



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Ιωάννης ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**" ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ
ΕΠΕΜΒΑΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ "**

υπό

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Χ. ΚΑΡΑΘΑΝΑΣΗ

Νεφρολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2019

© 2019 ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΡΑΘΑΝΑΣΗΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (16^η/19-06-2019 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ιωάννης **Στεφανίδης**
(Επιβλέπων) Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Νικόλαος **Τσιλιμίγκας**
Καθηγητής, Χειρουργικής Καρδιάς Αγγείων Θώρακα, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Αλεξάνδρα **Μπαργιώτα**
Επίκουρη Καθηγήτρια, Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Θεόδωρος **Ελευθεριάδης**
Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Επαμεινώνδας **Ζακυνθινός**
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Δημοσθένης **Μακρής**
Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Σπυρίδων **Ποταμιάνος**
Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Στην Υπεραγία Θεοτόκο

Στους γονείς, τη σύζυγό μου και τα παιδιά μου

Στη μνήμη του πατέρα μου

Δημήτριος Καραθανάσης

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΤΙΤΛΟΙ

- 1985 Απολυτήριο Λυκείου
- 1991 Πτυχίο Ιατρικής - Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Λίαν Καλώς)
- 2013 Μεταπτυχιακό «Διοίκηση Μονάδων Υγείας» Πανεπιστημίου Κύπρου
- 2017 Πτυχίο Θεολογίας - Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Άριστα)

ΘΕΣΕΙΣ

- 1991-1992 Ιατρός 401 ΓΣΝΑ (Κυκλική εκπαίδευση σε κλινικές)
- 1992-1994 Ιατρός στις Ελληνικές Δυνάμεις Καταδρομών
- 1994-1996 Ειδικευόμενος στην Παθολογία (Β΄ Παθολογική Κλινική του 401 ΓΣΝΑ)
- 1996-2000 Ειδικευόμενος στη Νεφρολογία (Νεφρολογική Κλινική του ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»)
- 2000-2001 Επιμελητής Νεφρολογικής Κλινικής του 401 ΓΣΝΑ
- 2001-2002 Επιμελητής Νεφρολογικής Κλινικής του 424 ΓΣΝΕ
- 2002-2005 Επιμελητής Νεφρολογικής Κλινικής του 417 ΝΙΜΤΣ και επιστημονικός υπεύθυνος της MTN της Κλινικής «Γαληνός»
- 2005-2009 Διευθυντής MTN 401 ΓΣΝΑ και επιστημονικός υπεύθυνος της MTN της Κλινικής «Γαληνός»
- 2009-2010 Διευθυντής MTN 401 ΓΣΝΑ και επιστημονικός υπεύθυνος της MTN του ομίλου «Ιατρικό-Αθηνών»
- 2010-2012 Επιστημονικός υπεύθυνος της MTN του ομίλου «Ιατρικό-Αθηνών»
- 2012-2013 Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής του 401 ΓΣΝΑ και επιστημονικός υπεύθυνος της MTN του ομίλου «Ιατρικό-Αθηνών»
- 2013-2016 Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής του 401 ΓΣΝΑ και επιστημονικός συνεργάτης της MTN του ομίλου «Μεσόγειος-Αθηνών»
- 2016-σήμερα Διευθυντής 404 ΓΣΝ

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλική

" ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ "

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΡΑΘΑΝΑΣΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης** Καθηγητής, Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)
2. **Δρ. Νικόλαος Τσιλιμίγκας** Καθηγητής, Χειρουργικής Καρδιάς Αγγείων Θώρακα Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα** Επίκουρη Καθηγήτρια, Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Εισαγωγή: Η σχετιζόμενη με καρδιοχειρουργική επέμβαση οξεία νεφρική βλάβη (ΣΚΕ-ONB) αποτελεί μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές των καρδιακών επεμβάσεων. Το δεδομένο του γνωστού χρόνου υλοποίησης ενός προγραμματισμένου χειρουργείου καρδιάς, το καθιστά ιδανικό μοντέλο μελέτης των μηχανισμών έγκαιρης διάγνωσης και πρόληψης της ΣΚΕ-ONB. Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει την επίδραση της ενυδάτωσης τόσο στη συχνότητα της ΣΚΕ-ONB όσο και στους βιοδείκτες Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) και Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) εστιάζοντας στα διαλύματα διττανθρακικού νατρίου και χλωριούχου νατρίου. Δευτερογενής στόχος είναι να εξετάσει τη διαγνωστική αξία βιοδεικτών στην πρόβλεψη της ΣΚΕ-ONB εστιάζοντας στο σύστημα πρόβλεψης Age-Creatinine-Ejection Fraction (ACEF score), τη μεταβολή της κρεατινίνης ορού σε έξι ώρες από τη χορήγηση αναισθησίας (ΔSCr) καθώς και στα νεότερα μόρια NGAL και KIM-1 με στόχο την ανάδειξη ενός ιδανικού εργαλείου πρόληψης.

