KIM-1 ima granično dobra svojstva u predviđanju KK-AOB u djece 12 sati nakon CPB



(AUC; 0,70), ali bez navoda graničnih vrijednosti (31). U studijama nekih drugih autora KIM-1 je pokazao vrlo slabe ili skoro nikakve odlike ranog biokemijskog biljega u predviđanju KK-AOB (214,232).

Rezultati ove studije se, s jedne strane, podudaraju s rezultatima nekih studija u odraslih i djece, a s druge strane, bolji su od rezultata nekih drugih studija (31,249-251). Osim toga, naši rezultati se poklapaju s rezultatima meta-analize, u kojoj su Shao i sur. obuhvatili 11 studija o ulozi KIM-1 u urinu u predviđanju AOB različite etiologije, uključivo i studije s temom KK-AOB (248). Autori navode da je KIM-1 u urinu bolje predviđa AOB gledajući općenito sve etiološke čimbenike (AUC: 0,86; osjetljivost: 0,74; specifičnost: 0,86; OR: 17,43), nego ako se gleda samo na KK-AOB (AUC: 0,85; osjetljivost: 0,75; specifičnost: 0,70; OR: 14,40). Isto tako, KIM-1 općenito bolje predviđa razvoj AOB u djece (AUC: 0,85; OR 29,99) nego u odraslih bolesnika (AUC: 0,85; OR: 12,44) (tablica 11) (248).

Koncentracija KIM-1 u urinu kod naših bolesnika počinje značajnije rasti već 2 sata nakon CPB, ali samu KK-AOB počinje, slično kao i NGAL u plazmi, predviđati kasnije u odnosu na CysC u plazmi i NGAL u urinu. To je osobito izraženo kod bolesnika s težim oblikom bolesti kod kojih su najveće vrijednosti KIM-1 zabilježene nakon 24 sata. U ovoj studiji nismo pratili dinamiku KIM-1 nakon navedenog perioda, ali bi to bilo zasigurno zanimljivo zbog činjenice da se gen za KIM-1 počinje značajnije eksprimirati tijekom dediferencijacije stanica proksimalnih tubula, a vrhunac doseže tijekom proliferativne i regenerativne faze AOB (31,242,253). Tome u prilog govori i dinamika progresivnog rasta srednjih vrijednosti KIM-1 prema krajnjoj vremenskoj točki mjerenja, za razliku od drugih RBB kod kojih se bilježi pad srednjih vrijednosti.

Razlike u rezultatima ove studije u odnosu na druge, kao i drugih studija među sobom, vjerojatno se mogu objasniti sličnim razlozima koji su prethodno navedeni za CysC i NGAL. Oni se uglavnom mogu svesti na različiti dizajn studija, osobitostima populacije što se tiče dobi, spola, etničke pripadnosti te primjenu različitih testova za određivanje KIM-1.

Što se tiče graničnih vrijednosti za KIM-1, one su u većini studija bile normatizirane za kreatinin u urinu. Ako se uzme u obzir da na koncentraciju kreatinina djeluju brojni čimbenici (dob, spol, mišićna masa, lijekovi, itd.), mišljenja smo da te granične vrijednosti treba uzeti s rezervom. Prema našoj spoznaji ovo je prva studija u kojoj su navedene granične vrijednosti KIM-1 u ng/ml (tablice 74, 76, 78 i 80).

Bazalne vrijednosti KIM-1 u našoj populaciji bolesnika s prirođenim srčanim grješkom su nešto manje u odnosu na njegove vrijednosti u zdravoj populaciji djece u dobi od 3-18 godina (medijan 410 pg/ml; IQR: 226-703) kako navode Bennett i sur. u svojoj studiji (305). Mogući razlozi za takve razlike u rezultatima mogli bi biti slijedeći: a) vrijednosti KIM-1 značajno padaju s dobi ispitanika. Bennett i sur. navode da su vrijednosti KIM-1 najniže u skupini djece od 3-5 godina

starosti, a 53 naša ispitanika (53%) su bila mlađa od 3 godine. Zbog toga je i bilo za očekivati da su vrijednosti KIM-1 u našoj skupini još niže, što opravdava ispravnost naših rezultata; b) u ovoj studiji smo se držali strogog protokola za uzimanje netom dobivenog sterilnog i svježeg urina iz katetera, a uzorci su bili dostavljeni, obrađeni i pohranjeni unutar 30 minuta od uzimanja. U studiji Bennetta i sur. uzorci urina su uzimani nasumice, u različito vrijeme, i nakon prvog spontanog mokrenja iz prethodno punog mjehura. Uzorci su prije obrade i pohrane bili dostavljeni u laboratorij u vremenskom rasponu od 15-60 minuta, a tek onda obrađivani. Trenutno nije poznato kako i u kolikom opsegu to utječe na rezultate KIM-1 u urinu; c) uzorci u ovoj studiji su uzimani tijekom dvogodišnjeg perioda od početka studije, a obrađeni su najkasnije unutar godine dana od uzimanja. U studiji spomenutih autora uzorci su uzimani kroz 3 godine, a neki od njih su obrađivani i 6 godina nakon uzimanja, što može utjecati na vjerodostojnost rezultata. Naime, prema navodima iz literature skladištenje uzoraka na propisan način do 5 godina ne utječe na vrijednosti rezultata RBB u takvim uzorcima, ali nije poznato vrijedi li to za period dulji od toga (310); d) u našoj studiji je korišten ELISA test drugog proizvođača, što također može utjecati na različite rezultate vrijednosti KIM-1; e) razlike u broju ispitanika i etničkoj pripadnosti između ove i navedene studije; i f) u ovoj studiji su sudjelovali bolesnici s prirođenim srčanim grješkama, koji bez obzira na strogo definirane kriterije za ulazak u studiju, ipak ne spadaju u “zdravu” populaciju. Iz ove studije nisu isključeni bolesnici s kromosomopatijama, kao u studiji Bennetta i sur. Isto tako, treba uzeti u obzir i mogućnost da su vrijednosti KIM-1 različite u skupini bolesnika s prirođenim srčanim grješkama u odnosu na zdravu populaciju. U istraživanjima uloge i važnosti ranih biokemijskih biljega u prepoznavanju KK-AOB koristi se uobičajeni model gdje su ispitanici prije operacije sami sebi kontrola (engl. “*disease controls*”), a vrijednosti biljega prije operacije se smatraju polaznim vrijednostima na osnovu kojih se prati poslijeoperacijska dinamika tih biljega te određuju granične vrijednosti rizika za razvoj KK-AOB. Dakle, vrijednosti pojedinih biljega prije očekivanog štetnog događaja, tj. operacije na srcu uz primjenu CPB, mogu poslužiti kao bazalne vrijednosti samo za taj etiopatogenetski čimbenik i tu populaciju. Bazalne vrijednosti kod populacije kakva je naša ne moraju biti iste kao za zdravu dječju populaciju u Hrvatskoj, ili neku drugu skupinu koja ima komorbiditete koji mogu utjecati na bazalne vrijednosti pojedinih biljega. Zbog toga se u većini studija, uključujući i našu, bolesnici regrutiraju po strogim i ujednačenim kriterijima kako bi se isključili svi utjecaji koji mogu dovesti do otklona u bazalnim vrijednostima SKr, odnosno bazalnih vrijednosti RBB. Unatoč tome, u pojedinim studijama se na kraju ispostavilo da su ispitanici koji su kasnije razvili AOB imali značajne razlike u bazalnim vrijednostima pojedinih RBB u odnosu na ispitanike koji nisu razvili AOB. Međutim, to se uglavnom može konstatirati tek nakon razvoja AOB. Isti slučaj je zabilježen i u ovoj studiji, gdje je NGAL u urinu bio značajno veći u skupini koja će razviti AOB. S druge strane nije bilo razlika u bazalnim koncentracijama NGAL i CystC u plazmi, te KIM-1 u urinu među skupinama. Na kraju možemo zaključiti da bi vrijednosti KIM-1 u ovoj populaciji mogli uzeti kao referentne bazalne vrijednosti za djecu s prirođenim srčanim grješkama, ali ne i za zdravu populaciju djece u Hrvatskoj.

#### **6.6.4. Uloga kombinirane primjene ranih biokemijskih biljega u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

U ovoj studiji smo pokazali da su CysC u plazmi i NGAL u urinu izvanredni pojedinačni rani biokemijski biljezi koji s velikom pouzdanošću mogu predvidjeti razvoj KK-AOB 6 i 12 sati nakon CPB (AUC: >0,90). Međutim, u preostalim vremenskim točkama pojedinačna predviđačka svojstva oba ova biljega su nešto slabija, tj. vrlo dobra (AUC: 0,84-0,85). KIM-1 u urinu nakon 2 sata ne može predvidjeti razvoj AOB, ali mu dijagnostičke odlike rastu do vrlo dobre ocjene nakon 6 i 12 sati (AUC: 0,86). Međutim, nakon 24 sata predviđačka svojstva mu jedva prelaze granicu pouzdanosti prema kriteriju vrjednovanja kvalitete nekog biljega (225). Naslabiji prediktor u našoj studiji je NGAL u plazmi, koji tijekom studije nije pokazao više od dobrih odlika 6, 12 i 24 sat nakon CPB (AUC: 0,73-0,78), dok 2 sata nakon CPB ne predviđa razvoj KK-AOB.

Ovi rezultati su pokazali da ni jedan od navedenih biljega, gledajući pojedinačno, nema idealna svojstva da bi mogao zamjeniti SKr u prepoznavanju KK-AOB u djece. Zbog toga su istraživački naponi sve više usmjereni u otkrivanju najboljih kombinacija pojedinih RBB koji bi kroz komercijalne kliničke platforme osigurali što sigurniju ranu dijagnostiku KK-AOB u djece. Za sada postoji vrlo malo istraživanja u tom području, a rezultati pokazuju da su kombinacije pojedinih biljega u prepoznavanju KK-AOB manje ili više uspješnije od korištenja pojedinačnih biljega (10,29,31,216,236). U reprezentativnoj studiji vrjednovanja NGAL, IL-18, KIM-1 i L-FABP u urinu u predviđanju KK-AOB u djece, Krawczeski i sur. navode da je NGAL u urinu jedini pokazao odlična predviđačka svojstva u prvih 12 sati nakon CPB, a što se tiče najbolje kombinacije biljega to su bili NGAL + IL-18 nakon 6 sati te NGAL + IL-18 + L-FABP nakon 12 sati (31).

Jedan od ciljeva naše studije je i bila i procjena da li kombinacija pojedinih biljega može bolje predvidjeti razvoj KK-AOB u djece u odnosu na pojedinačne biljege iz te kombinacije. Kroz multivarijantni logistički regresijski model testirali smo prvo kombinacije dva najbolja rana biokemijska biljega u našoj studiji, tj. kombinaciju (+CysCpl i/ili +NGALu), a nakon toga smo toj kombinaciji dodali KIM-1 u urinu i NGAL u plazmi. Pokazalo se da je jedino kombinacija (+CysCpl i/ili +NGALu) donekle opravdala naša očekivanja.

