

Akutna bubrežna insuficijencija pacijenata u jedinici intenzivnog liječenja nakon kirurških zahvata

Mikuc, Barbara

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:336270>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-03**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Barbara Mikuc

**Akutna bubrežna insuficijencija pacijenata u
jedinici intenzivnog liječenja nakon kirurških
zahvata**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis kratica

ABO - akutna bubrežna ozljeda

ADQI - engl. Acute Disease Quality Initiative

AIN - akutni intersticijski nefritis

AKD - akutna bolest i poremećaji bubrega (engl. Acute kidney disease and disorders)

AKI - engl. Acute kidney injury

AKIN - engl. Acute Kidney Injury Network

ATN - akutna tubularna nekroza

AERD - ateroemolijsku bolest bubrega (engl. Atheroembolic renal disease)

ASA klasifikacija - engl. American Society of Anesthesiologists physical status classification score

CKD - kronična bubrežna bolest (engl. Chronic kidney disease)

DDK3 - engl. Dickkopf-related protein 3

EPO - eritropoetin

ESDR - terminalna faza bubrežne bolesti (engl. End-stage renal disease)

FDA - engl. Federal Drug Association

GFR - stopa glomerularne filtracije (engl. Rate of glomerular filtration)

IGFBP-7 - IGF vezivni protein 7 (engl. insulinlike growth factor binding protein)

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

KDIGO - Kidney disease: improving global outcome

KHA - procjena zdravlja bubrega (engl. Kidney health assessment)

KIM-1 - Kidney injury molecule 1

MAKE30 - engl. Major Adverse Kidney Events by 30 days

NGAL - neutrofilni gelatinaza-vezani lipokalin (engl. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi

RIFLE - engl. Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage renal disease

RFR - bubrežna funkcionalna rezerva (engl. Renal functional reserve)

RRT - bubrežna nadomjesna terapija (engl. Renal replacement therapy)

sCr - serumski kreatinin

ST2 - engl. suppression of tumorigenicity-2

TIMP-2 - tkivni inhibitor metaloproteinaza 2 (engl. tissue inhibitor of metalloproteinases 2)

UO - količina izlučenog urina tj. diureza (engl. Urine output)

Sadržaj

Sažetak	<i>i</i>
Summary	<i>ii</i>
1. UVOD	1
2. AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA	2
2.1. DEFINICIJA	2
2.2. KLASIFIKACIJA	5
2.2.1. PRERENALNA AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA	5
2.2.2. INTRINZIČNA AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA	6
2.2.3. POSTRENALNA AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA	7
3. POSTOPERATIVNA AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA	8
3.1. EPIDEMIOLOGIJA	8
3.2. RIZIČNI FAKTORI	9
3.3. DIJAGNOZA I BIOMARKERI	12
3.4. PREVENCIJA	16
3.4.1. PREDOPERATIVNA PREDIKCIJA RIZIKA	16
3.4.2. RENOPROTEKTIVNE INTERVENCIJE U PERIOPERATIVNOM RAZDOBLJU	18
3.4.3. POSTOPERATIVNA PREDIKCIJA RIZIKA	20
3.5. LIJEČENJE	22
3.5.1. RANA DIJAGNOZA	22
3.5.2. KDIGO CARE BUNDLE	22
3.5.3. DIURETICI	23
3.5.4. BUBREŽNA NADOMJESNA TERAPIJA	24
3.6. PROGNOZA	25
4. ZAKLJUČAK	27
ZAHVALE	28
LITERATURA	29

Sažetak

AKUTNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA PACIJENATA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA NAKON KIRURŠKIH ZAHVATA

Akutna bubrežna insuficijencija u posljednjem je desetljeću preimenovana u pojam akutne bubrežne ozljede (ABO) koji je omogućio točniji i sveobuhvatniji opis ovog stanja, naglašavajući akutnost zbivanja i cijeli spektar bubrežne disfunkcije.

Postoperativna akutna bubrežna ozljeda je česta komplikacija koja se javlja u prosječno 25% pacijenata te je povezana sa većom učestalosti ranih i kasnih komplikacija, te povećanim mortalitetom. Čimbenici rizika za razvoj postoperativne ABO dijele se na preoperativne, intraoperativne i postoperativne. Oni uključuju stariju životnu dob, postojeću bubrežnu bolest i druge komorbiditete, te vrstu i trajanje operativnog zahvata. Uvođenje KDIGO dijagnostičkih kriterija olakšalo je rano postavljanje dijagnoze, omogućilo usporedbu epidemioloških podataka i provođenje istraživanja u ovom području. Prema KDIGO kriterijima dijagnoza se postavlja na osnovi razina serumskog kreatinina i diureze, a veliki napredak postignut je u razvoju novih specifičnijih biomarkera.

S obzirom da i dalje ne postoji istraživanjima potkrijepljeno učinkovito specifično liječenje ABO, najboljim postupkom liječenja smatra se prevencija. Važan alat u prevenciji su periodične usmjerene procjene zdravlja bubrega (engl. Kidney health assessment, KHA).

Održavanje optimalnog hemodinamskog statusa pacijenta kroz cijelo perioperativno razdoblje i izbjegavanje nefrotoksina temelj su renoprotektivnih mjera preporučenih od strane KDIGO organizacije. Njihovo pravodobno provođenje smanjuje incidenciju postoperativne ABO. Ukoliko ipak dođe do razvoja bubrežne ozljede, terapija je suportivna, a u težim je slučajevima potrebna i bubrežna nadomjesna terapija.

Ključne riječi: akutna bubrežna ozljeda, biomarkeri, postoperativno liječenje

Summary

ACUTE KIDNEY INJURY IN POSTSURGICAL INTENSIVE CARE UNITS

In the last decade, acute kidney insufficiency was renamed to the term acute kidney injury (AKI), which enabled a more accurate and comprehensive description of this condition, emphasizing the acuteness of the event and the entire spectrum of renal dysfunction.

Postoperative acute kidney injury is a common complication that occurs in an average of 25% of patients and is associated with a higher frequency of early and late complications, including increased mortality. Risk factors for the development of postoperative AKI are divided into preoperative, intraoperative, and postoperative. These include older age, existing kidney disease and other comorbidities, as well as the type and duration of the procedure. The introduction of the KDIGO diagnostic criteria facilitated early diagnosis, enabled the comparison of epidemiological data and the conducting of further research in this area. According to the KDIGO criteria, the diagnosis is made based on serum creatinine levels and diuresis, and great progress has been made in the development of new, more specific biomarkers of kidney injury.

Given that there is still no research-backed evidence on the effectiveness of any specific therapeutic procedure, the best treatment is prevention. An important tool in prevention are periodic targeted assessments of kidney health (Kidney health assessment, KHA).

Maintaining the patient's optimal hemodynamic status throughout the entire perioperative period and avoiding nephrotoxins are the basis of renoprotective measures recommended by the KDIGO organization. Their timely implementation reduces the incidence of postoperative ABO. If kidney injury does occur, the therapy is supportive, and in more severe cases, renal replacement therapy is required.

Key words: acute kidney injury, biomarkers, postoperative care

1. UVOD

Akutna bubrežna insuficijencija je stanje u kojem dolazi do naglog gubitka bubrežne funkcije pri čemu dolazi do nakupljanja otpadnih tvari u krvi i smanjenja izlučivanja urina. U novijoj stranoj literaturi pojam akutne bubrežne insuficijencije zamijenjen je sveobuhvatnijim pojmom akutne bubrežne ozljede, ABO (engl. Acute kidney injury, AKI), koji će biti korišten u ostatku ovog rada.

Akutna bubrežna ozljeda česta je i ozbiljna postoperativna komplikacija. To je klinički sindrom akutnog popuštanja funkcija bubrega, a može biti uzrokovan nizom čimbenika, uključujući već postojeću bolest bubrega, hipovolemiju, nefrotoksine i ishemiju. (1) Učestalost ABO u postoperativnih pacijenata varira, ali nedavne studije su pokazale da pogađa do 25% pacijenata nakon velikih operacija i povezana je s povećanim pobolom, mortalitetom i duljim boravkom u bolnici. (2)

Unatoč visokoj učestalosti i utjecaju na ishode bolesnika, liječenje ABO u postoperativnih bolesnika ostaje izazov za pružatelje zdravstvenih usluga. Trenutačno ne postoji specifično liječenje za ABO i liječenje je uglavnom potporno te uključuje nadoknadu tekućine, elektrolita i izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova.

Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled trenutnog razumijevanja akutne ozljede bubrega u postoperativnom razdoblju, uključujući njezinu učestalost, čimbenike rizika te strategije prevencije i liječenja. Boljim razumijevanjem ABO u postoperativnih pacijenata, pružatelji zdravstvenih usluga mogu poboljšati ishode pacijenata i smanjiti teret ove ozbiljne komplikacije.

2. AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA

2.1. DEFINICIJA

Akutna bubrežna ozljeda definirana je naglim gubitkom ekskretorne funkcije bubrega koji rezultira nakupljanjem dušikovih metaboličkih produkata poput ureje i kreatinina. (3) Pojam akutna bubrežna ozljeda uvelike je zamijenio prije češće korišten pojam akutno bubrežno zatajivanje. Novim pojmom akutne bubrežne ozljede daje se veći značaj i manjem popuštanju bubrežne funkcije koje, iako ne mora dovesti do zatajenja organa, ima kliničku važnost u vidu povećanog morbiditeta i mortaliteta pacijenata.(1)

Kako bi se olakšalo postavljanje dijagnoze akutne bubrežne ozljede i određivanje stadija osmišljene su prve klasifikacije RIFLE (engl. Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage renal disease (ESRD); rizik, ozljeda, zatajenje, gubitak funkcije bubrega i terminalna faza bubrežne bolesti) i AKIN (engl. Acute Kidney Injury Network). Obje klasifikacije dijele ABO na tri stadija uzimajući u obzir promjenu razine kreatinina u serumu (engl. serum creatinine, sCr), glomerularnu filtraciju (engl. Rate of glomerular filtration, GFR) i količinu izlučenog urina tj. diurezu (engl. Urine output, UO). U klasifikacijama je, također, za postavljanje dijagnoze bitno i vrijeme tijekom kojeg se zapažaju ove promjene.