Υλικό και Μέθοδοι: Από τον Φεβρουάριο 2012 έως τον Οκτώβριο 2014, όλοι οι ενήλικες ασθενείς με προγραμματισμένο υπό συνθήκες εξωσωματικής κυκλοφορίας χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή/και βαλβιδικής υποκατάστασης και προδιάθεση εμφάνισης ΣΚΕ-ONB εντάχθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς μετά από τυχαιοποίηση έλαβαν ενδοφλεβίως ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διττανθρακικού νατρίου ή κανένα εκ των ανωτέρω για 24 ώρες. Οι βιοδείκτες NGAL και KIM-1 μετρήθηκαν στα ούρα προ της χορήγησης αναισθησίας και 18 ώρες μετεγχειρητικά. Η ΣΚΕ-ONB ορίστηκε με βάση τις ισχύουσες οδηγίες της ομάδας Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 24.

Αποτελέσματα: Από τους συνολικά 112 ασθενείς, τελικά εντάχθηκαν στη μελέτη 86 ασθενείς. ΣΚΕ-ONB εμφάνισαν 14 (16,3%) ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή διττανθρακικού νατρίου με την εμφάνιση ΣΚΕ-ONB. Επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της ενυδάτωσης με ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διττανθρακικού νατρίου στους ελεγχόμενους βιοδείκτες NGAL και KIM-1. ΔSCr, ACEF score, NGAL και KIM-1 ως βιοδείκτες ΣΚΕ-ONB παρουσίασαν AUC 0,537, 0,692, 0,575 και 0,507 αντίστοιχα. Ο συνδυασμός NGAL με KIM-1 παρουσίασε AUC 0,507 με παρόμοια χαμηλά αποτελέσματα και για τους συνδυασμούς ΔSCr με NGAL και KIM-1. Υψηλές AUC παρουσίασαν οι συνδυασμοί με ACEF score και κυρίως ο συνδυασμός μετεγχειρητικής NGAL με ACEF score με AUC 0,768. Ο συνδυασμός μετεγχειρητικών NGAL και KIM-1 με ACEF score παρουσίασε AUC 0,788.

Συμπεράσματα: Η ενυδάτωση με ισότονο διάλυμα διττανθρακικού νατρίου ή φυσιολογικού ορού δεν αποτρέπει την εμφάνιση ΣΚΕ-ONB ούτε επιδρά στους βιοδείκτες NGAL και KIM-1. Ο συνδυασμός NGAL 18 ώρες μετεγχειρητικά με ACEF score, αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό βιοδείκτη εκδήλωσης ΣΚΕ-ONB.

Summary

Background: Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury (CSA-AKI) is one of the most serious complications of heart surgery. The fact of the known time of an elective cardiac surgery makes it an ideal model for early diagnosis and prevention of CSA-AKI. The aim of the study is to investigate the effect of hydration both on the frequency of CSA-AKI and on the biomarkers Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) by focusing on sodium bicarbonate and sodium chloride solutions. Secondary aim is to examine the diagnostic value of biomarkers in the prediction of CSA-AKI by focusing on the predictive system of Age-Creatinine-Ejection Fraction (ACEF) score, the postoperative change in serum creatinine six hours after the induction of anesthesia (Δ SCr) as well as the newer molecules NGAL and KIM-1 with the pursuit of developing an ideal prevention tool.

Material and Methods: From February 2012 to October 2014, all adult patients who underwent elective, on pump artery bypass grafting and/or valve repair with a predisposition to manifest CSA-AKI were enrolled. Patients were randomized to intravenous infusion of isotonic sodium chloride or sodium bicarbonate or none of them for 24 hours. Urinary NGAL and KIM-1 were measured before the induction of anesthesia and 18 hours post-surgery. CSA-AKI was defined on the basis of the current guidelines of Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). All statistical analyses were conducted using SPSS 24.