Najbolje predviđačke odlike pokazala je kombinacija (+CysCpl ili +NGALu) 12 sati nakon CPB (AUC: 0,94; osjetljivost: 1,00; specifičnost: 0,88; OR: nije moguće izračunati jer je osjetljivost 1,00). Ako se u toj vremenskoj točki usporede predviđačka svojstva navedene kombinacije s pojedinačnim svojstvima svakog biljega kroz AUC vrijednosti, zapaža se da je CysC u plazmi u toj vremenskoj točki pokazao neznatno bolja svojstva (AUC: 0,96; osjetljivost: 0,88; specifičnost: 0,95; OR: 130,2), a NGAL u urinu nešto lošija svojstva (AUC: 0,91; osjetljivost: 0,84; specifičnost: 0,92;

OR: 60,4) (tablice 74,76,78,80 i 87). Gledajući druge vremenske točke mjerenja, kombinacije (+CysCpl i/ili +NGALu ) nisu rezultirala porastom AUC vrijednosti u odnosu na svaki biljeg zasebno. Međutim, ako se uspoređi predviđanje razvoja KK-AOB kroz dijagnostički OR (DOR), onda su kombinacije (+CysCpl i/ili +NGALu ) bile superiornije u odnosu na pojedinačne biljege (osim za CysC 24 nakon CPB) (tablica 87).

Kombinacije (+CysCpl i/ili +NGALu i/ili +NGALpl), (+CysCpl i/ili +NGALu i/ili +KIM-1u) i (+CysCpl i/ili +NGALu i/ili +NGALpl i/ili KIM-1u) ne unaprijeđuju dijagnostiku KK-AOB u odnosu na kombinacije (+CysCpl i/ili +NGALu ) u naših bolesnika.

Rezultati ove studije su pokazali da istovremeno određivanje CysC u plazmi i NGAL u urinu predstavlja idealnu kombinaciju biljega za rano otkrivanje KK-AOB u djece. To nam se čini razumnim zbog činjenice što je CysC biljeg funkcionalnog, a NGAL u urinu biljeg strukturnog oštećenja. Pretpostavljamo da bi se tako mogli pokriti svi dijagnostički aspekti bubrežne disfunkcije gledajući kroz dinamiku patomehanizma koji je svojstven za KK-AOB.

#### **6.6.5. Zajednička uloga sniženog srčanog indeksa i indeksa dostave kisika te ranih biokemijskih biljega u predviđanju razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja**

U ovoj studiji se pokazalo da je sniženi CI u ranom poslijeoperacijskom jedan od najvažnijih čimbenika niskog poslijeoperacijskog  $DO_2I$  u bolesnika koji su razvili KK-AOB. Ispitanici u AOB skupini imali su značajno niže vrijednosti CI,  $DO_2I$  i  $ScvO_2$ , povišene vrijednosti OER te podjednake vrijednosti  $VO_2I$ . Te činjenice, potkrijepljene odnosima CI i  $DO_2I$ ,  $DO_2I$  i  $VO_2I$  te  $DO_2I$  i OER, ukazuju da ishemija bubrega uzrokovana niskim CI dovodi do smanjene dostave kisika u bubrege, koji unatoč povećanom stupnju preuzimanja kisika iz krvi ne mogu namiriti svoje potrebe za njim. Kao posljedica tih zbivanja nastaje ishemičko-hipoksična ozljeda bubrega, koja se može rano dokazati uz pomoć mjerenja ranih biokemijskih biljega funkcionalnog (CysC) i strukturnog oštećenja (NGAL i KIM-1).

Navedene činjenice su dovele do pretpostavke da postoji međusobna povezanost sniženog CI i  $DO_2I$  s porastom navedenih ranih biokemijskih biljega te da oni zajednički mogu pridonijeti pouzdanijoj dijagnostici KK-AOB. U ovoj studiji se našlo da postoji značajna negativna korelacija između vrijednosti CI i RBB te  $DO_2I$  i RBB u svim vremenskim točkama mjerenja (osim KIM-1, i to 2 i 24 sata nakon CPB) (tablica 81 i 82, slike 45-52). Uz to, pokazalo se da postoji odlična pozitivna korelacija između CI i  $DO_2I$  (tablica 83 i slika 53). Dobiveni rezultati su potvrdili našu pretpostavku da su sniženi CI i  $DO_2I$  jedan od vrlo važnih čimbenika rizika za rani razvoj KK-AOB, koju

karakterizira značajni porast vrijednosti ranih biokemijskih biljega. Vrijednosti CI i DO<sub>2</sub>I su očekivano najbolje korelirale s vrijednostima CysC u plazmi i NGAL u urinu, a najslabije s vrijednostima NGAL u plazmi (izuzevši odsustvo korelacije za KIM-1 u 2. i 24. satu nakon CPB) (tablica 81 i 82, slike 45-52). Najbolji međusobni odnosi ovih varijabli zabilježeni su u prvih 12 sati nakon CPB (osim KIM-1), kada su vrijednosti CI i DO<sub>2</sub>I bile najniže, a vrijednosti ranih biljega proporcionalno najviše (tablice 81 i 82, slike 45-50), što odgovara vrijednostima tih varijabli u AOB skupini.

Vrlo dobra vremenska korelacija između CI i DO<sub>2</sub>I te pojedinih ranih biokemijskih biljega poklapa se s dinamikom ishemičko-hipoksemične ozljede kakva je KK-AOB. Početna faza i faza ekstenzije akutne ozljede bubrega poklapaju se s niskim vrijednostima CI i DO<sub>2</sub>I. Ako pretpostavimo da je bubrežni tkivo već pretrpio neku vrstu ozljede tijekom izvantjelesnog krvotoka, onda isto tako možemo pretpostaviti da će sniženi CI i DO<sub>2</sub>I dodatno pogoršati tu ozljedu. Iscrpljenje unutarstaničnih zaliha ATP dovodi do oštećenja epitelnih tubularnih stanica, uz stvaranje reaktivnih kisikovih radikala i labilnog željeza (41). Pojačana ekspresija gena i sinteza NGAL u tim stanicama ima ulogu odstranjivača toksičnih radikala željeza. Pojačano lučenje NGAL u urinu već 2 sata nakon CPB ukazuje na rano oštećenje tubularnih epitelnih stanica. Prekomjerni porast lučenja NGAL u urinu, uz sniženi CI i DO<sub>2</sub>I, može pobuditi sumnju na razvoj akutne ozljede bubrega i signalizirati početak pravovaljanog liječenja. Primjena PiCCO sustava omogućava ne samo ranu detekciju niskog CI i DO<sub>2</sub>I, nego nam daje i smjernice o tome na koje parametre CI treba djelovati, tj. da li primjeniti volumen i/ili vazoaktivno-inotropno potporno liječenje. Porast CI bez optimizacije CaO<sub>2</sub> (davanje koncentrata eritrocita te optimalna mehanička ventilacija uz zadovoljavajući paO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub>) neće dovesti do porasta DO<sub>2</sub>I. Primjena ATP-donora, anti-oksidanata i kelacijske terapije tijekom tog razdoblja može biti vrlo učinkovita. Početnu fazu i fazu ekstenzije u prvim satima prati nagli, a onda i postupni pad bubrežne funkcije, odnosno smanjenje brzine glomerularne filtracije. Smanjenje GFR u naših bolesnika bilo je popraćeno značajnim porastom CysC u plazmi već u prvih nekoliko sati nakon CPB, dok je za porast SKr bilo potrebno puno dulje vrijeme. Prolongirana ishemičko-hipoksična ozljeda dovodi do daljnje ozljede i smrti endotelnih i epitelnih bubrežnih stanica, koju dodatno pojačava upalni odgovor. Kako bi se spriječilo daljnje oštećenje stanica i pad GFR, u toj fazi bi po svaku cijenu trebalo nastojati održavati zadovoljavajući protok krvi kroz bubrege i zadovoljavajuću oksigenaciju. Primjena protu-upalnih mjera za smanjenje sistemskog upalnog odgovora bi bila jedna od dodatnih terapijskih opcija u toj fazi. U fazi održavanja, uz smrt stanica istovremeno započinje i proces dediferencijacije i regeneracije stanica, koju prati porast izlučivanja KIM-1 u urinu (31). U toj fazi bi uz mjere hemodinamske i oksigenacijske stabilizacije, koja je preduvjet za optimalnu dostavu nutritivnih tvari i energenata, trebalo pokušati s metodama za ubrzanje endogenih regeneracijskih procesa (davanje faktora rasta, primjena matičnih stanica, itd.). Međutim, ove posljednje mjere su još uvijek daleko od rutinske kliničke primjene.

Jedna od pretpostavki u ovoj studiji je bila da zajednička primjena hemodinamskih (u ovom slučaju CI) i oksigenacijskih parametara (u ovom slučaju DO<sub>2</sub>I) te ranih biokemijskih biljega u kombinaciji može unaprijediti ranu dijagnostiku KK-AOB u odnosu na svaki od ovih pojedinačnih parametara. Ispostavilo se da jedino kombinacija (+CI i/ili +DO<sub>2</sub>I i/ili +CysCpl) opravdava našu pretpostavku, što se pokazalo kao idelno rješenje zbog praktične primjene u našoj ustanovi. Naime, CysC u plazmi je bio ne samo najbolji RBB u našoj studiji, nego se i rutinski određuje u našoj ustanovi. Najbolji omjer osjetljivosti (0,95) i specifičnosti (1,00) (AUC: 0,98) pokazala je kombinacija (+CI i +DO<sub>2</sub>I i +CysCpl) 12 sati nakon CPB, uz već ranije navedene granične vrijednosti za svaku od tih varijabli. Predviđačka svojstva kombinacije (+CI i +DO<sub>2</sub>I i +CysCpl) su bolja od svojstva svake pojedinačne varijable iz te kombinacije u toj vremenskoj točki, ali i 24 sata nakon CPB. Navedena kombinacija se pokazala samo nešto slabijom od predviđačkih odlika samog CI 2 sata nakon CPB, ali je zato bila bolja od pojedinačnih odlika DO<sub>2</sub>I i CysC u plazmi. Na žalost, kombinacija (+CI i +DO<sub>2</sub>I i +CysCpl) nije popravila AUC vrijednosti u odnosu na pojedinačne varijable 6 sati nakon CPB. Međutim, gledajući predviđačka svojstva kroz DOR u tom vremenu kombinacija (+CI i +DO<sub>2</sub>I i +CysCpl) je bila bolja od zasebnih svojstava koji su pokazali DO<sub>2</sub>I i CysC u plazmi.

Također treba navesti da kombinacije (+CI i/ili +DO<sub>2</sub>I i/ili +NGALu), (+CI i/ili +DO<sub>2</sub>I i/ili +CysCp i/ili +NGALpl) i (+CI i/ili +DO<sub>2</sub>I i/ili +CysCp i/ili +NGALpl i/ili +KIM-1u) ne dovode do bitnog unaprijeđenja dijagnostike KK-AOB u odnosu na kombinacije (+CI i/ili +DO<sub>2</sub>I i/ili +CysCp).