U 2012. godini Kidney disease: improving global outcome (KDIGO) smjernice revidirale su postojeće RIFLE i AKIN kriterije i na njihovim temeljima donijele nove za sada najrelevantnije dijagnostičke kriteriji za akutnu bubrežnu ozljedu. (4) ABO se prema njima utvrđuje na temelju povišene razine kreatinina u serumu i/ili smanjene diureze (oligurija) te je ograničenog trajanja do 7 dana. Konkretno dijagnoza postoperativne ABO može se postaviti ako su KDIGO kriteriji za ABO ispunjeni unutar 7 dana od operativnog zahvata.

Dijagnoza se može postaviti ako je ispunjen barem jedan od sljedećih kriterija:

- porast sCr ≥ 0.3 mg/dl unutar 48 sati,
- porast sCr više od 1.5 puta bazalnih vrijednosti unutar 7 dana,
- UO < 0.5 ml/kg/h tijekom 6 sati.

Kao i u starijim klasifikacijama i prema KDIGO smjernicama postoje 3 stadija akutne bubrežne ozljede. Međutim, za razliku od prethodnih klasifikacija, prema KDIGO smjernicama nije potrebno provesti adekvatnu nadoknadu volumena i isključiti postrenalnu opstrukciju prije korištenja kriterija, što ubrzava i olakšava postavljanje dijagnoze. (3) Trenutak postavljanja dijagnoze ABO unutar intervala od 7 dana može upućivati na etiologiju ozljede tj. Ukazivati na to jesu li uzrok ABO intraoperativna ili postoperativna zbivanja. (5)

Stadij	Serumski kreatinin	Diureza
1	1.5 – 1.9 puta bazalne vrijednosti ILI Porast od ≥ 0.3 mg/dl	< 0.5 ml/kg/h tijekom 6 – 12 sati
2	2.0 – 2.9 puta bazalne vrijednosti	< 0.5 ml/kg/h ≥ 12 sati
3	3.0 puta bazalne vrijednosti ILI Porast od ≥ 4.0 mg/dl ILI Uvođenje RRT	< 0.3 ml/kg/h ≥ 24 sata ILI Anurija ≥ 12 sati

Tablica 1. Stupnjevi akutne bubrežne ozljede prema KDIGO; RRT, engl. Renal replacement therapy

Akutna bubrežna ozljeda dio je većeg spektra bolesti bubrega koje se jednim imenom nazivaju akutna bolest i poremećaji bubrega (engl. Acute kidney disease and disorders, AKD). AKD je relativno novi koncept kojim se pokušava premostiti razlika između akutne bubrežne ozljede u kojoj alteracija bubrežne funkcije traje 7 dana i kronične bubrežne bolesti (engl. Chronic kidney disease, CKD) koja po definiciji podrazumijeva disfunkciju bubrega u trajanju dužem od 30 dana. AKD može nastati i bez da mu prethodi ABO u slučaju da se disfunkcija bubrega razvija polako. (3,5) Nadalje, i ABO i AKD mogu se pojaviti kod osoba s već utvrđenom kroničnom bubrežnom bolesti, štoviše, u još većem postotku nego u populaciji sa zdravim bubrezima. (3)

	ABO	AKD	CKD
Trajanje	≤ 7 dana	< 3 mjeseca	> 3 mjeseca
Funkcijski kriterij	<p>Porast sCr za ≥ 0.3 mg/dl unutar 48 sati</p> <p>ili</p> <p>UO < 0.5 ml/kg/h tijekom 6 sati</p> <p>ili</p> <p>Porast sCr > 50% bazalnih vrijednosti unutar 7 dana</p>	<p>Ispunjeni kriteriji za ABO ili</p> <p>GFR < 60 ml/min/1.73 m² ili</p> <p>Smanjenje GFR $\geq 35\%$ bazalne vrijednosti ili</p> <p>Porast sCr > 50% bazalnih vrijednosti</p>	<p>GFR < 60 ml/min/1.73 m²</p>

Tablica 2. Kriteriji i usporedba ABO, AKD i CKD

2.2. KLASIFIKACIJA

Tradicionalno se akutna bubrežna ozljeda prema patogenezi dijeli na 3 tipa: prerenalna, intrinzična i postrenalna akutna bubrežna ozljeda. (6) Svaka od ovih kategorija dalje se dijeli na potkategorije s različitim etiologijama nastanka ozljede. Ipak, među kategorijama postoje brojne sličnosti u patofiziološkom mehanizmu, a često se kod istog pacijenta u podlozi ozljede može naći i više etioloških faktora. (1)

2.2.1. PRERENALNA AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA

Prerenalni oblik ozljede odraz je nedovoljne perfuzije bubrega. U hospitaliziranih pacijenata prerenalna uzroci čine 21% svih akutnih ozljeda bubrega. (7) Ukoliko dođe do smanjenja perfuzije zdravog bubrega iz bilo kojeg razloga, aktiviraju se fiziološki autoregulatorni mehanizmi koji održavaju glomerularnu filtraciju i potiču apsorpciju natrija. Neuralni i hormonalni faktori (renin, angiotenzin, aldosteron, katekolamini, antidiuretski hormon i prostaglandini) u stanjima hipoperfuzije svojim djelovanjem uzrokuju selektivnu vazokonstrikciju eferentne arteriole, apsorpciju natrija, zadržavanje tekućine i održavanje stabilne GFR. Ako stanje hipoperfuzije bubrega potraje dugo, autoregulacijski mehanizmi postaju nedovoljni, dolazi do vazokonstrikcije i aferentne arteriole, pada GFR te nastaje ishemija tubula koja vodi u ABO. (6)

Najčešći uzrok prerenalne ozljede je smanjenje volumena izvanstanične tekućine i to je ujedno i uzrok kojega je najlakše zbrinuti. (1) Ako se na vrijeme liječi stanje je reverzibilno i ne dovodi do trajnog oštećenja bubrega. Smanjenje volumena izvanstanične tekućine može nastati, na primjer, ako je smanjen ukupni efektivni volumen krvi u arterijama (krvarenje, transcelularno nakupljanje tekućine, gastrointestinalni gubitci...), u stanjima kongestivnog zatajivanja srca, cirozi jetre ili pak nefrotskom sindromu. (6) Općenito autoregulacijski mehanizmi u bubregu prestaju djelovati ako srednji arterijski tlak padne ispod vrijednosti od 80 mmHg. (8)

S druge strane, hipoperfuziju bubrega može uzrokovati i renalna vazokonstrikcija. Ona nastaje ili direktnim djelovanjem lijekova sa vazokonstriktivnim djelovanjem (ciklosporini, takrolimus i katekolamini) ili pak djelovanjem lijekova koji antagoniziraju autoregulatorne mehanizme u stanjima hipoperfuzije (nesteroidni antireumatici, ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih

receptora). Treba napomenuti i hepatorenalni sindrom koji nastaje u završnim stadijima bolesti jetre te uzrokuje jaku renalnu vazokonstrikciju koja može dovesti do prerrenalne ozljede bubrega. (6)

2.2.2. INTRINZIČNA AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA

Intrinzični uzroci akutne bubrežne ozljede uključuju stanja koja uzrokuju strukturnu ozljedu glomerula, tubula ili intersticija. Prema patogenezu imamo 5 glavnih kategorija:

- akutna tubularna nekroza
- akutni intersticijski nefritis
- akutni glomerulonefritis
- akutni vaskularni sindromi
- intratubularna opstrukcija

Akutna tubularna nekroza (ATN) najčešći je uzrok intrinzične ABO i odgovorna je za 90% svih slučajeva. (1) Etiološki postoje tri glava uzroka, a to su ishemija bubrega, sepsa i nefrotoksini. Produljeno trajanje uzroka prerrenalne ABO također dovodi do ishemije i posljedične akutne tubularne nekroze. Neki od nefrotoksina koji uzrokuju ATN su antimikrobijalni lijekovi (npr. aminoglikozidi, vankomicin i amfotericina B), radiokontrasti, cisplatina, acetaminofen te raspadni produkti rhabdomiolize i intravaskularne hemolize. (1,6) U jedinicama intenzivnog liječenja ATN je najčešće multifaktorijalna i nastaje međudjelovanjem ishemije i nefrotoksičnih tvari. (6)

Akutni intersticijski nefritis (AIN) je upala intersticija bubrega koju karakterizira prisutnost limfocitnog i eozinofilnog infiltrata. Najčešće nastaje kao posljedica preosjetljivosti na lijekove poput penicilina, cefalopsorina, furosemida, NSAIDs ili antikonvulziva. Rjeđe može nastati u sklopu imunološke reakcije na infekciju. (1)

Akutni glomerulonefritis rijedak je uzrok ABO u jedinicama intenzivnog liječenja. Ipak, s obzirom na to da je sepsa čest uzrok akutne bubrežne ozljede, u diferencijalnoj dijagnozi treba obratiti pažnju i na postinfekcijski glomerulonefritis kao potencijalni uzrok. (1)

Od akutnih vaskularnih sindroma koji uzrokuju ABO najbitnije je spomenuti ateroembolijsku bolest bubrega (engl. Atheroembolic renal disease, AERD). AERD se javlja kao komplikacija

dijagnostičkih i terapijskih endovaskularnih zahvata koji se sve češće primjenjuju u modernoj medicini. Nakon angiografije koronarnih žila AERD se javlja u do 1.4% slučajeva. (1)

Zadnja kategorija intrinzične bubrežne ozljede je intratubularna opstrukcija. Neka od stanja u kojima nastaje su sindrom lize tumora, nakon ingestije etilen glikola kao posljedica formiranja kristala oksalata ili pak uslijed intratubularne precipitacije lijekova poput metotreksata i aciklovira. (6)

2.2.3. POSTRENALNA AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA

Postrenalnu akutnu bubrežnu ozljedu uzrokuje opstrukcija protoku urina na bilo kojoj razini mokraćnog sustava, od bubrežnih čašica i nakapnice, preko uretera, mokraćnog mjehura pa sve do uretre. Postrenalnu etiologiju ABO nalazimo u samo 10% svih slučajeva što ju čini najrjeđom vrstom. (7)

Opstrukcija protoka urina dovest će do retrogradnog povećanja intraluminalnog tlaka u proksimalnim dijelovima mokraćnog sustava, do posljedične hidronefroze i oštećenja osjetljivih struktura bubrega, tubula i glomerula. Povećani tlak u bubregu kompromitira i vaskularnu opskrbu tkiva kisikom i hranjivim tvarima te uzrokuje ishemiju tkiva. Sveukupno povećanje tlaka, upala i ishemija ometaju fiziološke procese filtracije i reapsorpcije u bubregu i dovode do smanjenja glomerularne filtracije. (9) Ako se opstrukcija ne ukloni, progresija bubrežne ozljede može dovesti do trajnog gubitka bubrežne funkcije.