Results: From a total of 112, finally enrolled in the study 86 patients. CSA-AKI appeared in 14 (16,3%) patients. No statistically significant correlation was observed between isotonic sodium chloride or sodium bicarbonate solution and the manifestation of CSA-AKI. Also, there was not observed any statistically significant effect of hydration with isotonic sodium chloride or sodium bicarbonate solution on biomarkers NGAL and KIM-1. Δ SCr, ACEF score, NGAL and KIM-1 as CSA-AKI biomarkers showed AUC of 0.537, 0.692, 0.575 and 0.507 respectively. NGAL and KIM-1 combination showed AUC of 0.507 while Δ SCr combinations with NGAL and KIM-1 had similarly low scores. The combinations with ACEF score showed high AUCs and especially the combination of post-operative NGAL with ACEF score had AUC of 0.768. The combination of post-operative NGAL and KIM-1 with ACEF score showed AUC of 0.788.

Conclusions: Hydration with isotonic sodium bicarbonate solution or normal saline does not deter the manifestation of CSA-AKI nor does it affect the biomarkers NGAL and KIM-1. The combination of NGAL 18 hours postoperatively with ACEF score is a reliable prognostic biomarker of CSA-AKI.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
1. ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ (ΟΝΒ)	12
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	12
1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	18
1.3 ΕΠΙΠΤΩΣΗ	19
1.4 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	21
1.5 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	22
1.6 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	24
1.7 ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	25
1.8 ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ.....	26
1.9 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	27
1.9.1 Γενικές αρχές.....	27
1.9.2 Χωρίς μηχανική υποστήριξη	27
1.9.3 Με μηχανική υποστήριξη.....	27
1.10 ΠΡΟΓΝΩΣΗ	29
1.10.1 Θνητότητα	29
1.10.2 Εξέλιξη σε ΧΝΝ	29
1.10.3 Ταση	30
1.11 ΠΡΟΛΗΨΗ	30
1.11.1 Γενική Πρόληψη.....	30
1.11.1.1 Αρχές γενικής πρόληψης της ΟΝΒ	30
1.11.2 Πρόληψη ειδικών κλινικών περιπτώσεων ΟΝΒ.....	35
1.11.2.1 Μετεγχειρητική ΟΝΒ.....	35
1.11.2.2 ΟΝΒ από Σκιαγραφικά	35
1.12 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ	38
1.12.1 Ορισμός.....	38
1.12.2 Αξιολόγηση.....	39
1.12.3 Κατηγορίες βιοδεικτών ΟΝΒ	40
1.12.3.1 Λειτουργικοί.....	41
1.12.3.2 Κυτταρικής βλάβης	41
1.12.3.3 Παύσης κυτταρικού κύκλου	42
1.12.4 NGAL.....	42

1.12.4.1	Βιολογία NGAL	42
1.12.4.2	NGAL ως βιοδείκτης ONB	43
1.12.5	KIM-1	44
1.12.5.1	Βιολογία KIM-1	44
1.12.5.2	KIM-1 ως βιοδείκτης ONB	45
2.	ONB ΜΕΤΑ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	46
2.1	ΟΡΙΣΜΟΣ	46
2.2	ΕΠΙΠΤΩΣΗ	46
2.3	ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	47
2.3.1	Προεγχειρητικοί	47
2.3.2	Διεγχειρητικοί	49
2.3.3	Μετεγχειρητικοί	50
2.4	ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	50
2.5	ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ	51
2.6	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	52
2.7	ΠΡΟΓΝΩΣΗ	54
2.8	ΠΡΟΛΗΨΗ	54
2.8.1	Συστήματα πρόβλεψης	55
2.8.2	Μέτρα πρόληψης	57
2.8.2.1	Ενδεικνύόμενα	57
2.8.2.2	Χρήζοντα περαιτέρω έρευνας	62
2.8.2.3	Μη ενδεικνύόμενα	63
2.9	ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ONB ΜΕΤΑ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	65
2.9.1	Υποξία ούρων	66
2.9.2	Ουρικό οξύ ορού	66
2.9.3	Κρεατινίνη ορού	66
2.9.4	Καρδιακοί βιοδείκτες	67
2.9.5	NGAL	67
2.9.6	KIM-1	69
2.9.7	TIMP2-IGFBP7	69