Na kraju se može konstatirati da kombinacija (+CI i +DO<sub>2</sub>I i +CysCpl) pokazuje postojano odlična predviđačka svojstva u svim vremenskim točkama mjerenja (AUC: 0,92-0,98), za razliku od onoga što pokazuju navedeni biljezi pojedinačno. To potvrđuje našu pretpostavku da istovremeno mjerenje CI i DO<sub>2</sub>I pomoću naprednog hemodinamskog sustava PiCCO, i određivanje ranih biokemijskih biljega (u ovom slučaju CysC u plazmi) predstavlja skoro idealnu kombinaciju za otkrivanju ranog razvoja akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškoga liječenja.

## 7. ZAKLJUČAK

1. Akutna ozljeda bubrega nakon kardiokirurškoga liječenja predstavlja ozbiljnu komplikaciju u našoj populaciji djece s prirođenima srčanim grješkama, čija je učestalost 25%.
2. Čimbenici rizika za razvoj KK-AOB u našoj populaciji su: mlađa životna dob, cijanotične srčane grješke, postojanje odgovarajućih prijeoperacijskih komorbiditeta, veći RACHS-1 zbroj te dulje trajanje izvantjelesnog krvotoka.
3. Razvoj KK-AOB je povezan s većom učestalošću poslijeoperacijskih komplikacija, duljom mehaničkom ventilacijom te duljim boravkom u PICU i u bolnici.
4. Mjerenje hemodinamskih (CI/PCCI, CPI, GEF, GEDVI, SVRI i EVLWI) i oksigenacijskih ( $DO_2I$ ,  $VO_2I$ ,  $ScvO_2$  i OER) parametara pomoću sustava za napredni hemodinamski nadzor PiCCO može predvidjeti rani razvoj KK-AOB u djece.
5. Sniženi CI/PCCI i sniženi indeks dostave kisika ( $DO_2I$ ) mogu predvidjeti razvoj akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškog liječenja, i važni su uzroci njenog nastanka i/ili pogoršanja već postojećeg ozljede.
6. Bolesnici u AOB skupini imaju značajno slabiju srčanu kontraktilnost (GEF), s naglaskom na izraženiju disfunkciju lijeve klijetke (CPI), niži priljev volumena krvi u srce (GEDVI) te veće srčano zaopterećenje (SVRI) u odnosu na skupinu bez AOB.
7. Bolesnici s AOB imaju značajno sniženi  $DO_2I$  i  $ScvO_2$ , te podjednak  $VO_2I$  u odnosu na skupinu bez AOB, zbog činjenice da se u uvjetima smanjene dostave potrebe za kisikom nastoje osigurati na račun značajno većeg stupnja izdvajanja kisika iz krvi (OER).

8. Postojanje značajne korelacije između CI i DO<sub>2</sub>I pokazuje da je CI jedna od najvažnijih sastavnih varijabli DO<sub>2</sub>I kod djece nakon kardiokirurškoga liječenja.
  
9. Postojanje značajnih korelacija između DO<sub>2</sub>I, VO<sub>2</sub>I i OER pokazuje da potrošnja kisika kod djece nakon kardiokirurškoga liječenja pretežito ovisi o njegovoj dostavi, ali donekle i o mogućnosti povećanog stupnja njegovog izdvajanja iz krvi.
  
10. Serumski kreatinin i diureza su nepouzdana pokazatelji akutne ozljede bubrega u bolesnika nakon kardiokirurškoga liječenja.
  
11. Mjerenje ranih biokemijski biljega u plazmi (CysC i NGAL) i urinu (NGAL i KIM-1), pojedinačno i u kombinaciji, može predvidjeti razvoj akutne ozljede bubrega u djece nakon kardiokirurškog liječenja.
  
12. Najbolji pojedinačni prediktori KK-AOB u djece u našoj studiji su CysC u plazmi i NGAL u urinu.
  
13. Zajedničko određivanje CysC u plazmi i NGAL u urinu može unaprijediti rano otkrivanje KK-AOB u djece u odnosu na pojedinačne rane biokemijske biljege.
  
14. Zajedničko mjerenje CI i DO<sub>2</sub>I te CysC u plazmi predstavlja idealnu kombinaciju kada je u pitanju predviđanje razvoja KK-AOB u djece.



## 8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Akutna ozljeda bubrega nakon kardiokirurškoga liječenja (KK-AOB) je česta i vrlo ozbiljna komplikacija u djece. Definicija akutne ozljede bubrega podrazumijeva odgovarajuće kriterije, koji se temelje na akutnom porastu serumskog kreatinina (SKr) i/ili smanjenju diureze. Jedan od najčešće korištenih kriterija u djece je pRIFLE kriterij. Poznato je da je SKr kasni i nepouzdan biljeg za KK-AOB. Otkrića novih biokemijskih biljega, kao što su NGAL, KIM-1 i CysC, omogućavaju raniju dijagnozu akutne ozljede bubrega nego pomoću SKr. Međutim, dosadašnja klinička istraživanja o vrjednovanju navedenih ranih biokemijskih biljega (RBB) u dijagnozi KK-AOB u djece su pokazala oprečne rezultate.

Patogeneza KK-AOB je vrlo kompleksna i nepotpuno razumljiva. U literaturi se često navodi da je sniženi srčani indeks (CI) jedan od vrlo važnih čimbenika rizika u razvoju KK-AOB. Međutim, u djece još uvijek ne postoje jasno definirani kriteriji za sniženi CI nakon kardiokirurškoga liječenja, kao ni granične vrijednosti pri kojima sniženi CI predstavlja čimbenik rizika za razvoj KK-AOB.

Sustav za napredni hemodinamski nadzor PiCCO omogućava mjerenje CI te njegovih najvažnijih hemodinamskih varijabli: predopterećenja, kontraktilnosti i zaopterećenja. Zahvaljujući kontinuiranoj venskoj oksimetriji moguće je mjerenje indeksa dostave i potrošnje kisika ( $DO_2I$  i  $VO_2I$ ).

Prema dostupnoj literaturi za sada nema objavljenih relevantnih istraživanja o uporabi PiCCO sustava u predviđanju razvoja te procjeni uzroka nastanka KK-AOB u djece. Isto tako, nije poznato kakva je uloga CI i  $DO_2I$  te pojedinih hemodinamskih i oksigenacijskih parametara, mjerenih pomoću PiCCO sustava, u procjeni razvoja KK-AOB.

U ovoj prospektivnoj znanstvenoj studiji namjeravali smo procijeniti zajednički doprinos ranih biokemijskih biljega te hemodinamskih i oksigenacijskih parametara, mjerenih pomoću PiCCO sustava, u ranom nastanku KK-AOB u djece.

Kako bi provjerili hipoteze i ispunili zadane ciljeve, u ovo istraživanje smo uključili 100 bolesnika s prirođenim srčanim grješkama koji su bili podvrgnuti operativnom liječenju. Primarni ishod je bio razvoj KK-AOB prema pRIFLE kriterijima. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine: u skupinu s AOB i skupinu bez AOB. Kod svih bolesnika mjereni su hemodinamski i oksigenacijski parametri te rani biokemijski biljezi prije početka izvantjelesnog krvotoka (CPB) te 2, 6, 12 i 24 sata nakon CPB. Vrijednosti prije CPB su poslužile kao početne, tj. bazalne vrijednosti.

Ispitanici u AOB skupini su imali značajno niže vrijednosti CI u svim vremenskim točkama mjerenja. Srčani indeks je uz odgovarajuće granične vrijednosti izvrstan prediktor razvoja KK-AOB, a najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti zabilježen je u prvih 12 sati. Bolesnici u AOB skupini su imali značajno snižene vrijednosti globalne izbačajne frakcije (GEF), indeksa srčane snage (CPI), globalnog volumena krvi na kraju dijastole (GEDVI) i sistemskog vaskularnog otpora (SVRI). Svaka od ovih sastavnih varijabli CI, uz odgovarajuće granične vrijednosti, može predvidjeti razvoj KK-AOB,

U skupini s AOB zabilježene su značajno niže vrijednosti DO<sub>2</sub>I i zasićenosti centralne venske krvi kisikom (ScvO<sub>2</sub>), značajno viši stupanj ekstrakcije kisika (OER) te podjednak VO<sub>2</sub>I u odnosu na skupinu bez AOB. Svi ovi oksigenacijski parametri, osim VO<sub>2</sub>I, mogu, uz definirane granične vrijednosti predvidjeti razvoj KK-AOB. Najbolji prediktor u prvih 12 sati nakon CPB je DO<sub>2</sub>I.

Postojanje značajne korelacije između CI i DO<sub>2</sub>I upućuje da je CI jedna od najvažnijih sastavnica DO<sub>2</sub>I kod kardiokirurških bolesnika. Postojanje značajne korelacije između DO<sub>2</sub>I, VO<sub>2</sub>I i OER, upućuje na to da potrošnja kisika kod kardiokirurških bolesnika ovisi prvenstveno o njegovoj dostavi.

U ovoj studiji smo potvrdili da je SKr kasni i nepouzdan biljeg, pogotovu za dijagnozu težih oblika KK-AOB, i da je diureza u potpunosti nepouzdan kriterij. S druge strane, mjerenje ranih biokemijskih biljega (CysC u plazmi, NGAL u urinu i plazmi, te KIM-1 u urinu), pojedinačno i u kombinaciji, može predvidjeti razvoj KK-AOB već u prvim satima nakon CPB. Najbolji pojedinačni prediktori KK-AOB su CysC u plazmi te NGAL u urinu, a najbolja kombinacija RBB je (+CysCpl i/ili +NGALu), koja popravljaju pojedinačna predviđačka obilježja CysC u plazmi i NGAL u urinu.

Rezultati ove studije su pokazali postojanje značajne negativne korelacije između vrijednosti CI i DO<sub>2</sub>I s vrijednostima RBB. Dinamika najnižih vrijednosti CI i DO<sub>2</sub>I se preklapa s dinamikom najviših vrijednosti ranih biokemijskih biljega u bolesnika s AOB. Vrijednosti CI i DO<sub>2</sub>I najbolje su korelirale s vrijednostima CysC u plazmi i NGAL u urinu. Na taj način smo potvrdili da sniženi CI i DO<sub>2</sub>I predstavljaju jedan od vrlo važnih uzročnika nastanka KK-AOB, koju je moguće pravovremeno dijagnosticirati uz pomoć ranih biokemijskih biljega.

I konačno, u ovoj studiji smo pokazali da je kombinacija (+CI i +DO<sub>2</sub>I i +CysCpl) najbolji prediktor razvoja KK-AOB, jer poboljšava dijagnostičke odlike pojedinih biljege iz te kombinacije. To potvrđuje našu pretpostavku da istovremeno mjerenje CI i DO<sub>2</sub>I pomoću naprednog hemodinamskog sustava PiCCO te ranih biokemijskih biljega (u ovom slučaju CysC u plazmi) može unaprijediti otkrivanje ranog razvoja KK-AOB u djece.

## **9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV NA ENGLLESKOM JEZIKU**

### **Early biomarkers and advanced hemodynamic monitoring in assessment of acute kidney injury causes in children after cardiac surgery**

Slobodan Galić, Zagreb 2019.