Ovisno o razini opstrukcije, razlikujemo opstrukcije donjeg i gornjeg mokraćnog trakta. Neki od uzroka opstrukcija donjeg trakta su benigna hipertrofija prostate, karcinomi mokraćnog mjehura i prostate te strikture uretre. Opstrukciju gornjeg trakta mogu uzrokovati bubrežni kamenci, aneurizma aorte, maligne bolesti zdjelice, retroperitonealna fibroza, krvni ugrušci i neka rjeđa stanja. (6) Ako osoba ima oba prethodno zdrava bubrega, unilateralna opstrukcija na razini gornjeg mokraćnog trakta ne može dovesti do nastanka akutne bubrežne ozljede. Drugim riječima, opstrukcija mora biti bilateralna. S obzirom na to da je postrenalnu opstrukciju u većini slučajeva lako riješiti, važno je rano u dijagnostičkom postupku ultrazvučno pregledati mokraćni sustav i isključiti postrenalne uzroke ABO.

3. POSTOPERATIVNA AKUTNA BUBREŽNA OZLJEDA

3.1. EPIDEMIOLOGIJA

U prošlosti su korišteni razni nazivi i kriteriji za postavljanje dijagnoze akutne bubrežne bolesti pa je statističko uspoređivanje između klinika i država bilo gotovo nemoguće. Uvođenjem RIFLE, AKIN, i sada najnovije KDIGO klasifikacije, podatci o incidenciji i prevalenciji akutne bubrežne ozljede točniji su i relevantniji. Općenito incidencija akutne bubrežne ozljede prijavljuje se kao “community-acquired” ili “hospital-acquired” ABO. (10) U visoko razvijenim zemljama ABO se prvenstveno javlja u hospitaliziranih pacijenata, a važan rizični faktor su kirurški zahvati. (11) U bolničkom okruženju opisuju se ukupna incidencija akutne bubrežne ozljede od 5-7%, dok je taj postotak među pacijentima koji leže u jedinicama intenzivnog liječenja značajno veći i iznosi 10-35%. (1) Meta-analizom 312 studija, Susantitaphong i kolege, dokazali su da 1 od 5 odraslih pacijenata razvije ABO (prema KDIGO klasifikaciji) tijekom hospitalizacije, a smrtnost takve epizode iznosi čak i do 23%. (2)

Akutna bubrežna ozljeda česta je u postoperativnom razdoblju, a uspoređujući podatke jedinica intenzivnog liječenja, uočeno je da njezina incidencija varira i ovisno o vrsti operativnog zahvata. (12) Najveći rizik predstavljaju kardiokirurški zahvati, a studije navode širok raspon incidencije od 3.1% do 39.3%. (13) Incidencija postoperativne ABO povećava se ako je tijekom zahvata korištena tehnologije izvantjelesnog krvotoka (engl. Cardiopulmonary Bypass - CPB) pri čemu 1 od 5 pacijenata razvije ABO, od kojih 2% zahtjeva liječenje dijalizom. (12) Od kardiokirurških zahvata najveći rizik za razvoj ABO predstavljaju zahvati na aorti i srčanim zaliscima, dok je rizik značajno manji kod endovaskularnih procedura. Nakon abdominalne kirurgije raspon prijavljene incidencije je od 3.1% do 39.3%. (13) Zahvati koji se navode kao posebno rizični su zahvat želučane premosnice i transplantacija jetre (12)

U dijagnosticiranju ABO liječnici se često oslanjaju samo na razinu serumskog kreatinina, dok se parametar diureze nerijetko zanemaruje. Međutim, istraživanja su pokazala da mnogi pacijenti u razvoju ABO prije ispunjavaju kriterije za diurezu nego za serumski kreatinin. Pokazalo se da uzimanje u obzir oba faktora pri postavljanju dijagnoze značajno povećava ukupnu incidenciju ABO. (13) Također, pacijenti s ABO koji ispunjavaju dijagnostičke

kriterije i serumskog kreatinina i diureze tijekom liječenja imaju veću potrebu za dijalizom i u konačnici veću smrtnost. (14) Ove spoznaje naglašavaju važnost praćenja i vrednovanja oba parametra kako bi se ABO prepoznala i tretirala ranije, čime se može poboljšati ishod pacijenata i smanjiti rizik od komplikacija.

Tijekom zadnjih par desetljeća, povećala se incidencija akutne bubrežne ozljede među pacijentima u jedinicama intenzivnog liječenja. Ovaj trend može se objasniti time što su pacijenti liječeni u JIL-u sve stariji i imaju više komorbiditeta kao što su, na primjer, šećerna bolest, hipertenzija i kronična bubrežna bolest. Povećala se i incidencija korištenja bubrežne nadomjesne terapije (engl. Renal replacement therapy, RRT) u liječenju ABO pa se trenutno u jedinicama intenzivnog liječenja 5-11% pacijenata s ABO liječi bubrežnom nadomjesnom terapijom. (11)

3.2. RIZIČNI FAKTORI

Postoperativna akutna ozljeda bubrega je klinički sindrom, a ne zasebna bolest te je većinom kompleksne multifaktorijalne etiologije. (5) Identificirana je nekolicina čimbenika rizika koji povećavaju vjerojatnost razvoja ABO u postoperativnom razdoblju. Ovi čimbenici rizika mogu se generalno kategorizirati u čimbenike koji se odnose na pacijenta i čimbenike koji se odnose na operativni i anesteziološki postupak. Putem raznih patofizioloških mehanizama oni utječu na mikrocirkulaciju, potrebe za kisikom i upalne procese u bubregu. (15)

Čimbenici rizika koji se odnose na bolesnika uključuju demografske karakteristike kao što su starija dob i muški spol. (12) Starija dob povezana je sa smanjenom fiziološkom rezervom, zbog čega su bubrezi osjetljiviji na ozljede tijekom stresa operacije. (16) Također je utvrđeno da je muški spol značajan faktor rizika, iako temeljni razlozi za ovu povezanost nisu u potpunosti shvaćeni. Moguće je da ženski spolni hormoni djeluju protektivno, s obzirom na to da se razlika između spolova gubi sa starenjem i ulaskom u menopauzu. (17)

Prisutnost već postojećih komorbiditeta još je jedan važan čimbenik rizika za postoperativnu ABO. Stanja poput dijabetesa, hipertenzije, kronične bolesti bubrega, zatajenja srca i bolesti jetre mogu oslabiti funkciju bubrega i povećati osjetljivost bubrega na ozljede. (12) Poželjno

je da su svi komorbiditetni dobro kontrolirani kako bi se smanjio rizik od mogućih komplikacija operacije, uključujući i rizik od nastanka postoperativne ABO.

Svi ovi čimbenici koji se odnose na pacijenta dosljedno se navode u literaturi kao rizični u brojnim kirurškim područjima, od opće kirurgije, kardiokirurgije pa do ortopedije. (18)

Određena predoperativna stanja koja predstavljaju rizik od razvoja ABO uključuju sepsu, crush-sindrom te ascites. (12) Iako je klinički važno prepoznati njihovo postojanje, na neke je od ovih faktora teško utjecati i ukloniti ih predoperativno, osobito kod hitnih kirurških zahvata.

Primjena nefrotoksičnih lijekova i kontrastnih sredstava tijekom perioperativnog razdoblja predstavlja još jedan značajan faktor rizika za ABO. Lijekovi kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), određeni antibiotici i neki kemoterapijski agensi mogu izravno oštetiti bubrežne tubule ili oslabiti bubrežni protok krvi. (1) Pacijentima s hipertenzijom i/ili srčanim zatajivanjem često se propisuju ACE inhibitori i ARB-ovi. Iako ti lijekovi nisu izravno nefrotoksični, njihov mehanizam djelovanja ometa bubrežnu hemodinamiku, potencijalno uzrokujući nefrotoksičnost. (15) Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) se često koriste u perioperativnoj terapiji boli premda i oni također ometaju bubrežne autoregulacijske mehanizme, osobito kada se koriste u kombinaciji sa spomenutim antihipertenzivima. (19)

Nadalje, kontrastna sredstva koja se obično primjenjuju uz pretrage kompjuterizirane tomografije i intraoperativno, osobito u postupcima kao što je kateterizacija koronarnih arterija, mogu uzrokovati oštećenje bubrega kroz različite mehanizme, uključujući izravnu tubularnu toksičnost i bubrežnu vazokonstrikciju. (1) Valja spomenuti i direktno nefrotoksične antibiotike poput aminoglikozida i vankomicina čiju se primjenu u perioperativnom razdoblju preporučuje izbjegavati. (15)

Čimbenici rizika povezani s postupkom uključuju vrstu i složenost kirurškog zahvata te provedene anesteziološke postupke. Kombinacijom hemodinamskih, mehaničkih, upalnih i drugih mehanizama ovi postupci mogu dovesti do akutne ozljede bubrega. Lijekovi korišteni u anesteziološkim postupcima izazivanjem vazodilatacije mogu narušiti hemodinamiku, a također mogu i uzrokovati smanjenje udarnog volumena. (5) Određene operacije, kao što su operacije srca, velike vaskularne operacije i operacije koje uključuju produljena razdoblja anestezije, hipotenzije i veći gubitak krvi, nose veći rizik od nastanka ABO. (12) Osim toga, hitni kirurški zahvati i kirurški zahvati koji zahtijevaju transfuziju krvi također mogu povećati vjerojatnost razvoja ABO. (18, 20)

Korištenje tehnologije izvantjelesnog krvotoka u kardiokirurgiji posebno je važan intraoperativni rizični čimbenik. Ozljeda bubrega nastaje zbog kombinacije učinaka nepulsirajućeg protoka krvi, upale uslijed interakcije uređaja i krvi, mikroembolijskih događaja te hemolize. (21) S druge strane, endovaskularne procedure, iako uzrokuju manje hemodinamske nestabilnosti, zahtijevaju korištenje velikih količina nefrotoksičnog intraarterijskog kontrasta. Također, zbog intavaskularnog korištenja instrumenata skloni su precipitiranju mikro- i makroarterotromboembolijskih događaja koji mogu uzrokovati ateroembolijsku bolest bubrega. (12)

U abdominalnoj kirurgiji, povišeni intraabdominalni tlak predstavlja rizični čimbenik za nastanak postoperativne ABO zbog venske kongestije, pritiska na bubreg i smanjene perfuzije bubrega. (12) Povišeni intraabdominalni tlak može pak nastati uslijed abdominalne patologije (opstrukcija, krvarenje, ascites) ili zbog insuflacije zraka tijekom laparoskopskih procedura. (1) U određenim zahvatima unutar abdominalne šupljine ili zdjelice postoji i rizik od direktne ozljede mokraćnog sustava.