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	70
1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	70
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	71
2.1 Πληθυσμός Ασθενών	71
2.2 Σχεδιασμός Μελέτης	72
2.3 Καθορισμός Βιοδεικτών	75
2.4 Ορισμοί.....	75
2.5 Στατιστική Ανάλυση	75
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	76
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	85
4.1 Επίπτωση Οξείας Νεφρικής Βλάβης	85
4.2 Ενυδάτωση	86
4.3 Μεταβολές Βιοχημικών Μεταβλητών	88
4.4 Μεταβολές Βιοδεικτών NGAL και KIM-1	89
4.5 NGAL.....	89
4.6 KIM-1	92
4.7 Συνδυασμός NGAL, KIM-1.....	93
4.8 ΔSCr.....	93
4.9 Συνδυασμός ΔSCr, NGAL, KIM-1	94
4.10 ACEF score	95
4.11 Συνδυασμός / Διαστρωμάτωση με ACEF score.....	96
4.12 Πλεονεκτήματα μελέτης.....	98
4.13 Μειονεκτήματα μελέτης.....	98
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	98
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	100
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	142

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η όρος Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) εισήλθε στη νεφρολογική ορολογία το 2004 αντικαθιστώντας τον παλαιότερο όρο της Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ONA). [1,2] Η αναπόδραστη ανάγκη της αντικατάστασης του όρου της ONA πήγαζε κυρίως από δύο λόγους. Αφενός διότι για τον όρο ONA χρησιμοποιούνταν στην κλινική πράξη πάνω από 35 ορισμοί προκαλώντας σύγχυση και αποπροσανατολισμό. [3] Αφετέρου διότι ο όρος ONA επικεντρωνόταν μόνο στο κλινικοεργαστηριακό αποτέλεσμα της επελθούσης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας παραμερίζοντας το γεγονός ότι αυτή αποτελεί απόρροια μιας νεφρικής βλάβης που ξεκινά πολύ νωρίτερα με εκτενή αιτιολογία και παθοφυσιολογία. Έκτοτε η διεθνής νεφρολογική κοινότητα εστίασε στην εξέλιξη του νέου ορισμού και στον ακριβέστερο καθορισμό των προϋποθέσεων για την εφαρμογή του. [4,5]

Σε μια προσπάθεια διερεύνησης της ιστορικής πορείας εξέλιξης του ορισμού της ONA μπορεί κανείς να διακρίνει τέσσερις περιόδους:

1) Την περίοδο προ του Πρώτου Παγκοσμίου Πολέμου

Από την αρχαιότητα ο Γαληνός συνέδεσε τη νεφρική νόσο με μειωμένη παραγωγή ούρων. [6] Πολύ αργότερα το 18^ο αιώνα ο Morgagni απέδωσε τη μείωση της παραγωγής ούρων σε βλάβες κατά μήκος της ουροφόρου οδού [7] ενώ το 19^ο αιώνα η ONA περιεγράφηκε από τον Bright λαμβάνοντας το όνομα οξεία νόσος Bright. [8] Παρά τους προαναφερόμενους σταθμούς κατά την περίοδο αυτή σε γενικές γραμμές η νεφρική νόσος ήταν συνυφασμένη με τη μείωση της παραγωγής ούρων.

2) Την περίοδο του Πρώτου και Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου

Η πληθώρα αντίστοιχων περιστατικών λόγω των πολέμων οδήγησε στην εμφάνιση αρχικά κατά τον Πρώτο Παγκόσμιο Πόλεμο στη γερμανική και αργότερα κατά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο στην αγγλική βιβλιογραφία, της συσχέτισης για πρώτη φορά μεταξύ νεφρικής βλάβης και στοιχείων του μεταβολισμού.