Cardiac surgery associated acute kidney injury (CSA-AKI) is a common and serious complication in children. It is defined by appropriate criteria based on acute serum creatinine (SCr) rise and/or diuresis reduction. One of the most frequently used criteria in children is the pRIFLE criterion. It is known that SCr is a late and unreliable marker for CSA-AKI. The discovery of new biomarkers, such as NGAL, KIM-1 and CysC, allow an earlier diagnosis of acute kidney injury than SCr. However, previous clinical studies on the evaluation of these early biomarkers in the diagnosis of CSA-AKI in children have shown contradictory results.

The pathogenesis CSA-AKI is very complex and undefined. In the literature it is often stated that the reduced cardiac index (CI) is one of the most important risk factors for CSA-AKI development. However, in children, the criteria for reduced CI after cardiac surgery are still undefined, and so are the limit values at which reduced CI represents a risk factor for the development CSA-AKI.

The advanced hemodynamic monitoring system PiCCO allows measurement of CI as well as its most important hemodynamic variables: preload, contractility and afterload. Owing to continuous venous oximetry, it is possible to measure the oxygen delivery and oxygen consumption index ( $DO_2I$  and  $VO_2I$ ).

According to available literature no relevant research has yet been published on the use of the PiCCO system for predicting the development and estimating the cause of CSA-AKI development in children. Likewise, the role of CI,  $DO_2I$  and the individual hemodynamic and oxygenation parameters measured by the PiCCO system in the CSA-AKI development estimation are currently unknown.

The aim of this prospective study is to estimate the joint contribution of early biomarkers, hemodynamic and oxygenation parameters measured by the PiCCO system in the early emergence of CSA-AKI in children.

In order to verify the hypothesis and achieve the aim of the study, we have included 100 patients with heart failure that had undergone cardiac surgery. The primary outcome was the development of CSA-AKI according to pRIFLE criteria. Patients were divided into two groups: the AKI and the non-AKI groups. In all patients hemodynamic and oxygenation parameters and early biomarkers prior to the onset of CPB and 2, 6, 12 and 24 hours after CPB were measured. The values before the CPB were used as baseline values.

Patients in the AKI group had significantly lower CI values at all time points of measurement. The cardiac index with defined *cut-off* values is an excellent predictor of CSA-AKI development, and the best sensitivity and specificity ratio was recorded in the first 12 hours.

Also patients in the AKI group had significantly decreased globale ejection fraction (GEF), cardiac power index (CPI), global enddiastolic volume index (GEDVI) and systemic vascular resistance index (SVRI). Each of these constituent variables of CI, with defined *cut-off* values, can predict the development of CSA-AKI.

Significantly lower values of DO<sub>2</sub>I and saturation of central venous blood oxygen (ScvO<sub>2</sub>) were observed in the AKI group along with significantly higher oxygen extraction rate (OER) and equal VO<sub>2</sub>I compared with the non-AKI group. All these oxygenation parameters, except for VO<sub>2</sub>I, may, with defined *cut-off* values, predict the development of CSA-AKI. The best predictor within the first 12 hours after CPB is DO<sub>2</sub>I.

The observance of significant correlations between CI and DO<sub>2</sub>I suggests that CI is one of the most important components of DO<sub>2</sub>I in cardiac surgery patients. The observation of significant correlation between DO<sub>2</sub>I, VO<sub>2</sub>I and OER suggests that oxygen consumption in cardiac surgery patients depends primarily on its delivery.

In this study we have confirmed that SCr is a late and unreliable marker, especially for the diagnosis of severe forms of CSA-AKI, and that diuresis is a completely unreliable criterion. On the other hand, measurement of early biomarkers (plasma CysC, urine and plasma NGAL, and urine KIM-1), individually and in combination, can predict the development of CSA-AKI already in the first hours after CPB. The best individual predictors of CSA-AKI are plasma CysC and urine NGAL, and the best combination of biomarkers is (+CysCpl and/or +NGALu), which improves the individual predictive characteristics of plasma CysC and urine NGAL.

The results of this study have shown a significant negative correlation between the values of CI and DO<sub>2</sub>I with early biomarkers values. The lowest CI and DO<sub>2</sub>I dynamics overlap with the dynamics of the highest values of early biomarkers in AKI patients. The CI and DO<sub>2</sub>I values were best correlated with plasma CysC and urine NGAL values. Thus, we have confirmed that the reduced CI and DO<sub>2</sub>I in combination represent one of the most important causes of CSA-AKI, which can be diagnosed in time with the help of early biomarkers.

Finally, in this study we have shown that the combination (+CI and +DO<sub>2</sub>I and +CysCpl) is the best predictor of CSA-AKI development, because it improves the diagnostic characteristics of individual markers within that combination. This confirms our assumption that simultaneous measurement of CI and DO<sub>2</sub>I by an advanced hemodynamic monitoring system PiCCO and early biomarkers (in this case CysC in plasma) can improve the detection of early development of CSA-AKI in children.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Singh SP. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery *Ann Card Anaesth*. 2016 19(2):306–13.
2. Jefferies JL, Prasad Devarajan P. Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Prog Pediatr Cardiol* 2016; 41:9–16.
3. Yuan S-M. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatrics and Neonatology* (2018) ,<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.03.00>.
4. Tóth R, Breuer T, Cserép Z, Lex D, Fazekas L, Sági E, i sur. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1984–90.
5. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, i sur. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011;39:1493–99.
6. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38:933–39.
7. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, Baycroft A, Fraser CD, Nelson D, i sur. Congenital heart surgery in infants: Effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:368–74.
8. Sethi SK, Kumar M, Sharma R, Bazaz S, Kher V. Acute kidney injury in children after cardiopulmonary bypass: Risk factors and outcome. *Indian Pediatr* 2015;52:223–26.
9. Piggott KD, Soni M, Decampoli WM, Ramirez JA, Holbein D, Fakioglu H, i sur. Acute kidney injury and fluid overload in neonates following surgery for congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015;6:401–6.
10. Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, Krawczeski CD, Li S, Thiessen-Philbrook HR, i sur. Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery. *JAMA Pediatr* 2015;169:583–91.
11. Pederson K. Acute kidney injury in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22:426–33.
12. Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD, i sur. Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:1589–95.
13. dos Santos EI, Halal MG, Carvalho PR. Acute kidney injury according to pediatric RIFLE criteria is associated with negative outcomes after heart surgery in children. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1307–14.

14. Watkins SC, Williamson K, Davidson M, Donahue BS. Long-term mortality associated with acute kidney injury in children following congenital cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2014;24:919–26.
15. Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CMT, i sur. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2013;162:120–27.
16. Toth R, Breuer T, Cserep Z, i sur. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1984–91.
17. Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, Alcaraz Romero AJ, Romero Otero A, i sur. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1265–72.
18. Giuffre RM, Tam KH, Williams WW, i sur. Acute renal failure complicating pediatric cardiac surgery: a comparison of survivors and nonsurvivors following acute peritoneal dialysis. *Pediatr Cardiol* 1992;13:208–13.
19. Werner HA, Wensley DF, Lirenman DS, i sur. Peritoneal dialysis in children after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:64–68.
20. Dittrich S, Dähnert I, Vogel M, i sur. Peritoneal dialysis after infant open heart surgery: observations in 27 patients. *Ann Thorac Surg* 1999;68:160–63.
21. Boigner H, Brannath W, Hermon M, i sur. Predictors of mortality at initiation of peritoneal dialysis in children after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:61–65.
22. Skippen PW, Krahn GE. Acute renal failure in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Resusc* 2005;7:286–91.
23. Kist-van Holthe tot Echten JE, Goedvolk CA, Doornaar MB, i sur. Acute renal insufficiency and renal replacement therapy after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Cardiol* 2001; 22:321–26.
24. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and ADQI workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204–12.
25. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1–138.
27. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1301–11.

28. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman Ti sur. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 1552–57.
29. Seitz S, Rauh M, Gloeckler M, Cesnjevar R, Dittrich S, Koch AM. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13744.
30. Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, Li H, Han L. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatr Cardiol* 2013;34:880–86.
31. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, i sur. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2301–09.
32. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, i sur. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007;11:R127.
33. Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y i sur. Neutrophil gelatinaseassociated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr* 2011;158:1009–15.
34. Cruz DN, Ronco C, Katz N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for detecting cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1101–06.
35. Lim AI, Tang SC, Lai KN i sur. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol* 2013; 228: 917–24.
36. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, Ni Z, Mou S. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PloS ONE* 9(1): 84131.
37. Picca S, Principato F, Mazzera E, i sur. Risks of acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery in children: A retrospective 10-year case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:630–36.
38. Wessel DL. Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. *Crit Care Med* 2001; 29(10 Suppl): 220-30.
39. Raimundo M, Crichton S, Syed Y, Martin JR, Beale R, Treacher D, Ostermann M. Low Systemic Oxygen Delivery and BP and Risk of Progression of Early AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10: 1340–49.
40. Jones B, Hayden M, Fraser JF, Janes E. Low cardiac output syndrome in children. *Curr Anes Crit Care* 2005;16(6):347-58.
41. Basile DP, Anderson MD, and Sutton TA Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol* 2012;2(2):1303–53.



42. Axelrod DM, Sutherland SM. Acute kidney injury in the pediatric cardiac patient. *Pediatr Anesth* 2014; 24:899–901.
43. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1503–20.
44. Owens GE, King K, Gurney JG, Charpie JR. Low renal oximetry correlates with acute kidney injury after infant cardiac surgery. *Pediatr Cardiol* 2011;32:183–88.
45. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR, Ghielli M, Verpooten GA, Eyskens EJ i sur. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1562–74.
46. Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in Acute Kidney Injury. *Nephron Exp Nephro* 2008;109:102–07.
47. Li L, Huang L, Sung S-sJ, Lobo PI, Brown MG, Gregg RK, Engelhard VH, Okusa MD. NKT Cell Activation Mediates Neutrophil IFN- $\gamma$  Production and Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Immunol* 2007; 178:5899–911.
48. Nath K, Norby S. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med* 2000; 109:665–78.
49. Epting CL, McBride ME, Wald E, Costello JM. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol* 2016;14;14-23.
50. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, i sur. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. a comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92(8): 2226-35.
51. Stocker CF, Shekerdemian LS, Norgaard MA, i sur. Mechanisms of a reduced cardiac output and the effects of milrinone and levosimendan in a model of infant cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2007;35(1):252-59.
52. Bautista-Hernandez V, Karamanlidis G, McCully JD, del Nido PJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Low Cardiac Output Syndrome after Pediatric Cardiac Surgery. *Cur Vascul Pharmacol* 2016;14:5-13.
53. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA. Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation* 1983;67(3):593–602.
54. Tibby SM, Murdoch IA. Monitoring cardiac function in intensive care. *Arch Dis Child* 2003;88:46-52.
55. Kim J, Dreyer J, Chang A. Arterial pulse wave analysis: an accurate means of determining cardiac output in children. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:532-35.
56. Lemson J, de Boode WP, Hopman JCW, i sur. Validation of transpulmonary thermodilution cardiac output measurement in a pediatric animal model. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:313-19.