Od ostalih čimbenika rizika bitno je spomenuti hiperglikemiju i anemiju.

Hiperglikemija u perioperativnom razdoblju povezana je s većim rizikom od nastanka ABO pa se preporučuje održavanje razine glukoze u krvi ispod 10 mmol/l.

Što se tiče anemije u predoperativnom razdoblju, značajnom se smatra anemija s hemoglobinom < 80 g/L. Efektivna korekcija anemije uključuje preparate željeza, faktore stimulacije eritropoeze poput eritropoetina (EPO) te transfuzije krvi. Poznato je da transfuzije krvi povećavaju rizik od nastanka ABO pa ih se u terapiji anemije pokušava izbjeći. Stoga se anemiju u perioperativnom razdoblju liječi kombinacijom preparata željeza i rekombinantnog EPO. (22)

3.3. DIJAGNOZA I BIOMARKERI

Akutna bubrežna ozljeda je klinička dijagnoza, a postavljanje dijagnoze otežava odsutnost univerzalnih tipičnih simptoma i kliničkih znakova. Štoviše, mnogi pacijenti su bez simptoma iako njihovi laboratorijski pokazatelji ukazuju na postojanje bubrežne ozljede.

Ako simptomi postoje, mogući klinički nalaz uključuje edeme, hipertenziju i oliguriju. (1)

Unatoč jasnom napretku u dijagnozi ABO uz razradu i stvaranja novih KDIGO dijagnostičkih kriterija, dijagnoza ABO temelji se na 2 funkcionalna markera koji nisu specifični za bubrege i imaju brojna ograničenja koja mogu dovesti do kasnog postavljanja dijagnoze ili čak neprepoznavanja ABO. Radi se o serumskom kreatininu (sCr) i diurezi (engl. Urine output, OU). (1)

Kreatinin u tijelu nastaje metabolizmom kreatina iz skeletnih mišića te iz mesa i mesnih proizvoda koje unosimo prehranom. U bubrezima se kreatinin izlučuje filtracijom i ekskrecijom (10-40%) te se ne metabolizira i ne reapsorbira. (1) Pomoću razina kreatinina u serumu i urinu, procjenjujemo stopu glomerularne filtracije (GFR) koja je najspecifičiji pokazatelj funkcije bubrega, ali ju je teško izravno mjeriti. Pri padu GFR, inicijalno će se povećati ekskrecija kreatinina pa će u početku vrijednosti kreatinina u serumu ostati normalne. Iz tog razloga stvarni pad GFR nije uvijek praćen pravovremenim porastom vrijednosti kreatinina. Također, osobe s većom količinom mišićne mase proizvodit će više kreatinina i obrnuto. Određena klinička stanja mogu utjecati na vrijednosti serumskog kreatinina pa tako u stanjima sepse proizvodnja kreatinina može biti smanjena dok će rabdomioliza naglo uzrokovati porast vrijednosti kreatinina u serumu. (1) Također, u postoperativnom razdoblju zbog promjene u metabolizmu mišića može doći do smanjene produkcije serumskog kreatinina. Pad razine sCr neovisan o GFR može maskirati dijagnozu i procjenu ABO. (23) Postoje određeni lijekovi, poput trimetoprima i cimetidina, koji u bubrezima kompetitivno inhibiraju ekskreciju kreatinina i mogu dovesti do pseudohiperkreatininemije. (1) Iz svega navedenog jasno je da postoje ograničenja u korištenju serumskog kreatinina u računanju GFR pa se zato i intenzivno istražuju metode poput mjerenja GFR-a u stvarnom vremenu korištenjem injekcije boje i fluorescentnih sonda. (15)

Diureza odnosno količina izlučenog urina (OU) također služi kao parametar bubrežne funkcije. Oligurija se definira kao stanje kada je količina izlučenog urina <400 mL/dan, dok je kod

anurije količina izlučenog urina <50 mL/danu. (1) Iako se pad diureze može pojaviti kao posljedica ozljede bubrega, također nastaje i u sklopu fiziološkog odgovora na dehidraciju i hipovolemiju koje se često javljaju tijekom i nakon operacije. (1) Ipak, prema novim dokazima čini se da je oligurija u intraoperativnom i postoperativnom razdoblju čimbenik rizika za razvoj ABO i lošije ishode. (12) Ako u dijagnostici ABO koristimo samo kriterije diureze, incidencija ABO čini se češćom nego ako koristimo kriterije serumskog kreatinina. (24) S druge strane, u jedinicama intenzivnog liječenja, nerijetko se javljaju i neoligurični oblici ABO pogotovo intrinzične etiologije. (15)

Zbog navedenih mana serumskog kreatinina i diureze, mnogi naponi ulažu se u identificiranje novih biomarkera vezanih uz podležće patofiziološke procese nastanka ABO. U idealnom slučaju vrijednosti biomarkera porastu prije nego što vrijednosti sCr i OU zadovolje KDIGO kriterije. Istražuje se korist biomarkera u stratifikaciji pacijenata pod rizikom, postavljanju dijagnoze “sub-kliničke ABO” i predikciji težih oblika ABO. Osim omogućavanja pravovremene intervencije u pacijenata s visokim rizikom od razvoja ABO, spriječile bi se i nepotrebne intervencije ako ne postoje znakovi ozljede parenhima bubrega. (12) Drugim riječima biomarkeri bi omogućili i ranije liječenje i prevenciju uznapredovanja bolesti. Nadalje, biomarkeri potencijalno mogu služiti u lokaliziranju ozljede i razlikovati prerenaalna oštećenja od oštećenja tubula ili kronične bubrežne bolesti. (1) Biomarkere možemo podijeliti u tri skupine: markeri stresa, markeri oštećenja i markeri disfunkcije.

Markeri stresa odobreni za korištenje u kliničkoj praksi su tkivni inhibitor metaloproteinaza 2 (engl. tissue inhibitor of metalloproteinases 2, TIMP-2) te IGF vezivni protein 7 (engl. insulinlike growth factor binding protein, IGFBP-7). To su markeri zaustavljanja staničnog ciklusa u G1 fazi koji se luče iz tubularnih epitelnih stanica. Prepoznatljivi su u urinu nakon djelovanja štetne nokse (stresa), a prije nego što nastane ozljeda pa se stoga nazivaju markerima stresa. (10) U multicentričnoj opservacijskoj studiji na pacijentima u JIL-u, kombinirano mjerenje TIMP-2 i IGFBP-7 pokazalo je izvrsnu učinkovitost u predviđanju umjerenih do teških oblika ABO. (25) Korist TIMP-2 i IGFBP-7 u postoperativnom razdoblju opisana je kasnije u tekstu o prevenciji ABO.

Od markera oštećenja dostupnih za upotrebu dva su najbitnija za spomenuti: neutrofilni gelatinaza-vezani lipokalin (engl. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) i KIM-1 (Kidney injury molecule). NGAL je jedan od prvih otkrivenih i najčešće korištenih biomarkera

oštećenja. Povećanje vrijednosti NGAL u serumu ili urinu ukazuje na rano oštećenje tubula. U 2011. jedna je studija zaključila da u nedostatku dijagnostički relevantnog povećanja kreatinina u serumu, povišeni NGAL otkriva bolesnike s vjerojatnom subkliničkom ABO koji imaju i povećani rizik od lošijih ishoda. (26) U praksi se danas koristi za prepoznavanje subkliničke ozljede bubrega, ali sam po sebi nije dovoljno specifičan jer se njegova vrijednost povećava i za vrijeme akutnih upalnih stanja u tijelu. (3) Iako je praćenje vrijednosti NGAL potencijalno korisno u predviđanju ABO nakon operacije koronarne prenosnice meta-analizom iz 2022. godine nije donesen pouzdani zaključak koji bi to potvrdio. (27)

KIM-1 je glikoprotein čija vrijednost raste u urinu ako postoji oštećenje stanica proksimalnih tubula, a FDA (engl. Federal Drug Association) preporučuje korištenje ove molekule u procjeni nefrotoksičnosti lijekova. (28)

Treća skupina markera, markeri disfunkcije, su zapravo molekule čija razina u krvi ovisi o razini glomerularne filtracije te se mogu koristiti kao alternative kreatininu u ranijoj detekciji ABO. (15) Osim kreatinina, to su cistatin C i proenkefalin. Molekula cistatin C izlučuje se filtracijom u bubrežima, ne ovisi o mišićnoj masi i također se koristiti kao alternativa sCr za računanje GFR, ali pokazao se klinički redundantnim uz kreatinin. (3)

Kao idući korak istražuju se i biomarkeri čije bi povećane vrijednosti već u predoperativnom razdoblju identificirale pacijente pod rizikom od postoperativnog razvoja ABO. Najviše se istražuje u području kardiokirurgije što je između ostaloga i u korelaciji s višom incidencijom ABO u tom kirurškom polju. Protein ST2 (engl. suppression of tumorigenicity-2) važan je dio kaskade upalnih procesa u srcu te može biti povišen nakon infarkta miokarda i kod volumnog preopterećenja srca, a čini se da ima direktnu ulogu u nastanku ozljede bubrega. (29) U 2018., Lobdell i suradnici uspjeli su iskoristiti mjerenje predoperativne razine ST2 proteina u predviđanju razvoja ABO kod pacijenata nakon operacije prenosnica koronarnih arterija. (29) Novije otkriveni glikoprotein DDK3 (engl. Dickkopf-related protein 3) također se pokazao potencijalno korisnim u pacijenata podvrgnutim kardiokirurškim zahvatima. Računanjem omjera urinane koncentracije DDK3 i kreatinina u predoperativnom razdoblju dokazalo se da je povišeni omjer značajno povezan s većim rizikom od razvoja ABO, neovisno o početnoj bubrežnoj funkciji. (30)