3) Την περίοδο 1946 έως 2003

Η περίοδος ανοίγει με την είσοδο στη βιβλιογραφία του όρου της ONA από τον Frank το 1946 [9] παρά το γεγονός ότι ο όρος αποδόθηκε από πολλούς στο νεφροφυσιολόγο Homer Smith. [7] Ακολουθεί συνεχής διατύπωση διαφορετικών ορισμών της ONA ανάλογα με τα κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια που κάθε ορισμός αναδεικνύει. Η πολυφωνία αυτή οδηγεί σε μη συγκρίσιμα συμπεράσματα των διενεργούμενων κλινικών μελετών ενώ διαφοροποιεί την επίπτωση και τη θνησιμότητα της νόσου. [10,11]

Ιστορικά η πληθώρα των ορισμών για την ONA συνέκλιναν λιγότερο ή περισσότερο στην ταχεία μείωση της απεκκριτικής νεφρικής λειτουργίας με επακόλουθη κατακράτηση προϊόντων αποδομής καθώς και διαταραχές του εξωκυττάριου όγκου υγρών, των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας. [12,13] Συχνά ο όρος ONA συνοδευόταν από προσδιορισμό της βαρύτητας που κυμαινόταν από ήπια σε περιπτώσεις μικρής αύξησης της τιμής κρεατινίνης ορού έως βαριά στις περιπτώσεις που απαιτούσαν μηχανική υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας. [13]

Η συνεχής εμφάνιση νέων ορισμών της ONA οδηγεί στη σταδιακή ωρίμανση της ανάγκης διατύπωσης ενός κοινά αποδεκτού ορισμού. [14] Ο νέος ορισμός πρέπει να είναι απλός, κατανοητός και να θέτει με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα τη διάγνωση της ONA συμβάλλοντας παράλληλα με ακρίβεια στην ταξινόμησή της. [15] Το έδαφος προετοίμασε το 1999 η προσπάθεια διαμόρφωσης κοινά αποδεκτού ορισμού για την οξεία νεφρική βλάβη από σκιαγραφικά [16] καθώς και η διατύπωση το 2001 κριτηρίων για τη διάκριση τριών σταδίων της βλάβης και συγκεκριμένα της οξείας νεφρικής βλάβης, του συνδρόμου οξείας νεφρικής βλάβης και του συνδρόμου σοβαρής οξείας νεφρικής βλάβης. [15] Ακολούθησε το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ) [17] και η ομάδα εργασίας για την ONA της Νεφρολογικής Εταιρίας των ΗΠΑ που προέβησαν το χαρακτηρισμό της ONB. [18]

4) Την περίοδο 2004 έως σήμερα

Η περίοδος αυτή οριοθετείται από την εισαγωγή το 2004 και καθιέρωση του πρώτου κοινά συμφωνημένου ορισμού της ONB που προκρίνει τη βλάβη που προηγείται, έναντι της ανεπάρκειας που ακολουθεί. Τη συγκεκριμένη περίοδο διαχωρίζουν τρία χρονικά σημεία σταθμοί και ακολουθούν ήσσονος αξίας νεότερες προσπάθειες:

α) ADQI-RIFLE (2004)

Το 2004 μια ομάδα εργασίας αποτελούμενη από νεφρολόγους και εντατικολόγους με κίνητρο συγκρότησης την ποιότητα της οξείας κάθαρσης και υπό την ονομασία ADQI (Acute Dialysis

Quality Initiative) δημοσίευσε τον πρώτο συλλογικά διατυπωμένο ορισμό της ONB, γνωστό με το όρο RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End stage kidney disease). Ο νέος ορισμός βασίστηκε στις παραμέτρους της κρεατινίνης ορού ή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και του όγκου των αποβαλλομένων ούρων αποδίδοντας ταυτόχρονα και τη σοβαρότητα της ONB. Συγκεκριμένα αποτελείται από τρία κλινικοεργαστηριακά κριτήρια εκτίμησης του βαθμού της βλάβης (Risk, Injury, Failure) και δύο προγνωστικά κριτήρια (Loss of kidney function, End stage kidney disease) όπως απεικονίζονται στον Πίνακα 1. Ο χρόνος εκδήλωσης των κλινικοεργαστηριακών κριτηρίων στα πλαίσια του ορισμού απαιτείται να είναι στο πρόσφατο χρονικό διάστημα από 1 έως 7 ημέρες με εμμένοντα χαρακτήρα για περισσότερο της 1 ημέρας. [1]

Πίνακας 1: Κριτήρια RIFLE [1]