57. Fakler U, Pauli Ch, Balling G, Lorenz HP, Eicken A, Hennig M, Hess J. Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(1):224–28.
58. Damen J, Wever JE: The use of balloon-tipped pulmonary artery catheters in children undergoing cardiac surgery. *Intensive Care Med* 1987;13:266–72.
59. Lemson J, Nusmeier A, van der Hoeven JG, Lehman R, Cecchetti C The pulmonary artery catheter in the pediatric intensive care unit: Not the way to go. *Pediatr Crit Care* 2012;13:250–51.
60. Burkhardt BE, Rücker G, Stiller B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 25;(3):CD009515. doi: 10.1002/14651858.CD009515.pub2.
61. McLuckie A, Murdoch IA, Marsh M, Andersen D. A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 1996;85:336–38.
62. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, i sur. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med* 1997;23:987–91.
63. Sakka SG, Reinhart K, Meier–Hellmann A. A comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:843–46.
64. Pauli C, Fakler U, Genz T, et al: Cardiac output determination in children: Equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. *Intensive Care Med* 2002;28: 947–52.
65. Tibby S. Transpulmonary thermodilution: finally, a gold standard for pediatric cardiac output measurement. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(3):341–42.
66. Lemson J, Nusmeier A, van der Hoeven JG. Advanced hemodynamic monitoring in critically ill children. *Pediatrics* 2011;128:560–71.
67. Wesseling KH, deWit B, Weber JP, Smith NT. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys* 1983;5:16–52.
68. Gödje O, Hoke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, i sur. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 2002;30:52–58.
69. Assadi F, Sharbaf FG. Introduction: Acute Kidney Injury and Continuous Renal Replacement Therapy. In: Assadi F, Sharbaf F, ed. *Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy; Principles and Practice.*, Springer, International Publishing Switzerland, 2016:1–34.
70. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:253–63.

71. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, Ling XB. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1661–69.
72. Fortenberry JD, Paden ML, Goldstein SL. Acute kidney injury in children: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:669–88.
73. Bresolin N, Silva C, Hallal A, Toporovski J, Fernandes V, Goes J, Carvalho FL. Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2009;24:537–44.
74. Fernandez C, Lopez-Herce J, Flores JC, Galaviz D, Ruperez M, Brandstrup KB, Bustinza A. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1473–77.
75. Plotz FB, Bouma AB, van Wijk JA, Kneyber MC, Bokenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2008;34:1713–17.
76. Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, Garcia-De Jesus R, Suarez-Rivera M. Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage renal disease score identifies acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:189–95.
77. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, i sur. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care* 15:R146.
78. Antonelli M, Bonten M, Chastre J, Citerio G, Conti G, Curtis JR, i sur. Year in review in Intensive Care Medicine 2011: III. ARDS and ECMO, weaning, mechanical ventilation, noninvasive ventilation, pediatrics and miscellanea. *Intensive Care Med* 2012;38:542–56.
79. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, i sur. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med* 2014;40:1481–88.
80. Cole L, Bellomo R, Silvester W, i sur. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a ‘closed’ ICU system. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:191–96.
81. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM i sur. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26:915–21.
82. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ i sur. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005;9:700–09.
83. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R i sur. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813–18.
84. Kellum JA, Levin N, Bouman C i sur. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509–14.

85. Obermüller N, Geiger H, Weipert C, Urbschat A. Current developments in early diagnosis of acute kidney injury. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1–7.
86. Kavaz A, Özçakar Z B, Kendirli T, Öztürk BB, Ekim M, Yalçınkaya F. Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *Act Pædiatr* 2012; 101:126–29.
87. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Wasburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028–35.
88. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571–90.
89. Devarajan P. Pediatric Acute Kidney Injury: Different From Acute Renal Failure But How And Why. *Curr Pediatr Rep* 2013;1(1): 34–40.
90. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhlagh D. An assessment of acute kidney injury with modified RIFLE criteria in pediatric patients with severe burns. *Intensive Care Med* 2009;35:2125–2129
91. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, i sur. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1453–61.
92. Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, i sur. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: A retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:144–50.
93. Slater MB, Anand V, Uleryk EM, i sur. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity. *Kidney International* 2012;81:791–98.
94. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P i sur. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597–605.
95. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, i sur. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692–702.
96. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonc,alves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, i sur. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison of the RIFLE and the acute kidney injury network classifications. *Crit Care* 2008;12:R110.
97. Zappitelli M, Parikh C, Akcan-Arikan A, Washburn K, Moffett B, Goldstein S. Ascertainment and Epidemiology of Acute Kidney Injury Varies with Definition Interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 948–54.
98. Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2013;28:485–92.

99. Englberger L, Suri RM, Li Z i sur. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011;15:R16.
100. Soni M, Piggott KD, DeCampli W, Ramirez J, Pourmoghadam K, Fakioglu H, Blanco C. Are We Overdiagnosing Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Following Cardiac Surgery? *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2015;6(4):496-501.
101. Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, Alexander SI, Breuer T, Sápi E, i sur. A Comparison of the Systems for the Identification of Postoperative Acute Kidney Injury in Pediatric Cardiac Patients. *Ann Thorac Surg* 2014;97:202–10.
102. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, Goldstein SL. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(4):554-61.
103. Lafrance JP, Levin A: Defining AKI: Closer to getting the math right. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1340–2.
104. Valette X, du Cheyron D: A critical appraisal of the accuracy of the RIFLE and AKIN classifications in defining “acute kidney insufficiency” in critically ill patients. *J Crit Care* 2013;28:116–25.
105. Wang HE, Jain G, Glassock RJ, Warnock DG: Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1447–54.
106. Toda Y, Sugimoto K. AKI after pediatric cardiac surgery for congenital heart diseases-recent developments in diagnostic criteria and early diagnosis by biomarkers. *J Intensive Care* 2017;5:49.
107. Zappitelli M, Bernier P-L, Saczkowski RS, i sur. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 2009;76:885–92.
108. Rigden SP, Barratt TM, Dillon MJ, i sur. Acute renal failure complicating cardiopulmonary bypass surgery. *Arch Dis Child* 1982;57:425–30.
109. Giuffre RM, Tam KH, Williams WW, i sur. Acute renal failure complicating pediatric cardiac surgery: a comparison of survivors and nonsurvivors following acute peritoneal dialysis. *Pediatr Cardiol* 1992;13:208–13.
110. Werner HA, Wensley DF, Lirenman DS, i sur. Peritoneal dialysis in children after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:64–8.
111. Dittrich S, Dähnert I, Vogel M, i sur. Peritoneal dialysis after infant open heart surgery: observations in 27 patients. *Ann Thorac Surg* 1999;68:160–3.
112. Boigner H, Brannath W, Hermon M, i sur. Predictors of mortality at initiation of peritoneal dialysis in children after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:61–5.

113. Kist-van Holthe tot Echten JE, Goedvolk CA, Doornaar MB, i sur. Acute renal insufficiency and renal replacement therapy after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Cardiol* 2001;22:321–6.
114. Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Therrien J, Pilote L, Abrahamowicz M, Marelli AJ. Children and adults with congenital heart disease lost to follow-up: who and when? *Circulation* 2009;120(4):302–9.
115. Williams RG, Pearson GD, Barst RJ, i sur. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on research in adult congenital heart disease. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on research in adult congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):701–7.
116. Cooper DS, Claes D, Goldstein SL, i sur. Follow-Up Renal Assessment of Injury Long-Term After Acute Kidney Injury (FRAIL-AKI). *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(1):21–9.
117. Greenber JH, Michael Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook HR, Krawczeski C, i sur. for the TRIBE-AKI Consortium. Kidney Outcomes 5 Years After Pediatric Cardiac Surgery: The TRIBE-AKI Study. *JAMA Pediatr* 2016; 170(11):1071–8.
118. James MT, Ghali WA, Tonelli M, i sur. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int* 2010;78(8):803–09.
119. Goldstein SL. Renal recovery at different ages. *Nephron Clin Pract* 2014;127:21–4.
120. Lu JC, Coca SG, Patel UD, i sur. Searching for genes that matter in acute kidney injury: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1020-31.
121. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2004;7:180–4.
122. Bansal S. Post-surgical acute kidney injury. *Clin Quer Nephrol* 2012;0101:51-7.
123. de Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, Aloisio T, Van Nooten GJ, Ranucci M. O<sub>2</sub> delivery and CO<sub>2</sub> production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: time for a goal-directed perfusion management? *Critical Care* 2011, 15:R192.
124. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62:1539–49.
125. Mason J, Torhorst J, Welsch J. Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. *Kidney Int* 1984;26:283–93.
126. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62:1539–49.
127. Laubach VE, French BA, Okusa MD. Targeting of adenosine receptors in ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15:103–18.
128. Wilhelm SM, Simonson MS, Robinson AV, Stowe NT, Schulak JA. Endothelin up regulation and localization following renal ischemia and reperfusion. *Kidney Int* 1999;55:1011–18.

129. Lopez-Novoa JM. Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1672–82.
130. Harris RC, Breyer MD. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:1–11.
131. Aki Y, Nishiyama A, Miyatake A, Kimura S, Kohno M, Abe Y. Role of adenosine A1 receptor in angiotensin II- and norepinephrine-induced renal vasoconstriction. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:117–23.
132. Fujii T, Kurata H, Takaoka M, Muraoka T, Fujisawa Y, Shokoji T, i sur. The role of renal sympathetic nervous system in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. *Eur J Pharmacol* 2003;481:241–8.
133. Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, Kolli H, Singh M, Venuto R, Lohr J. 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.
134. Zou AP, Li N, Cowley AW Jr. Production and actions of superoxide in the renal medulla. *Hypertension* 2001;37:547–53.
135. Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E. Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int* 2002;61:855–61.
136. Spargias K, Adreanides E, Demerouti E, Gkouziouta A, Manginas A, Pavlides G, i sur. Iloprost Prevents Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention. *Circulation* 2009;120:1793–9.
137. Weinberg JM. The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int.* 1991; 39:476–500.
138. Cruthirds DL, Novak L, Akhi KM, Sanders PW, Thompson JA, MacMillan-Crow LA. Mitochondrial targets of oxidative stress during renal ischemia/reperfusion. *Arch Biochem Biophys* 2003; 412:27–33.
139. Bayir H, Kagan V. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis -there is nothing more practical than a good theory. *Crit Care* 2008;12:206.
140. Stromski ME, Cooper K, Thulin G, Gaudio KM, Siegel NJ, Shulman RG. Chemical and functional correlates of postischemic renal ATP levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83:6142–5.
141. Sutton TA. Alteration of microvascular permeability in acute kidney injury. *Microvasc Res* 2009;77:4–7.
142. Molitoris BA. Ischemia-induced loss of epithelial polarity: potential role of the actin cytoskeleton. *Am J Physiol Renal Physiol* 1991;260:769–78.
143. Molitoris BA. Putting the actin cytoskeleton into perspective: pathophysiology of ischemic alterations. *Am J Physiol* 1997;272:430–3.