Zbog svih navedenih karakteristika i prednosti novih biomarkera je grupa ADQI (engl. Acute Disease Quality Initiative) predložila proširenu definiciju ABO koja uključuje i biomarkere

oštećenja i disfunkcije. (31) S obzirom na to da nakon porasta razine novih biomarkera obično slijedi i porast razine kreatinina, predloženo je modificiranje prvog stadija ABO. Novi subklinički stadij, 1S, je stadij u kojem su detektabilni biomarkeri, ali još uvijek nisu ispunjeni kriteriji za ABO prema razinama kreatinina i diureze. Važnost definiranja ovog stadija zapravo je posljedica nedostatka adekvatnog markera ozljede bubrega. Trenutno korišteni kreatinin i diureza reflektiraju razinu glomerularne filtracije i funkcionalno stanje bubrega, ali nisu direktni markeri ozljede tkiva. (11)

Kako bi poboljšali ishode i prognozu pacijenata, buduće studije trebale bi uspostaviti točne referentne intervale za nove biomarkere i povezati ih sa značajnim kliničkim ishodima poput razvoja kronične bubrežne bolesti i smrtnosti. (32)

3.4. PREVENCIJA

Glavni principi prevencije razvoja ABO temelje se na prepoznavanju pacijenata pod rizikom, uklanjaju uzroka i prevenciji daljnje bubrežne ozljede. Periodično provođenje procjene zdravlja bubrega (engl. Kidney health assessment, KHA) u perioperativnom razdoblju poboljšalo je prepoznavanje predoperativne i rane postoperativne disfunkcije bubrega koje su temelj za razvoj ABO. (5) Koristiti KHA u perioperativnom razdoblju uključuje procjene rizika specifičnog za pacijenta i proceduru u danom kliničkom okruženju te upućuje na potrebu za provođenjem dodatnih dijagnostičkih procedura i renoprotektivnih preventivnih intervencija.

3.4.1. PREDOPERATIVNA PREDIKCIJA RIZIKA

Predoperativna KHA zapravo je strukturirana evaluacija pacijenta koja sagledava karakteristike pacijenta, anamnestičke podatke o prethodnoj ABO, lijekove koje pacijent koristi, stanje kardiovaskularnog sustava te markere oštećenja i disfunkcije bubrega (od klasičnog serumskog kreatinina i trakica za urin pa sve do najnovijih biomarkera) (5)

Dobra predoperativna procjena rizika pruža vrijedne informacije i utječe na procese donošenja odluka vezanih uz određivanje odgovarajućeg vremena operacije, vođenje pacijenta tijekom postupka i potencijalne rane intervencije u postoperativnom razdoblju. (33) Iz tog razloga pokušavaju se razviti modeli predikcije rizika koji predstavljaju svojevrzne kalkulatore rizika od ABO. Ovi modeli koriste kombinaciju prethodno spomenutih brojni rizičnih faktora poput spola, dobi, komorbiditeta, vrste operacije i vrijednosti laboratorijskih parametara bubrežne funkcije u predviđanju rizika za razvoj postoperativne ABO. Svaki do sada razvijeni model odnosi se na specifičan operativni zahvat ili područje te obuhvaća drugačiji skup rizičnih faktora. U svrhu generaliziranja i isticanja najbitnijih faktora KDIGO smjernice su od rizičnih faktora za razvoj postoperativne ABO izdvojile: dob > 60 godina, hitne operacije, viši zbroj u ASA klasifikaciji (engl. American Society of Anesthesiologists physical status classification score) te predoperativne komorbiditete uključujući dijabetes i bilo koje kronične bolesti srca, pluća ili jetre. (34)

Od specifičnih modela predikcije rizika u kardiokirurgiji je, na primjer, razvijeno par modela koji uspješno predviđaju razvoj teških oblika postoperativne ABO koja zahtjeva dijalizu.

(35,36) Iako postoje modeli predviđanja rizika lakših, puno češćih, oblika ABO, još uvijek nije dokazana njihova klinička vrijednost. (37)

Razvijeni su i slični modeli predikcije rizika u područjima opće kirurgije (38), ortopedije (39) te opsežnih gastrointestinalnih zahvata (40).

Ipak, jedna od glavnih mana svih razvijenih modela je to što koriste starije smjernice u definiranju akutne bubrežne ozljede koje se ne poklapaju sa sadašnjim KDIGO smjernicama. Također, modeli su razvijeni i koriste se samo u određenim kirurškim subspecijalizacijama pa tako još uvijek ne postoji univerzalni kalkulator rizika koji bi bio primjenjiv u svakodnevnom kliničkom okruženju. (12)

U području kardiokirurgije dokazana je učinkovitost još jednog načina identifikacije rizičnih pacijenata za razvoj postoperativne ABO putem predoperativnog mjerenja bubrežne funkcionalne rezerve (engl. Renal functional reserve, RFR) korištenjem “high oral protein load” testa. (41) RFR je mjera sposobnosti bubrega da poveća svoj kapacitet filtriranja kao odgovor na stres poput visokoproteinskog obroka. Proteinski obrok uzrokovat će privremeno povećanje protoka krvi u bubregu i aktivirati mehanizme koji regrutiraju dodatne nefrone kako bi se povećala sposobnost filtracije. (42) Ovim testom mjeri se razlika između GFR prije i poslije visokoproteinskog obroka. Smanjena funkcionalna rezerva prije operacije može ukazati na pacijenta s povećanim rizikom od razvoja ABO i stoga na vrijeme mogu biti poduzete mjere prevencije i ranog otkrivanja. (41)

Istražuje se i funkcija spomenutih novih biomarkera proteina ST2 te glikoproteina DDK3 u predoperativnom razdoblju, osobito u području kardiokirurgije. U idealnom slučaju, identifikacija povišenih razina ovih molekula prije operacije izdvojila bi pacijente pod povećanim rizikom, ali dodatne studije su potrebne prije njihovog uvođenja u svakodnevnu kliničku praksu. (30,42)

3.4.2. RENOPROTEKTIVNE INTERVENCIJE U PERIOPERATIVNOM RAZDOBLJU

S obzirom na nedostatak adekvatne terapije postoperativne ABO, kao najučinkovitija strategija zaštite bubrežne funkcije pokazalo se održavanje hemodinamske stabilnosti i izbjegavanje izloženosti nefrotoksinima. (22)

Hemodinamsku stabilnost važno je održavati prije, za vrijeme i poslije operacije kako bi perfuzija bubrega bila zadovoljavajuća i kako bi se smanjio rizik od nastanka ABO.

Prije operacije poželjno je održavanje euvolemije i praćenje gubitaka tekućine uzrokovanih predoperativnim gladovanjem, čišćenjem crijeva ili akutnom bolešću. (5)

Poznato je da intraoperativni srednji arterijski tlak ispod 60 – 70 mmHg povećava rizik od nastanka ABO i smrtnost. (43) I magnituda i trajanje hipotenzije pridonose povećanom riziku pa se preporučuje intraoperativno srednji arterijski tlak održavati iznad 65 mmHg. (44)

Najučinkovitijim u prevenciji hipotenzijom uzrokovane postoperativne ABO se pokazalo korištenje terapiju usmjerenu cilju (engl. Goal - directed therapy) kao terapijsku strategiju održavanja hemodinamske stabilnosti u perioperativnom razdoblju. (5) Takva strategija podrazumijeva intraoperativno monitoriranje hemodinamike, na primjer ezofagealnim Doppler monitorom, te direktno računanje udarnog volumena, srčanog minutnog volumena i općenito volumnog statusa. Podatci dobiveni o funkciji srca i tlaku diktiraju preciznu primjeru tekućine, inotropa i vazopresora. (45) Meta-analiza iz 2019. potvrdila je da korištenje terapije usmjerene cilju najbolje unaprjeđuje perfuziju i oksigenaciju bubrega u pacijenata za vrijeme abdominalne i ortopedske kirurgije. (46)

U stanjima sepse kod pacijenata s ranije loše kontroliranom hipertenzijom pogodno djeluju veće vrijednosti tlaka. (44,47)

Ne postoji konsenzus o tome koja tehnika anestezije (regionalna naspram opće naspram kombinirane, ili intravenozna u odnosu na inhalacijsku) pokazuje smanjene stope postoperativne ABO u usporedbi s drugima. Sve su tehnike povezane s relativnom venodilatacijom i intraoperacijskom hipotenzijom koje mogu biti u podlozi razvoja ozljede bubrega. (12)

Na hipotenziju treba misliti i u postoperativnom razdoblju, kada klinički značajna hipotenzija (sistolički tlak < 90 mmHg) pogađa preko 30% pacijenata. (12) Često ostaje nekorrigirana duže nego intraoperativna hipotenzija i povezana je s povećanim rizikom od smrtnosti. (48) Hipotenzivni pacijenti pod većim su rizikom od razvoja ABO te im adekvatnom nadoknadom tekućine i primjenom vazopresora treba korigirati krvni tlak. (12)

Za nadoknadu tekućine u perioperativnom razdoblju najčešće se koristi fiziološka otopina iako je poznato da davanje velikih količina može uzrokovati hiperkloremijsku metaboličku acidozu. Istraživanja na životinjama pokazala su da hiperkloremija dovodi do vazokonstrukcije renalne arterije i posljedične ishemije i ozljede bubrega češće kod primjene fiziološke otopine u usporedbi s balansiranim otopinama. (49) Sveukupno balansirane otopine kristaloida, poput Ringerovog laktata, Hartmannove otopine i Plasma-Lyte, pokazale su se superiornima nad 0,9%-tnom fiziološkom otopinom kod pacijenata koji nemaju hipokloremiju. (5,49) U održavanju hemodinamske stabilnosti primjenju se i vazoaktivni te inotropni lijekovi. Efekti ovih lijekova na renalnu perfuziju variraju i njihovo korištenje treba prilagoditi kliničkoj situaciji. Sveukupno najčešće korišten vazopresor za održavanje renalne perfuzije je noradrenalin. (15)