	GFR	Όγκος Αποβαλλομένων ούρων	
Risk	Αύξηση SCr x 1.5 ή Μείωση GFR > 25%	< 0,5 ml/Kg/h x 6 hr	Υψηλή Ευαισθησία
Injury	Αύξηση SCr x 2 ή Μείωση GFR > 50%	< 0,5 ml/Kg/h x 12 hr	
Failure	Αύξηση SCr x 3 ή Μείωση GFR > 75% ή Αύξηση $\geq 0,5$ mg/dL (σε αρχική SCr $4 \geq$ mg/dL)	< 0,3 ml/Kg/h x 24 hr ή Ανουρία x 12 hr	
Loss	Εμμένουσα ONB = Ολική απώλεια νεφρικής λειτουργίας > 4 εβδομάδες		Υψηλή Ειδικότητα
ESKD	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου		

Κεντρικός στόχος ήταν η ανίχνευση τόσο των περιπτώσεων ήπιας ONB και επομένως υψηλής ευαισθησίας και χαμηλής ειδικότητας όσο και των περιπτώσεων προχωρημένης ONB και επομένως χαμηλής ευαισθησίας και υψηλής ειδικότητας. Αναγκαία προϋπόθεση η γνώση της προτεραιάς τιμής κρεατινίνης ορού και σε περίπτωση που αυτή δεν είναι γνωστή με

παράλληλη απουσία ιστορικού χρόνιας νεφρικής νόσου τότε θεωρούνται ως προτεραιία τιμή ρυθμού σπειραματικής διήθησης τα 75 ml/min/1,73 m². [19] Τα αμέσως επόμενα χρόνια ακολούθησε κατακλυσμαία εισβολή του νέου ορισμού στη νεφρολογική βιβλιογραφία με ευρεία κλινική και ερευνητική εφαρμογή. [20,21,22,23]

Στα θετικά σημεία του ορισμού RIFLE αναδείχθηκε η πρώτη συστηματική προσπάθεια ενός κοινά αποδεκτού ορισμού και η αυξημένη προγνωστική αξία για τον προσδιορισμό της θνησιμότητας. [24,25] Αντίθετα, καταγράφηκε η αναγκαιότητα χρήσης της κρεατινίνης ορού με όλους τους γνωστούς παράγοντες μεταβολής της ενδογενούς παραγωγής και της απέκκρισής της όπως η ηλικία, η διατροφή και η φαρμακευτική αγωγή. [26] Επισημάνθηκε όμως αρνητικά η σύσταση του ορισμού RIFLE για αυθαίρετη θεώρηση της προτεραιίας τιμής κρεατινίνης ορού όταν αυτή δεν είναι διαθέσιμη. [27] Ακόμη αρκετοί περιορισμοί μπορεί να επηρεάσουν τον όγκο των αποβαλλομένων ούρων όπως τα διουρητικά ή την ακριβή μέτρησή τους όπως η παρουσία ή μη ουροκαθιήρα ενώ στα αρνητικά σημεία του ορισμού καταχωρήθηκε η αδυναμία του να προσδιορίσει το αίτιο της βλάβης. [19,28] Τέλος καταγράφηκε η λανθασμένη εξίσωση στα επίπεδα Risk και Failure μεταξύ της αύξησης της κρεατινίνης ορού και της μείωσης του GFR. Στο επίπεδο Risk η αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 50% ισοδυναμεί με μείωση του GFR κατά 33,33% και όχι κατά 25%. Στο επίπεδο Failure η αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 200% ισοδυναμεί με μείωση του GFR κατά 66,66% και όχι κατά 75%. [29]

β) AKIN (2007)

Ένα χρόνο μετά τη δημοσίευση του ορισμού RIFLE αναδείχθηκε ότι και μικρότερες μεταβολές της κρεατινίνης ορού από αυτές που ο ανωτέρω ορισμός αναγνώριζε θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν σοβαρή νεφρική βλάβη. Μελέτη σε 9.205 ασθενείς έδειξε ότι ακόμα και μικρή αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 0,3 mg/dL αυξάνει κατά 4,1 φορές τη θνησιμότητα ενώ η αύξηση παραμένει παρά την προσαρμογή με βάση την ηλικία και τη σοβαρότητα των συνοδών νοσημάτων. [30]