144. Tsukamoto T, Nigam SK. Tight Junction Proteins Form Large Complexes and Associate with the Cytoskeleton in an ATP Depletion Model for Reversible Junction Assembly. *J. Biol. Chem* 1997; 272:16133–9.
145. Lee DBN, Huang E, Ward HJ. Tight junction biology and kidney dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:20–34.
146. Molitoris BA, Geerdes A, McIntosh JR. Dissociation and redistribution of Na<sup>+</sup>,K<sup>(+)</sup>-ATPase from its surface membrane actin cytoskeletal complex during cellular ATP depletion *J Clin Invest* 1991;88:462–9.
147. Mandel L, Doctor R, Bacallao R. ATP depletion: a novel method to study junctional properties in epithelial tissues. II. Internalization of Na<sup>+</sup>,K<sup>(+)</sup>-ATPase and Ecadherin. *J Cell Sci* 1994;107:3315–24.
148. Zuk A, Bonventre JV, Brown D, Matlin KS. Polarity, integrin, and extracellular matrix dynamics in the postischemic rat kidney. *Am J Physiol* 1998;275:711–31.
149. Hamerski DA, Santoro SA. Integrins and the kidney: biology and pathobiology *Curr Opin Nephrol Hyperten* 1999;8:9–14.
150. Kwon O, Phillips CL, Molitoris BA. Ischemia induces alterations in actin filaments in renal vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:1012–19.
151. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62:1539–49.
152. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR, Ghielli M, Verpooten GA, Eyskens EJ, i sur. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1562–74.
153. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: An inflammatory disease? *Kidney Int* 2004;66:480–5.
154. Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in Acute Kidney Injury. *Nephron Exp Nephro* 2008;109:102–7.
155. Abu-Omar Y. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion* 2006;21(4):209-13.
156. Hammon J Wi. Extracorporeal Circulation: The Response of Humoral and Cellular Elements of Blood to Extracorporeal Circulation. In: Cohn LH. ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2008:370-89.
157. Nony PA, Schnellmann RG. Mechanisms of Renal Cell Repair and Regeneration after Acute Renal Failure. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:905–12.
158. Devarajan P, Mishra J, Supavekin S, Patterson LT, Steven Potter S. Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Mol Genet and Metab* 2003;80:365–76.
159. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58-66.



160. Chou YH, Huang TM, Chu TS. Novel insights into acute kidney injury-chronic kidney disease continuum and the role of renin-angiotensin system. *J Formos Med Assoc* 2017;116:652-9.
161. Stocker CF. Recent developments in the perioperative management of the paediatric cardiac patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(4):375–81.
162. Fernandez EG, Green TP, Sweeney M. Low inferior vena caval catheters for hemodynamic and pulmonary function monitoring in pediatric critical care patients. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(1):14–8.
163. Bauer P, Reinhart K, Bauer M. Significance of venous oximetry in the critically ill. *Med Intensiva* 2008;32(3):134–42.
164. Pérez AC, Eulmesekian PG, Minces PG, Schnitzler EJ. Adequate agreement between venous oxygen saturation in right atrium and pulmonary artery in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(1):76–9.
165. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:204–11.
166. Gutierrez JA ,Theodorou AA. Oxygen delivery and oxygen consumption in pediatric critical care. In: Lucking SE, Maffei FA, Tamburo RF, Thomas NJ, ed. *Pediatric Critical Care Study Guide; Text and Reviews*. Springer, London; 2012: 19-38.
167. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31(1):291-308.
168. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA. Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation* 1983;67(3):593–602.
169. Kim J, Dreyer J, Chang A. Arterial pulse wave analysis: an accurate means of determining cardiac output in children. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:532-5.
170. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(1):38–51.
171. Bohn D. Objective assessment of cardiac output in infants after cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2011;14(1):19–23.
172. Li J. Systemic oxygen transport derived by using continuous measured oxygen consumption after the Norwood procedure—an interim review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15 93–101.
173. Gergely M, Ablonczy L, Kramer S, Székely EA, Sági E, j. Gál J, i sur. Assessment of global tissue perfusion and oxygenation in neonates and infants after open-heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:426–31.
174. Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik TJ. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(1):73–80.

175. Shore S, Nelson DP, Pearl JM, Manning PB, Wong H, Shanley TP, i sur. Usefulness of corticosteroid therapy in decreasing epinephrine requirements in critically ill infants with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2001;88(5):591–4.
176. Ma M, Gauvreau K, Allan CK, Mayer JE Jr, Jenkins KJ. Causes of death after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1438-45.
177. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Snages in central venous saturation after major surgery, and association with outcomes. *Crit Care* 2005;9:694-9.
178. Ulate KP, Yanay O, Jeffries H, Baden H, Di Gennaro JL, Zimmerman J. An elevated low cardiac output syndrome score is associated with morbidity in infants after congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:26-33.
179. Vogt W1, Lær S Treatment for paediatric low cardiac output syndrome: results from the European EuLoCOS-Paed survey. *Arch Dis Child* 2011;96:1180-6.
180. Raimundo M, Crichton S, Syed Y, Martin JR, Beale R, Treacher D, Ostermann M. Low Systemic Oxygen Delivery and BP and Risk of Progression of Early AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1340-9.
181. Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury *Crit Care* 2013, 17:221.
182. Duke T, Butt W, South M, Karl TR. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(6):1042-52.
183. Bailey JM, Hoffman TM, Wessel DL, Nelson DP, Atz AM, Chang AC, i sur. A population pharmacokinetic analysis of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2004;31:43–59.
184. Chandler HK, Kirsch R. Management of the Low Cardiac Output Syndrome Following Surgery for Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rev* 2016;12:107-11.
185. López-Herce J, Bustinza A, Sancho L, Mencía S, Carrillo A, Moral R, Bellón JM. Cardiac output and blood volume parameters using femoral arterial thermodilution. *Pediatr Int* 2009;51:59-65.
186. Knirsch W, Kretschmar O, Tomaske M, Stutz K, Nagdyman N, Balmer C, i sur. Cardiac output measurement in children: comparison of the Ultrasound Cardiac Output Monitor with thermodilution cardiac output measurement. *Intensive Care Med.* 2008;34:1060-4.
187. Schiffmann H, Erdlenbruch B, Singer D, i sur. Assessment of cardiac output, intravascular volume status, and extravascular lung water by transpulmonary indicator dilution in critically ill neonates and infants. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:592–7.
188. Cecchetti C, Stoppa F, Vanacore N, et al: Monitoring of intrathoracic volemia and cardiac output in critically ill children. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69:907–18.
189. Nusmeier A, Cecchetti C, Blohm M i sur. Near-normal values of extravascular lung water in children. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:28–33.

190. Grindheim G, Eidet J, Bensten J. Transpulmonary thermodilution (PiCCO) measurements in children without cardiopulmonary dysfunction: large interindividual variation and conflicting reference values. *Pediatr Anesth* 2016;26:418-24.
191. Parr GV, Blackstone EH, Kirklin JW. Cardiac performance and mortality early after intracardiac surgery in infants and young children. *Circulation* 1975;51:867-74.
192. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, i sur. Current Use of Biomarkers in Acute Kidney Injury: Report and Summary of Recommendations from the 10<sup>th</sup> Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Kidney Int* 2014;85(3):513–21.
193. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–38.
194. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2151–7.
195. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2231–8.
196. Beger RD, Holland RD, Sun J, i sur. Metabonomics of acute kidney injury in children after cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2008;23:977–84.
197. Weiss RH, Kim K. Metabolomics in the study of kidney diseases. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:22–33.
198. Devarajan P. Genomic and proteomic characterization of acute kidney injury. *Nephron* 2015;131:85–91.
199. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, i sur. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol* 2013; 182:13–29.
200. Koyner JL, Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1034–42.
201. Brzin J, Popovic T, Turk V i sur. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118:103–9.
202. Kaseda R, Iino N, Hosojima M i sur. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357: 1130–4.
203. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E i sur. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:254–73.
204. Nejat M, Hill JV, Pickering JW i sur. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(Suppl. 3):96–103.
205. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40:153–61.

206. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–9.
207. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221–6.
208. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383–91.
209. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int* 2012;82:445–53.
210. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al.; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1748-57.
211. Ghonemy TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:582-8.
212. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58(3):356–65.
213. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology* 2017;18:120.
214. Peco-Antic A, Ivanisevic I, Vulicevic I, et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Clin Biochem* 2013;46:1244–51.
215. Hassinger AB, Backer CL, Lane JC, Haymond S, Wang D, Wald EL. Predictive power of serum cystatin C to detect acute kidney injury and pediatric-modified RIFLE class in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:435-40.
216. Herbert C, Patel M, Nugent A, et al. Serum cystatin C as an early marker of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive acute kidney injury resulting from cardiopulmonary bypass in infants with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2015;10:180–8.
217. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425–32
218. Devarajan P, Mishra J, Supavekin S, Patterson LT, Potter SS. Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Mol Genet Metab* 2003;80:365–76.
219. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel urinary biomarker for ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;4:2534–43.

220. Mishra J, Mori K, Ma Q, i sur. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a novel urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004;24:307–15.
221. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J: Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407-13.
222. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;51:335–51.
223. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;49:746-55.
224. Filho LT, Grande AJ, Colonetti T, Della ÉSP, da Rosa MI. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury diagnosis in children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1979-88.
225. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240: 1285–93.
226. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, i sur. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231–8.
227. Bennett M, Dent CL, Ma Q, i sur. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665–73.
228. Fadel FI, Abdel Rahman AMO, Mohamed MF, i sur. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Arch Med Sci* 2012;8:250–5.
229. Wang Z, Ma S, Zappitelli M, Parikh C, Wang CY, Devarajan P. Penalized count data regression with application to hospital stay after pediatric cardiac surgery. *Stat Methods Med Res* 2016; 256: 2685–703.
230. Cantinotti M, Storti S, Lorenzoni V, i sur. The combined use of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and brain natriuretic peptide improves risk stratification in pediatric cardiac surgery. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2009–17.
231. Alcaraz AJ, Gil-Ruiz A, Castillo A, i sur. Postoperative neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:121–30.
232. Hazle MA, Gajarski RJ, Aiyagari R, i sur. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:861–7.
233. Bojan M, Vicca S, Lopez-Lopez V, i sur. Predictive performance of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for dialysis requirement and death following cardiac surgery in neonates and infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:285–94.

234. Koch AM, Dittrich S, Cesnjevar R, Ruffer A, Breuer C, Glöckler M Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured in consecutive patients after congenital heart surgery using *point-of-care* technology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:133-6.
235. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, i sur. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1737-47.
236. Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD, i sur. Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2753-62.
237. Wang Z, Ma S, Wang CY, Zappitelli M, Devarajan P, Parikh C. EM for regularized zero-inflated regression models with applications to postoperative morbidity after cardiac surgery in children. *Stat Med* 2014;33:5192-208.
238. Ichimura T, Bonventre JC, Bailly V, i sur. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273:4135-42.
239. Ichimura T, Hung CC, Yang SA i sur. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:552-63.
240. Yang L, Brooks CR, Xiao S, i sur. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest* 2015;125:1620-36.
241. Bailly V, Zhang Z, Meier Wi sur. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002;277:39739-48.
242. Han WK, Bailly V, Abichandani R i sur. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62:237-44.
243. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:463-93.
244. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res* 2012;159:277-89.
245. Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011;10: 260-71.
246. Lim AI, Tang SC, Lai KN i sur. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol* 2013;228:917-24.
247. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F i sur. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol* 2010; 28:455-62.
248. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, Ni Z, Mou S. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PloS ONE* 2014;9(1): e84131.

249. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR i sur. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2154–65.
250. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, i sur. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009;14:423–431.
251. Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, i sur. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers* 2010;15:332–339.
252. Arthur JM, Hill EG, Alge JL i sur. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2014;85:431–8.
253. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, i sur. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008;73: 863–9.
254. Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child.* 1999;80(2):163–6.
255. Egan J, Festa M, Cole A, Nunn GR, Gillis J, Winlaw DS. Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2005;31:568-73.
256. Nusmeier A, van der Hoeven JG, Lemson J. Cardiac output monitoring in pediatric patients. *Expert Rev Med Devices* 2010;7:503-17.
257. Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, i sur. Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anesth* 2002;14:296-301.
258. Mahajan A, Shabanie A, Turner J, Sopher MJ, Marijic J. Pulse contour analysis for cardiac output monitoring in cardiac surgery for congenital heart disease. *Anesth Analg* 2003;97:1283-8.
259. Cherqaoui I, Raux O, Dehour L, Rochette A, Dadure C, Capdevila X. Transpulmonary thermodilution hemodynamic monitoring for pheochromocytoma surgery in a child with complex congenital heart disease. *Paediatr Anaesth* 2006;16:1277-80.
260. Szekely A, Breuer T, Sapi E, Szekely E, Szatmari A, Toth M, Hauser B, Gal J. Transpulmonary thermodilution in neonates undergoing arterial switch surgery. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 125-30.
261. Keller G, Desebbe O, Henaine R, Lehot JJ. Transpulmonary thermodilution in a pediatric patient with an intracardiac left-to-right shunt. *J Clin Monit Comput* 2011;25: 105-8.
262. Gil Anton J, Lopez-Bayon J, Lopez-Fernandez Y, Morteruel E, Perez-Estevez E, Lopez-Herce J. Cardiac index monitoring by femoral arterial thermodilution after cardiac surgery in children. *J Crit Care* 2014; 29(6):1132.e1-1132.e4.

263. Stewart GN, Researches on the circulation time and on the influence which affect it. IV. The output of the heart. *Physiol* 1897;22:159-183.
264. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, i sur. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 1971;27:392-6.
265. Zierler K: Theoretical basis of indicator dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res* 1962;10:393-407.
266. Proulx F, Lemson J, Choker G, Tibby SM. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:459-66.
267. Lemson J, Backx AP, van Oort AM, et al: Extravascular lung water measurement using transpulmonary thermodilution in children. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:227-33.
268. Michard F, Alaya S, Medkour F: Monitoring right-to-left intracardiac shunt in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004;32:308-9.
269. Lemson J, Eijk RJ, van der Hoeven JG: The "cross-talk phenomenon" in transpulmonary thermodilution is flow dependent. *Intensive Care Med* 2006;32:1092.
270. Giraud R, Siegenthaler N, Park C, et al: Transpulmonary thermodilution curves for detection of shunt. *Intensive Care Med* 2010;36:1083-6.
271. Nusmeier A, de Boode WP, Hopman JC, Schoof PH, van der Hoeven JG, Lemson J. Cardiac output can be measured with the transpulmonary thermodilution method in a paediatric animal model with a left-to-right shunt. *Br J Anaesth* 2011;107:336-43.
272. Sami A, Rochdil N, Hatem K, et al: PiCCO monitoring accuracy in low body temperature. *Am J Emerg Med* 2007; 25:845-6.
273. Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput* 212;26:347-53.
274. Stewart GN: The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. *Am J Physiol* 1921;58:20-44.
275. Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RG: Studies on the circulation. *Am J Physiol* 1932; 99:534-51.
276. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Murdoch IA. Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child* 1997;77:516-8.
277. Hachenberg T, Tenling A, Rothen HU, et al: Thoracic intravascular and extravascular fluid volumes in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993;79:976-84.
278. Newman EV, Merrel M, Genecin A, et al: The dye dilution method for describing the central circulation: An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* 1951;4:735-46.
279. Sakka SG, Ruühl CC, Pfeiffer UJ, et al: Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000;26:180-7.



280. Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: Bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *Am.J.Physiol Lung Cell Mol.Physiol* 2006;291:1118-31.
281. Buhre W, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A. Changes in cardiac output and intrathoracic blood volume: a mathematical coupling of data? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:863–7.
282. McLuckie A, Bihari D. Investigating the relationship between intrathoracic blood volume index and cardiac index. *Intensive Care Med* 2000;26:1376–8.
283. Kozlik-Feldmann R, Konert M, Freund H, et al: Normal values for distribution volumes of less invasive circulation monitoring by double indicator measurement in paediatric intensive care. *Z Cardiol* 1998; 87:762.
284. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, i sur. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3):629–37.
285. Wernovsky G, Giglia TM, Jonas RA, Mone SM, Colan SD, Wessel DL. Course in the intensive care unit after ‘preparatory’ pulmonary artery banding and aortopulmonary shunt placement for transposition of the great arteries with low left ventricular pressure. *Circulation*. 1992;86(5 Suppl):II133–9.
286. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, i sur. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:234–8.
287. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, i sur. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1752–61.
288. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, i sur. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:246–55.
289. Daniel JL, Toth R, Cserep, i sur. A Comparison of the Systems for the Identification of Postoperative Acute Kidney Injury in Pediatric Cardiac Patients. *Ann Thorac Surg* 2014;97:202–10.
290. Székely A, Breuer T, Sápi E, Székely E, Szatmári A, Tóth M, i sur. Transpulmonary thermodilution in neonates undergoing arterial switch surgery. *Pediatr Cardiol* 2011;32:125-30.
291. Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure. *Circulation* 1970; 41:989–1001.
292. Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, et al: Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch Dis Child* 1997; 77:235–8.
293. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988;94:1176-86.

294. Jhanji S, Smith AV, Amaro SL, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care* 2010, 14:R151.
295. Pölönen P, Hippeläinen M, Takala R, Ruokonen E, Takala J. Relationship between intra- and postoperative oxygen transport and prolonged intensive care after cardiac surgery: a prospective study. *Acta Anaesthesiolog Scand* 1997;41:810-17.
296. O'Connor PM. Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:961-7.
297. Owens GE, King K, Gurney JG, Charpie JR. Low renal oximetry correlates with acute kidney injury after infant cardiac surgery. *Pediatr Cardiol* 2011;32:183-8.
298. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Swärd K, Ricksten SE: Acute renal failure is NOT an "acute renal success" – a clinical study on the renal oxygen supply/demand relationship in acute kidney injury. *Crit Care Med* 2010;38:1695-1701.
299. Li P, Qu LP, Qi D, Shen B, Wang YM, Xu JR, i sur. Significance of perioperative goal-directed hemodynamic approach in preventing postoperative complications in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Ann Med* 2017;49:343-51.
300. Filler G, Bökenkamp A, Hoffmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR- indications, and future research. *Clin Biochem* 2005;38:1-8.
301. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383-91.
302. Bjarnadottir M, Grubb A, Olafsson I: Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Inves* 1995;55:617-23.
303. Anderson T, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, et al: Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24:929-41.
304. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM, i sur. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med* 2011;17:216-22.
305. Bennett MR, Nehus E, Haffner C, Ma Q, Devarajan P. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2015;30:677-85.
306. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1505-17.
307. Cavalier E, Bekaert AC, Carlisi A, Legrand D, Krzesinski JM, Delanaye P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determined in urine with the Abbott Architect or in plasma with the Biosite Triage ? The laboratory ' s point of view. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:339-41.

308. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, HaaseFielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012–24.
309. Personen EJ, Suominen PK, Keski-Nisula J, Mattila IP, Rautiainen P, Jahnuakinen T. The effect of methylprednisolone on plasma concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pediatric heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:121-7.
310. Schuh MP, Nehus E, Ma Q, Haffner C, Bennett M, Krawczeski CD, Devarajan P. Long-term stability of urinary biomarkers of acute kidney injury in children. *Am J Kidney Dis* 2016 January;67: 56–61.

## 11. PRILOZI

**Tablica 89.** Razlike u vrijednostima SVI (ml/m<sup>2</sup>) u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max.	Percentile			Mann-Whitney U (P)
						25.	Medijan	75.	
SVI 0 (ml/m <sup>2</sup> ) Bez AOB	75	25,83	9,29	13,00	87,00	21,00	24,00	29,00	0,068
AOB	25	23,24	8,23	13,00	45,00	18,50	22,00	26,50	
SVI 2h (ml/m <sup>2</sup> ) Bez AOB	75	33,73	7,86	17,00	55,00	28,00	33,00	38,00	<0,001
AOB	25	19,36	4,62	11,00	30,00	15,00	20,00	23,00	
SVI 6h (ml/m <sup>2</sup> ) Bez AOB	75	35,23	7,74	19,00	53,00	30,00	35,00	41,00	<0,001
AOB	25	18,76	4,41	10,00	29,00	15,50	18,00	22,00	
SVI 12h (ml/m <sup>2</sup> ) Bez AOB	75	35,05	8,72	15,00	56,00	28,00	34,00	41,00	<0,001
AOB	25	19,72	5,93	11,00	31,00	14,50	19,00	25,50	
SVI 24h (ml/m <sup>2</sup> ) Bez AOB	75	35,63	8,08	16,00	56,00	29,00	35,00	41,00	<0,001
AOB	25	22,52	5,42	12,00	31,00	18,50	22,00	27,00	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; SVI – indeks udarnog volumena; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; SD – standardno odstupanje.

**Tablica 90.** Razlike u vrijednostima MAP (mmHg) u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max	Percentile			Mann-Whitney U (P)
						25.	Medijan	75.	
MAP 0 (mmHg) Bez AOB	74	69,76	12,01	45,00	101,00	60,75	69,00	79,00	0,015
AOB	25	62,76	13,14	43,00	95,00	53,50	63,00	71,50	
MAP 2h (mmHg) Bez AOB	74	75,28	11,49	56,00	103,00	65,00	75,00	81,75	0,077
AOB	25	70,36	8,88	56,00	87,00	63,50	71,00	79,00	
MAP 6h (mmHg) Bez AOB	75	82,36	10,23	56,00	112,00	75,00	83,00	90,00	0,001
AOB	25	73,72	10,20	52,00	91,00	65,50	72,00	82,00	
MAP 12h (mmHg) Bez AOB	75	83,76	10,34	59,00	114,00	76,00	85,00	91,00	0,018
AOB	25	77,68	10,55	59,00	96,00	69,00	78,00	86,00	
MAP 24h (mmHg) Bez AOB	75	84,87	10,85	58,00	116,00	80,00	85,00	91,00	0,013
AOB	24	77,92	10,92	52,00	97,00	69,75	79,00	86,00	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; MAP – srednji arterijski tlak; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; SD – standardno odstupanje.