Što se tiče diuretika, smatralo se kako diuretici Henleove petlje, prvenstveno furosemid, smanjuju potrošnju kisika i time potencijalno smanjuju rizik ishemije u bubregu te potiču ispiranje toksičnih tvari. (50) Ipak, klinička istraživanja nisu podržala ovu teoriju te bi korištenje diuretika trebalo ovisiti o isključivo volumnom statusu pacijenta. Štoviše, profilaktička primjena furosemida u perioperativnom razdoblju povećava incidenciju postoperativne ABO. (51) Stoga ako pacijent nema ekspanziju intravaskularnog volumena ili ukupan višak vode u tijelu, diuretike treba izbjegavati. (1) Istraživani su i brojni lijekovi koji bi poboljšali renalnu perfuziju i dostavu kisika. Ti lijekovi uključuju fenoldopam, dopamin i atrijski natriuretski peptid. Ipak, za sada nije dokazana korist niti jedne vrste specifične farmakološke terapije u prevenciji postoperativne ABO. (1,5)

Osim održavanja hemodinamske stabilnosti, od izrazite važnosti u prevenciji razvoja ABO pokazalo se i izbjegavanje primjene nefrotoksina u terapeutske i dijagnostičke svrhe. Primjena ACE inhibitora i ARB-ova rutinski se ne preporučuje 24 sata prije operacije jer je njihova upotreba povezana s većim rizikom razvoja intraoperativne hipotenzije koja je poznati rizični faktor za nastanak postoperativne ABO. (5) Iako je ovo mišljenje duboko ukorijenjeno u

medicinskoj praksi, istraživanje iz 2018. pokazalo je da predoperativno ukidanje navedenih lijekova nema protektivnu ulogu u razvoju postoperativne ABO. (52)

Ipak, ako je terapija ACE inhibitorima i ARB-ovima zaustavljena u predoperativnom razdoblju, preporučljivo je njihovo ponovno uvođenje unutar prvih 48 h kod hemodinamski stabilnih pacijenata bez znakova ABO. (5)

Nadalje, nesteroidni antireumatici se generalno izbjegavaju kod pacijenata s povišenim rizikom od razvoja ABO, ali su kod pacijenata s niskim rizikom potencijalno korisni jer omogućavaju snižavanje doze opioida u terapiji boli. (5) Iako često korišteni u terapiji postoperativne boli kod pacijenata s normalnom funkcijom bubrega, njihov učinak na rizik od razvoja ABO nije dovoljno proučen. (53)

Također, nefrotoksične antibiotike, poput aminoglikozida i vankomicina, preporučuje se izbjegavati tijekom cijelog perioperativnog razdoblja. Na primjer, zamjenom gentamicina za manje nefrotoksičan koamoksiklav u profilaksi za vrijeme ortopedskih zahvata, smanjena je incidencija postoperativne ABO. (54)

Kontrastna sredstva povijesno se smatraju važnim uzrokom akutne bubrežne ozljede, ali pojedine novije studije na pacijentima u JIL-u nisu našle značajnu razliku u pojavnosti ABO ovisno o izloženosti modernim kontrastnim sredstvima. (15) Stoga se, prema novijim spoznajama, može zaključiti da je rizik od ABO uzrokovane kontrastom puno manji nego što se prije mislilo. (55) Iz tog razloga preporučuje se ne odgađati kontrastne pretrage ako mogu pomoći u postavljanju dijagnoze životno ugrožavajućeg stanja. (44) U drugim situacijama potrebno je odvagati nesigurnost rizika kontrastne pretrage i prednosti postavljanja dijagnoze, prije donošenja odluke o provođenju pretrage. (15)

3.4.3. POSTOPERATIVNA PREDIKCIJA RIZIKA

U idealnom slučaju pacijenti pod visokim rizikom od razvoja ABO već su prepoznati u predoperativnom razdoblju. Kod tih pacijenata, u ranom postoperativnom razdoblju mogu se mjeriti razine validiranih biomarkera i predvidjeti razvoj ili napredovanje ABO. Najveći potencijal pokazali su urinarni biomarkeri stresa TIMP-2 i IGFBP-7 opisani ranije. (32) Dokazano je da povećana razina TIMP-2 x IGFBP-7 ($>0.3 \text{ (ng/mL)}^2/1000$) u urinu s visokom

osjetljivošću i specifičnošću predviđa takozvanih Major Adverse Kidney Events (smrt, dijaliza ili prezistentna bubrežna disfunkcija) unutar 30 dana (MAKE30). (56)

Ispitivanja su pokazala da je pravodobno pokretanje preventivnih strategija u postoperativnom razdoblju efektivno u prevenciji nastanka i razvoja ABO u pacijenata s pozitivnim navedenim biomarkerima stresa. (31) Na primjer, u vaskularnoj kirurgiji pacijentima s pozitivnim rizičnim faktorima mjeri se urinarni biomarker TIMP-2 x IGFBP7 i ovisno o rezultatu se provodi stratifikacija rizika i optimalna postoperativna skrb. (57)

Konkretno, studija iz 2020. pokazala je da preventivne mjere u pacijenata s pozitivnim urinarnim biomarkerima nakon kardiokirurških zahvata smanjuje incidenciju srednje teške i teške ABO. (58) Isto je pokazano i kod pacijenata nakon abdominalnih zahvata, ali dugoročna korist u vidu smanjenja smrtnosti još uvijek nije utvrđena. (59)

3.5. LIJEČENJE

Nastalu postoperativnu akutnu bubrežnu ozljedu bitno je što ranije dijagnosticirati i liječiti, a određene mjere treba započeti već i kod sumnje na ABO te kod visokorizičnih pacijenata. (5) Fokus u liječenju ABO ostaje na provođenju istih intervencija koje se koriste u prevenciji njezinog nastanka, prvenstveno na održavanju hemodinamske stabilnosti, a dodatan fokus treba staviti i na rano prepoznavanje i brzo liječenje potencijalnih komplikacija poput poremećaja acidobazne ravnoteže i elektrolita.

U težim oblicima ABO ponekad je jedini modalitet liječenja bubrežna nadomjesna terapija (engl. Renal replacement therapy, RRT).

3.5.1. RANA DIJAGNOZA

Kod sumnje na razvoj postoperativne ABO treba provesti detaljnu procjenu funkcije bubrega (KHA) i pokušati otkriti etiologiju ozljede. (5) U postkirurških pacijenata ABO je često i multifaktorijalne etiologije i ponekad teško je razlučiti što je glavni razlog. KHA uključuje pregled svih potencijalnih rizičnih faktora perioperativnog razdoblja, uključujući identificiranje izloženosti potencijalnim nefrotoksinima i pregled toka operacije. Nadalje provodi se detaljan klinički pregled, a uz klasične laboratorijske pretrage funkcije bubrega preporučuje se i procjena oštećenja bubrega novim biomarkerima. (5) Također, uvijek je kod sumnje na ABO bitno u početku, uz pomoć radioloških tehnika (prvenstveno ultrazvuka) isključiti postrenalne uzroke ABO s obzirom na to da je pristup liječenju tada drugačiji.

3.5.2. KDIGO CARE BUNDLE

U svrhu generaliziranja postupka liječenja, a i prevencije razvoja ABO, definiran je “KDIGO care bundle”. To je svojevrsan paket renoprotektivnih mjera čija je korist utemeljena na dokazima. (4,44)

KDIGO care bundle (60):

- prekinuti primjenu nefrotoksičnih supstanci, ako je moguće,
- osigurati volumni status i adekvatni perfuzijski tlak,
- razmotriti funkcionalno praćenje hemodinamskog statusa,
- pratiti razine serumskog kreatinina i količinu izlučenog urina,

- izbjegavati razdoblja hiperglikemije,
- razmotriti alternative radiokontrastnim procedurama.

“KDIGO care bundle” između ostaloga uključuje i prethodno detaljnije razrađene preporuke o održavanju hemodinamske stabilnosti i izbjegavanju nefrotoksičnosti. Bitno je napomenuti da je to paket općenitih terapijskih mjera i može se primjeniti u većini slučajeva bez razlikovanja o kojoj se etiologiji ABO radi. Naravno ovdje su važna iznimka postoperativne ABO nastale zbog opstrukcije ili zbog izravne ozljede mokraćnog sustava. Primjena “KDIGO care bundle” u terapiji nastale ABO dokazano smanjuje rizik od progresije ABO i mortalitet. (61) To su ujedno i preventivne mjere koje su se provodile u spomenutim studijama nakon kardiokirurških i abdominalnih operacija kada su u prepoznavanju visokorizičnih pacijenata korišteni novi urinarni biomarkeri TIMP-2 x IGFBP7. (58,59)

3.5.3. DIURETICI

Kada se govori o primjeni diuretika u okvirima akutne bubrežne ozljede, prvenstveno se misli na diuretike Henleove petlje, odnosno na furosemid. Furosemid se često primjenjuje u jedinicama intenzivnog liječenja u svrhu poticanja diureze što čini inhibiranjem reapsorpcije natrija i klorida. Međutim, kao što nije dokazana korist diuretika u prevenciji nastanka ABO, prema svim trenutnim spoznajama, čini se da nemaju pozitivan učinak ni na već uspostavljenu postoperativnu ABO. (50) Diuretici petlje smanjuju volumen cirkulirajuće krvi putem venodilatacije i diureze te mogu uzrokovati smanjenje protoka krvi kroz bubrege i smanjenje GRF. Ovim mehanizmom diuretici mogu potencijalno uzrokovati ili pogoršati bubrežnu ozljedu pa je iz tog razloga njihova primjena ograničena na pacijente s jasnim volumnim preopterećenjem. (62) Čak su neka istraživanja dokazala povezanost primjene diuretika Henleove petlje s većom smrtnosti što se pripisuje posljedičnom kasnijem započinjanju bubrežne nadomjesne terapije. (63) Ipak diuretici su izuzetno korisni u održavanju euvolumnog statusa pacijenta, odnosno u otklanjanju eventualnog viška tekućine u tijelu i korekciji elektrolitnog disbalansa. (63) Zaključno, preporučuje se individualizirani pristup pacijentu, uzimajući u obzir temeljni uzrok bubrežne ozljede i opće stanje pacijenta. Ključno je i nakon primjene diuretika dalje pažljivo pratiti parametre bubrežne funkcije i prilagoditi dozu i trajanje terapije ovisno o bubrežnoj funkciji, volumnom te elektrolitnom statusu pacijenta. (50)

3.5.4. BUBREŽNA NADOMJESNA TERAPIJA

U pacijenata sa težim oblicima ABO ponekad je nužna bubrežna nadomjesna terapija (engl. Renal replacement therapy, RRT). KDIGO smjernice preporučuju uvođenje RRT hitno ako postoje životnougrožavajuće promjene u volumnom statusu pacijenta, elektrolitima te u acidobaznoj ravnoteži. (4)

Svakako RRT treba započeti ukoliko pacijent ispunjava neki od klasičnih kriterija (64):

- plućni edem rezistentan na diuretike,
- hiperkalemija refraktorna na terapiju,
- metabolička acidoza refraktorna na terapiju,
- uremijske komplikacije (perikarditis, encefalopatija, krvarenje),
- intoksikacija toksičnim alkoholima, litijem i salicilatima.