**Tablica 91.** Razlike u vrijednostima CVP (mmHg) u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji		N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max.	Percentile			Mann-Whitney U (P)
							25.	Medijan	75.	
CVP 0 (mmHg)	Bez AOB	75	8,61	2,66	3,00	16,00	7,00	8,00	10,00	0,304
	AOB	25	9,48	3,20	5,00	17,00	7,50	9,00	11,00	
CVP 2h (mmHg)	Bez AOB	75	11,04	3,66	3,00	23,00	8,00	12,00	13,00	0,005
	AOB	25	13,20	3,04	5,00	19,00	12,00	13,00	15,00	
CVP 6h (mmHg)	Bez AOB	75	8,65	3,27	2,00	18,00	6,00	9,00	11,00	0,001
	AOB	25	11,08	2,78	5,00	17,00	9,50	12,00	13,00	
CVP 12h (mmHg)	Bez AOB	75	7,88	2,76	3,00	16,00	6,00	7,00	10,00	0,000
	AOB	25	10,92	3,33	4,00	17,00	8,00	11,00	13,00	
CVP 24h (mmHg)	Bez AOB	75	8,35	3,25	2,00	15,00	6,00	8,00	10,00	0,002
	AOB	25	10,88	3,52	3,00	17,00	9,00	11,00	13,50	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; CVP – centralni venski tlak; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; SD – standardno odstupanje.

**Tablica 92.** Razlike u vrijednostima SVV (%) u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji		N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max	Percentile			Mann-Whitney U (P)
							25.	Medijan	75.	
SVV 0h (%)	Bez AOB	75	10,05	4,17	4,00	26,00	8,00	9,00	11,00	<0,001
	AOB	25	13,80	5,37	4,00	25,00	10,00	12,00	15,50	
SVV 2h (%)	Bez AOB	75	9,52	3,36	4,00	23,00	7,00	9,00	12,00	<0,001
	AOB	25	15,16	5,34	7,00	32,00	11,00	15,00	16,50	
SVV 6h (%)	Bez AOB	75	10,96	3,94	4,00	22,00	8,00	10,00	13,00	<0,001
	AOB	25	17,64	6,37	7,00	33,00	13,50	16,00	22,00	
SVV 12h (%)	Bez AOB	75	12,00	3,87	5,00	21,00	9,00	12,00	15,00	<0,001
	AOB	25	18,68	5,60	9,00	32,00	14,00	19,00	22,00	
SVV 24h (%)	Bez AOB	75	13,71	4,79	4,00	31,00	10,00	13,00	17,00	<0,001
	AOB	25	17,80	4,46	12,00	25,00	14,00	17,00	22,50	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; SVV – varijacija udarnog volumena; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; SD – standardno odstupanje.

**Tablica 93.** Razlike u vrijednostima SaO<sub>2</sub> (%) u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji		N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max.	Percentile			Mann-Whitney U (P)
							25.	Medijan	75.	
SaO <sub>2</sub> 0h (%)	Bez AOB	75	98,63	3,54	76,00	100,00	99,00	100,00	100,00	0,027
	AOB	25	97,68	3,12	88,00	100,00	95,00	99,00	100,00	
SaO <sub>2</sub> 2h (%)	Bez AOB	75	99,51	0,92	96,00	100,00	99,00	100,00	100,00	<0,001
	AOB	25	97,84	2,10	94,00	100,00	96,00	98,00	100,00	
SaO <sub>2</sub> 6h (%)	Bez AOB	75	98,76	1,41	95,00	100,00	98,00	99,00	100,00	0,011
	AOB	25	97,44	2,71	89,00	100,00	96,00	98,00	99,00	
SaO <sub>2</sub> 12h (%)	Bez AOB	75	98,25	1,66	92,00	100,00	98,00	99,00	99,00	0,003
	AOB	25	97,00	2,31	89,00	100,00	96,00	97,00	99,00	
SaO <sub>2</sub> 24h (%)	Bez AOB	75	97,97	1,50	94,00	100,00	97,00	98,00	99,00	0,001
	AOB	25	95,72	4,68	75,00	99,00	95,00	97,00	98,00	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; SaO<sub>2</sub> – zasićenost arterijske krvi kisikom; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; SD – standardno odstupanje.

**Tablica 94.** Razlike u vrijednostima laktata (mmol/l) u arterijskoj krvi u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji		N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max.	Percentile			Mann-Whitney U (P)
							25.	Medijan	75.	
Laktat 0h (mmol/l)	Bez AOB	74	1,04	1,10	0,40	9,70	0,70	0,80	1,10	0,663
	AOB	25	0,92	0,32	0,50	1,70	0,70	0,90	1,10	
Laktat 2h (mmol/l)	Bez AOB	74	1,45	0,43	0,70	2,60	1,20	1,40	1,60	<0,001
	AOB	25	2,37	1,13	0,90	6,70	1,60	2,20	2,60	
Laktat 6h (mmol/l)	Bez AOB	75	1,35	0,41	0,70	2,50	1,10	1,30	1,50	<0,001
	AOB	25	2,42	1,09	1,30	5,90	1,70	2,30	2,75	
Laktat 12h (mmol/l)	Bez AOB	75	1,14	0,36	0,40	2,50	0,90	1,20	1,30	<0,001
	AOB	25	2,14	0,69	1,30	3,70	1,60	1,80	2,50	
Laktat 24h (mmol/l)	Bez AOB	75	0,92	0,45	0,30	3,30	0,60	0,80	1,10	<0,001
	AOB	25	1,58	0,73	0,90	4,10	1,20	1,40	1,65	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; SD – standardno odstupanje.

**Tablica 95.** Razlike u vrijednostima troponina T (ng/l) u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max.	Percentile			Mann-Whitney U (P)	
						25.	Medijan	75.		
Troponin 12h (ng/l)	Bez AOB	75	2021,37	2662,31	24,00	12885,00	578,00	996,00	2355,00	<0,001
	AOB	25	6747,24	3803,26	398,00	13277,00	4120,00	6552,00	10446,00	
Troponin 24h (ng/l)	Bez AOB	75	898,27	919,17	48,00	4786,00	322,00	606,00	1113,00	<0,001
	AOB	25	3332,32	3114,74	185,00	14659,00	1620,00	2443,00	3767,00	
Troponin 48h (ng/l)	Bez AOB	62	569,97	718,31	25,00	3781,00	141,00	330,00	678,00	<0,001
	AOB	25	2322,44	2531,30	118,00	11535,00	853,00	1765,00	2382,00	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; SD – standardno odstupanje.

**Tablica 96.** Razlike u vrijednostima VIS-a u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max.	Percentile			Mann-Whitney U (P)	
						25.	Medijan	75.		
VIS 2h	Bez AOB	75	2,30	4,26	0,00	25,00	0,00	0,00	5,00	<0,001
	AOB	25	9,22	7,04	0,00	25,00	5,00	7,50	13,75	
VIS 8h	Bez AOB	75	2,07	3,21	0,00	20,00	0,00	0,25	2,50	<0,001
	AOB	25	15,18	13,02	0,50	55,00	6,25	11,50	18,75	
VIS 16h	Bez AOB	75	1,41	1,97	0,00	7,50	0,00	0,00	2,50	<0,001
	AOB	25	13,12	10,81	0,00	42,50	5,00	10,00	17,50	
VIS 24h	Bez AOB	75	0,88	3,31	0,00	27,50	0,00	0,00	0,00	<0,001
	AOB	25	10,41	11,25	0,00	42,50	3,75	6,00	11,25	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; SD – standardno odstupanje; VIS – vazoaktivni/inotropni zbroj.

**Tablica 97.** Razlike u vrijednostima PVPI u svakom promatranom vremenu između skupina s AOB i bez AOB: Mann-Whitney U test

pRIFLE kriteriji	N	Aritmetička sredina	SD	Min.	Max.	Percentile			Mann-Whitney U (P)	
						25.	Medijan	75.		
PVPI 0	Bez AOB	75	5,28	2,37	1,15	9,70	3,10	5,50	6,90	0,990
	AOB	25	5,32	2,00	1,80	9,10	3,80	5,10	6,60	
PVPI 1	Bez AOB	75	2,85	1,08	1,30	7,10	2,10	2,60	3,50	<0,001
	AOB	25	5,24	1,87	2,00	8,40	3,65	5,20	6,65	
PVPI 2	Bez AOB	75	2,53	1,05	1,30	5,90	1,70	2,20	3,10	<0,001
	AOB	25	4,70	1,88	1,20	9,90	3,20	4,90	5,75	
PVPI 3	Bez AOB	75	2,39	0,81	1,10	5,20	1,80	2,20	2,80	<0,001
	AOB	25	4,64	2,08	0,90	10,30	3,30	4,40	5,25	
PVPI 4	Bez AOB	75	2,29	0,72	1,10	4,10	1,70	2,30	2,80	<0,001
	AOB	25	4,23	1,81	1,50	9,50	3,10	3,80	5,18	

**Legenda:** AOB – akutna ozljeda bubrega; h – sat; Min – najniža vrijednost; Max – najviša vrijednost; N – broj ispitanika; P – razina značajnosti; PVPI – indeks plućne vaskulature propusnosti; SD – standardno odstupanje.



**MANUFACTURER'S AUTHORIZATION**

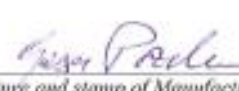
Date: 14.06.2018

To whom it may concern: *University Hospital Centre – Rebro (paediatrics), Zagreb, Croatia*

GETINGE GROUP South East Europe herewith confirms that Picoo device pictures used in PhD by Dr Galic are approved by us and they are our officially approved pictures.

For any request, please contact to our direct number:

+381117856370  
Managing Director  
Sasa Puzder

  
Signature and stamp of Manufacturer



## 12. KRATKA BIOGRAFIJA

Rođen sam 11. studenog 1967. u Posušju, BiH. Osnovnoškolsko i srednješkolsko obrazovanje završio sam u Posušju i Mostaru, BiH. Diplomirao sam u predviđenom roku na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u siječnju 1993.g. Obvezni pripravnički staž odradio sam u KBC Zagreb, a stručni ispit sam položio u srpnju 1994. Sudionik sam Domovinskog rata. Od 1994-1996. god. radio sam sam kao znanstveni novak u KBC Sestre Milosrdnice. Od 1. ožujka 1996.g. zaposlen sam u KBC Zagreb. Stručni poslijediplomski studij iz pedijatrije završio sam 1997.g. Specijalistički ispit iz pedijatrije položio sam 2000.g. Od tada radim na Odjelu za pedijatrijsku intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb. Znanstveni magistarski studij Medicinske znanosti završio sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Magistrirao sam 3. svibnja 2005. god. s temom „Značenje polimorfizma C677T gena za 5,10-metilentetrahidrofolat reduktazu u patogenezi poremećaja razvoja neuralne cijevi u populaciji Hrvatske“. Ispit iz uže specijalizacije intenzivne medicine položio sam 2007.g. Od studenog 2017.g. sam na užoj specijalizaciji iz pedijatrijske nefrologije. Predavač sam na poslijediplomskim studijima „Pedijatrija“ i „Hitna medicina“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Kao autor i koautor objavio sam nekoliko znanstvenih i stručnih članaka te poglavlja u knjigama. Oženjen sam i imam tri sina.