U svim ostalim slučajevima treba uzeti u obzir širi klinički kontekst, a ne samo pojedine granične laboratorijske vrijednosti. (42) Najbolje vrijeme za započeti RRT i dalje predstavlja predmet rasprave. Unatoč brojnim rađenim studijama, ranije uvođenje RRT u terapiju pacijenata bez evidentnih životnougrožavajućih indikacija većinom se nije pokazalo učinkovitim. (15) Kod ranog uvođenja postoji opasnost od nastanka hipotenzije, hiperfosfatemije i duže ovisnosti o RRT pa se do određenog trenutka provoditi strategiju promatranja i čekanja (“watch and wait”) (15,65) Takav pristup opravdava i STARRT-ABO studija koja je iznijela dokaze da bi rano započinjanje RRT bez konvencionalnih indikacija moglo nepotrebno izložiti pacijente rizicima i komplikacijama RRT i doprinosi većoj ovisnosti o RRT unutar 90 dana od započinjanja. (66). U budućnosti se očekuje razvoj novih biomarkera i uspostavljanje referentnih graničnih vrijednosti prema kojima bi donošenje odluka o započinjanju RRT bilo jednostavnije.

Jednom kada je donesena odluka o započinjanju RRT, potrebno je odlučiti o modalitetu RRT koja će se provoditi: kontinuirana ili intermitenta. Prema nekim studijama kontinuirana RRT bolje održava hemodinamsku stabilnost i renalnu perfuziju te se prema KDIGO smjernicama preporučuje kod svih hemodinamski nestabilnih pacijenata. (4,67) Ipak, zbog nedostatka podataka koji upućuju na bolje preživljenje ili oporavak bubrežne funkcije uz određeni modalitet, te modalitete treba smatrati komplementarnima. (1)

3.6. PROGNOZA

Po definiciji ABO traje do 7 dana, a ovisno o jačini i trajanju nokse, prethodnom zdravlju bubrega i komorbiditetima pacijenta, postoji više potencijalnih ishoda. Bubrežni prije nastanka ABO može biti zdrav (GFR > 90 ml/min, RFR > 30 ml/min), visoko osjetljiv (GFR > 90 ml/min, ali RFR < 30 ml/min) ili ispunjavati kriterije za CKD. ABO koja se razvije dijeli se na tri stupnja. Ako je ABO prvog stupnja, najčešće dolazi do rezolucije i popravka oštećenja, što kasnije vodi k potpunom oporavku funkcije bubrega. Kod ABO drugog i trećeg stupnja oštećenja mogu regredirati, perzistirati ili progredirati. Ovisno o uspješnosti mehanizma popravka stanica može doći do potpunog ili djelomičnog popravka oštećenja, ali i do progresivnog ožiljkavanja tkiva koje vodi u nastanak kronične bubrežne bolesti. Bitno je spomenuti da su mogući i relapsi i rekurentne ABO nakon kojih su oštećenja većinom opsežnija. (10)

Neovisno o etiologiji, postoperativna ABO dokazano povećava rizik od drugih postoperativnih komplikacija i smrtnost. (5) Kod pacijenata koji postoperativno primljeni u jedinice intenzivnog liječenja i koji su razvili ABO, čak i ako se bubrežna funkcija potpuno oporavila, preživljenje tijekom 10 godina bilo je niže nego kod pacijenata koji nisu razvili ABO. (68) Postoperativna ABO logično je povezana i s dužim boravkom u bolnici i povećanim troškovima liječenja. (69)

Postoperativne komplikacije poput infekcija, produljene mehaničke ventilacije i kardiovaskularnih događaja češće se pojavljuju kod pacijenata sa ABO. (57) Postoje i dokazi da ABO kao takva može ubrzati razvoj kardiovaskularne bolesti što se povezuje s upalom na sistemnoj razini i oštećenjem udaljenih organa uzrokovanog ABO. (70) Patofiziologija ovog procesa je multifaktorijalna. (15)

Povećan je rizik i od rekurentnih epizoda ABO te progresivne deterioracije bubrežne funkcije, nastanka CKD i ovisnosti o dijalizi. (5,71) Progresija prema bubrežnom zatajenju tijekom 10 godina kod pacijenata nakon ABO bila je 2,3 % u usporedbi za 0,4% kod pacijenata sa zdravim bubrezima. Taj postotak još je i veći ako osoba ima podležeću CKD i iznosi 15,7%. (71)

Kako bi se poboljšala ukupna prognoza pacijenata koji razviju postoperativnu ABO razvijaju se strategije monitoriranja i dugoročnog praćenja pacijenata nakon otpusta iz bolnice.

Ključni prioriteti dugoročnog praćenja i liječenja su oporavak bubrežne funkcije, sprječavanje progresije u CKD i kontrola komorbiditeta. Iz tog razloga ADQI preporučuje “care bundle” koji se uključuje procjenu funkcije bubrega, edukaciju pacijenata, pregled i prilagodbu lijekova, kontrolu krvnog tlaka i protokol bolovanja. (72)

Još uvijek nije univerzalno dogovoreno koje je najbolje vrijeme za početak kontrolnih pregleda i njihovu frekvenciju. (72) Međutim, razumno je koristiti čimbenike kao što su ozbiljnost i trajanje ABO za odlučivanje o učestalosti i prirodi praćenja. (73)

Procjenu zdravlja bubrega (KHA) trebalo bi obaviti najkasnije do 30 dana od otpusta iz bolnice za sve pacijente koji dožive postoperativnu ABO ili AKD. KHA treba uključiti procjenu glomerularne filtracije (mjeranjem razine kreatinina u serumu) i trajnih znakova oštećenja bubrega (npr. albuminurija). (5)

4. ZAKLJUČAK

Akutna bubrežna ozljeda (ABO) česta je komplikacija u postoperativnom razdoblju posebice kod pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja. Blagi do umjereni stupnjevi ABO češći su od teške ABO, ali svi su stupnjevi povezani sa značajno većim stopama morbiditeta i mortaliteta. Postoperativna ABO heterogeni je klinički sindrom s varijabilnim kliničkim tijekom i stoga je potreban integrirani pristup prevencije i liječenja koji se sastoji od fokusiranih serijskih procjena zdravlja bubrega (KHA). KHA se temelji na sveobuhvatnom sagledavanju pacijenta, procjeni rizika određenog operativnog zahvata te kontinuiranom praćenje bubrežne funkcije. Incidencija postoperativne ABO može se smanjiti perioperativnim nadzorom i regulacijom rizičnih čimbenika i ranim prepoznavanjem razvoja ozljede. Čimbenici rizika za razvoj postoperativne ABO slični su među kirurškim područjima, ali nisu identični pa zato i ne postoji univerzalna mjera prevencije razvoja bubrežne ozljede. Modeli predviđanja rizika i novi biomarkeri mogu pomoći u identificiranju pacijenata s većim rizikom od postoperativne ABO, te u prepoznavanju ranih stadija subkliničke ABO omogućujući pravovremenu intervenciju i donošenje odluka. Novi biomarkeri predstavljaju važan napredak u dijagnostici ABO i u budućnosti se očekuje razvoj preciznijih markera i uspostavljanje referentnih intervala. Liječenje postoperativne ABO podrazumijeva prvenstveno održavanje hemodinamske stabilnosti i izbjegavanje primjene nefrotoksičnih tvari, a skupovi smjernica kao što je “KDIGO care bundle” služe u upravljanju postupkom liječenja ABO.

ZAHVALE

Zahvaljujem se svome mentoru prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću na predloženoj temi, literaturi i pomoći tijekom pisanja diplomskog rada.

Najviše hvala mojim roditeljima Vesni i Miljenku, bratu Hrvoju, bakama, dedama, tetama i svima koji su vjerno pamtili datume ispita, zvali za amaterske medicinske savjete i držali fige kada je trebalo. Hvala vam na ljubavi, svakodnevnoj podršci i savjetima bez kojih ovo ne bi bilo moguće.

Hvala i svim prijateljima s kojima sam proživjela najljepše studentske dane. Hvala vam na svakom razgovoru, na smijehu i na inspiraciji.

LITERATURA

1. Parrillo JE, Dellinger RP. Critical care medicine: principles of diagnosis and management in the adult. 5th edition. 2019.
2. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482–93.
3. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2021;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter* [Internet]. 2012;2(1):1–138. Available from: <http://www.kidney-international.org>
5. Prowle JR, Forni LG, Bell M, Chew MS, Edwards M, Grams ME, et al. Postoperative acute kidney injury in adult non-cardiac surgery: joint consensus report of the Acute Disease Quality Initiative and PeriOperative Quality Initiative. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2021;17(9):605–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-021-00418-2>
6. Lanken, P. N., Manaker, S., Kohl, B. A., Hanson CW. The intensive care unit manual. In: Elsevier/Saunders. 2014.
7. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF et al. Acute Kidney Injury [Internet]. StatPearls Publishing. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/>
8. Dalal R, Bruss ZS SJ. Physiology, Renal Blood Flow and Filtration [Internet]. StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482248/?report=classic>
9. Barash PG. Clinical Anesthesia. Clinical Anesthesia. 2017.
10. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949–64.
11. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2018;14(10):607–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0052-0>
12. Boyer N, Eldridge J, Prowle JR, Forni LG. Postoperative Acute Kidney Injury. *Clin J*

- Am Soc Nephrol. 2022;17(10):1535–45.
13. Weiss R, Saadat-Gilani K, Kerschke L, Wempe C, Meersch M, Zarbock A, et al. Epidemiology of Surgery-Associated Acute Kidney Injury (EPIS-AKI): Study protocol for a multicentre, observational trial. *BMJ Open*. 2021;11(12).
 14. 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(9):2231–8.
 15. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021;47(8):835–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06454-7>
 16. Wang J, Yu W, Zhai G, Liu N, Sun L, Zhu J. Independent risk factors for postoperative AKI and the impact of the AKI on 30-day postoperative outcomes in patients with type A acute aortic dissection: an updated meta-analysis and meta-regression. 2018;10(5):2590–8.
 17. Privratsky JR, Fuller M, Raghunathan K, Ohnuma T, Bartz RR, Schroeder R, et al. Postoperative Acute Kidney Injury by Age and Sex: A Retrospective Cohort Association Study. *Anesthesiology*. 2023;138(2):184–94.
 18. Hobson C, Singhanian G, Bihorac A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient. *Crit Care Clin* [Internet]. 2015;31(4):705–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.007>
 19. Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals*. 2010;3(7):2291–321.
 20. Rasmussen SR, Kandler K, Nielsen R V., Jakobsen PC, Ranucci M, Ravn HB. Association between transfusion of blood products and acute kidney injury following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(10):1397–404.
 21. Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al. Cardiac and vascular surgery-associated acute kidney injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11).
 22. Ostermann M, Cennamo A, Meersch M, Kunst G. A narrative review of the impact of surgery and anaesthesia on acute kidney injury. *Anaesthesia*. 2020;75(S1):e121–33.
 23. O’Connor ME, Hewson RW, Kirwan CJ, Ackland GL, Pearse RM, Prowle JR. Acute kidney injury and mortality 1 year after major non-cardiac surgery. *Br J Surg*. 2017;104(7):868–76.

24. Quan S, Pannu N, Wilson T, Ball C, Tan Z, Tonelli M, et al. Prognostic implications of adding urine output to serum creatinine measurements for staging of acute kidney injury after major surgery: A cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(12):2049–56.
25. Joannidis M, Forni LG, Haase M, Koyner J, Shi J, Kashani K, et al. Use of Cell Cycle Arrest Biomarkers in Conjunction With Classical Markers of Acute Kidney Injury. *Crit Care Med*. 2019;47(10):E820–6.
26. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. 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(17):1752–61.
27. Sharrod-Cole H, Fenn J, Gama R, Ford C, Giri R, Luckraz H. Utility of plasma NGAL for the diagnosis of AKI following cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep [Internet]*. 2022;12(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10477-5>
28. Geng J, Qiu Y, Qin Z, Su B. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *J Transl Med [Internet]*. 2021;19(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02776-8>
29. Lobdell KW, Parker DM, Likosky DS, Rezaee M, Wyler von Ballmoos M, Alam SS, et al. Preoperative serum ST2 level predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]*. 2018;156(3):1114-1123.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.149>
30. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, Küllmar M, Kellum JA, Schmit D, et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *Lancet*. 2019;394(10197):488–96.
31. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw open*. 2020;3(10):e2019209.
32. Pickering JW, Endre ZH. Bench to bedside: The next steps for biomarkers in acute kidney injury. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2016;311(4):F717–21.
33. Engelman DT, Kellum JA. The difficulty of predicting postoperative acute kidney injury from preoperative clinical data. *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]*. 2018;156(3):1124.

Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.071>

34. Kellum JA, Lameire N, Aki K, Work G. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(Part 1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23394211/>
35. Thakar C V., Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):162–8.
36. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2006;114(21):2208–16.
37. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2012;93(1):337–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.09.010>
38. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: Results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009;110(3):505–15.
39. Bell S, Dekker FW, Vadiveloo T, Marwick C, Deshmukh H, Donnan PT, et al. Risk of postoperative acute kidney injury in patients undergoing orthopaedic surgery-development and validation of a risk score and effect of acute kidney injury on survival: Observational cohort study. *BMJ*. 2015;351.
40. Collaborative S. Prognostic model to predict postoperative acute kidney injury in patients undergoing major gastrointestinal surgery based on a national prospective observational cohort study. *BJS open*. 2018;2(6):400–10.
41. Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, et al. Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(4):1094–101.
42. Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. Perioperative acute kidney injury: Prevention, early recognition, and supportive measures. *Nephron*. 2018;140(2):105–10.
43. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):563–74.
44. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section,

- European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):730–49.
45. Calvo-Vecino JM, Ripollés-Melchor J, Mythen MG, Casans-Francés R, Balik A, Artacho JP, et al. Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low–moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial). *Br J Anaesth.* 2018;120(4):734–44.
 46. Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Brienza N. Hemodynamic goal-directed therapy and postoperative kidney injury: An updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):1–13.
 47. Tran PNT, Kusirisin P, Kaewdountien P, Phannajit J, Srisawat N. Higher blood pressure versus normotension targets to prevent acute kidney injury: a systematic review and meta-regression of randomized controlled trials. *Crit Care [Internet].* 2022;26(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04236-1>
 48. Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, Mao G, Leslie K, Vásquez SM, et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology.* 2018;128(2):317–27.
 49. Ostermann M, Liu K, Kashani K. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Chest [Internet].* 2019;156(3):594–603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.004>
 50. Bell S, Ross VC, Zealley KA, Millar F, Isles C. Management of post-operative acute kidney injury. *Qjm.* 2017;110(11):695–700.
 51. Tagawa M, Ogata A, Hamano T. Pre- and/or intra-operative Prescription of diuretics, but not renin-angiotensin-system inhibitors, is significantly associated with acute kidney injury after non-cardiac surgery: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2015;10(7):1–12.
 52. Drake TM, Cheung LK, Gaba F, Glasbey J, Griffiths N, Helliwell RJ, et al. Association between peri-operative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-2 receptor blockers and acute kidney injury in major elective non-cardiac surgery: a multicentre, prospective cohort study. *Anaesthesia.* 2018;73(10):1214–22.
 53. Bell S, Rennie T, Marwick CA, Davey P. Effects of peri-operative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative kidney function for adults with normal kidney function. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(11).
 54. Walker H, Patton A, Bayne G, Marwick C, Sneddon J, Davey P, et al. Reduction in post-operative acute kidney injury following a change in antibiotic prophylaxis policy for

- orthopaedic surgery: An observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2598–605.
55. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF, Kashani K. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):774–84.
56. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(1):1–12.
57. Hobson C, Lysak N, Huber M, Scali S, Bihorac A. Epidemiology, outcomes, and management of acute kidney injury in the vascular surgery patient. *J Vasc Surg* [Internet]. 2018;68(3):916–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.017>
58. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1551–61.
59. Göcze I, Jauch D, Götz M, Kennedy P, Jung B, Zeman F, et al. Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury after Major Surgery. *Ann Surg.* 2018;267(6):1013–20.
60. Jamme M, Legrand M, Geri G. Outcome of acute kidney injury: how to make a difference? *Ann Intensive Care* [Internet]. 2021;11(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00849-x>
61. Kolhe N V, Reilly T, Leung J, Fluck RJ, Swinscoe KE, Selby NM, et al. Original Articles A simple care bundle for use in acute kidney injury : a propensity score-matched cohort study. 2016;(May):1846–54.
62. Hegde A. Diuretics in acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24:S98–9.
63. Gameiro J, Fonseca JA, Marques F, Lopes JA. Management of acute kidney injury following major abdominal surgery: A contemporary review. *J Clin Med.* 2020;9(8):1–16.
64. Pannu N, Gibney RN. Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1(2):141–50.
65. Ostermann M, Lumlertgul N. Wait and see for acute dialysis: but for how long? *Lancet.* 2021;397(10281):1241–3.
66. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J*

- Med. 2020;383(3):240–51.
67. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NKJ, Bagshaw SM, Burns KEA, Friedrich JO, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: A retrospective cohort study. *Crit Care Med*. 2014;42(4):868–77.
 68. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, Hobson CE, Schold JD, Gabrielli A, et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg*. 2009;249(5):851–8.
 69. Romagnoli S, Zagli G, Tuccinardi G, Tofani L, Chelazzi C, Villa G, et al. Postoperative acute kidney injury in high-risk patients undergoing major abdominal surgery. *J Crit Care* [Internet]. 2016;35:120–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.012>
 70. James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(4):193–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0247-z>
 71. Gameiro J, Neves JB, Rodrigues N, Bekerman C, Melo MJ, Pereira M, et al. Acute kidney injury, long-term renal function and mortality in patients undergoing major abdominal surgery: A cohort analysis. *Clin Kidney J*. 2016;9(2):192–200.
 72. Kashani K, Rosner MH, Haase M, Lewington AJP, O'Donoghue DJ, Wilson FP, et al. Quality improvement goals for acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(6):941–53.
 73. Mehta S, Chauhan K, Patel A, Patel S, Pinotti R, Nadkarni GN, et al. The prognostic importance of duration of AKI: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):1–10.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15.5.1999. godine u Zagrebu, gdje sam pohađala osnovnu školu i prva dva razreda V. gimnazije. Daljnje srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Ujedinjenom Kraljevstvu u školi “Woodhouse grove school”. Nakon mature, 2017. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.

Za vrijeme studija primila sam Dekanovu nagradu za akademski uspjeh u godini 2018./2019. U 2020. godini postala sam član udruge StEPP (Studentska ekipa prve pomoći) s kojom sam imala priliku voditi brojne edukacije za studente iz područja hitne medicine. S udrugom sudjelujem i u provedbi nacionalne javnozdravstvene kampanje Oživi me.

Osim toga, u sklopu studentske udruge CroMSIC, radila sam na projektu o reproduktivnom zdravlju, The Talk. Također, više godina sudjelovala sam na međunarodnom studentskom kongresu CROSS.

U kolovozu 2021. godine odradila sam mjesec dana kliničke prakse na studentskoj razmjeni u Italiji na odjelu Interne medicine u Sveučilišnoj bolnici Catania.

Na šestoj godini, u sklopu Erasmus studijskog boravka, ljetni semestar završila sam na sveučilištu “Charles University” u Pragu.