Τα ευρήματα αυτά προετοίμασαν το έδαφος για τη διατύπωση ενός νέου ορισμού της ONB αξιοποιώντας ως βάση τον ορισμό RIFLE. Το 2007 μια διεθνής διεπιστημονική επιτροπή νεφρολόγων και εντατικολόγων υπό την ονομασία AKIN (Acute Kidney Injury Network) εισήγαγε τον ορισμό AKIN που χαρακτηρίζεται από τρία κλινικοεργαστηριακά στάδια της ONB και βασίζεται στις παραμέτρους της κρεατινίνης ορού και του όγκου των αποβαλλομένων ούρων ενώ ως χρόνος εκδήλωσης των κλινικοεργαστηριακών κριτηρίων στα

πλαίσια του ορισμού απαιτείται χρονικό διάστημα έως δύο ημερών. [4] Ο ορισμός AKIN απεικονίζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κριτήρια AKIN [4]

Στάδιο ONB	Κρεατινίνη ορού	Όγκος Αποβαλλομένων ούρων
I	Αύξηση $\geq 0,3$ mg/dL ή $\geq 150-200$ % της προτεραιάς τιμής	< 0.5 ml/kg/h για > 6 h
II	Αύξηση $> 200-300\%$ της προτεραιάς τιμής	< 0.5 ml/kg/h για > 12 h
III	Αύξηση $> 300\%$ της προτεραιάς τιμής ή Αύξηση $\geq 0,5$ mg/dL (σε αρχική SCr $4 \geq$ mg/dL) ή εξωνεφρική κάθαρση	< 0.3 ml/kg/h για > 24 h ή ανουρία για 12 h

Ο νέος ορισμός διαφοροποιείται του RIFLE [27,31,32] στα εξής: i) Στα επίπεδα Risk, Injury και Failure αντιστοιχίσε τα στάδια I, II και III αλλά κατήργησε τα επίπεδα Loss και ESRD θεωρώντας ότι αφορούν μελλοντικές εξελίξεις της ONB. ii) Περιορίσε το χρόνο εκδήλωσης των κλινικοεργαστηριακών κριτηρίων σε δύο ημέρες. iii) Εισήγαγε την εξωνεφρική κάθαρση ανεξαρτήτως τιμής κρεατινίνης ορού ως κριτήριο σταδιοποίησης iv) Αύξησε την ευαισθησία της ONB διευρύνοντας το στάδιο I, αντίστοιχο του Risk καθώς ενέταξε πολύ περισσότερους ασθενείς, τοποθετώντας το κατώφλι μεταβολής της κρεατινίνης ορού στα 0,3 mg/dL. Η αύξηση των διαγνωσθέντων περιστατικών με ONB προσδιορίσθηκε ανάλογα με τη μελέτη από 1% [33] ως 3,5% [34] ενώ μελέτες με περισσότερους από μισό εκατομμύριο ασθενείς επιβεβαίωσαν την αύξηση σε 1-2 %. [31]

Το όριο του όγκου αποβαλλομένων ούρων τόσο στο επίπεδο Risk όσο και στο αντίστοιχο στάδιο I του ορισμού AKIN θεωρήθηκε αυξημένο στα 0.5 ml/kg/h και νεότερες μελέτες προσδιόρισαν αυτό το κριτήριο της ONB σε: < 0.3 ml/kg/h για > 6 h. [35]

γ) KDIGO (2012)

Το 2012 ένας μη κερδοσκοπικός οργανισμός με στόχο την παγκόσμια ενιαία αντιμετώπιση των επιπτώσεων των νεφρικών παθήσεων υπό την ονομασία KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) εξέδωσε οδηγία για την κλινική πρακτική αντιμετώπιση της

ONB παρέχοντας παράλληλα ένα νέο ορισμό της ONB που συνδύαζε τους μέχρι τότε υπάρχοντες RIFLE και AKIN. Ο νέος ορισμός στηρίχθηκε στα δύο κλινικοεργαστηριακά κριτήρια της κρεατινίνης ορού και του όγκου των αποβαλλομένων ούρων διαχωρίζοντας την ONB σε τρία στάδια όπως απεικονίζονται στον Πίνακα 3. [5] Σύμφωνα με το νέο ορισμό ως ελάχιστη προϋπόθεση για το χαρακτηρισμό της ONB ορίζεται η ύπαρξη τουλάχιστον ενός εκ των τριών κριτηρίων: ι) Αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dL εντός δύο ημερών ιι) Αύξηση της κρεατινίνης ορού τουλάχιστον κατά 1,5 φορές εντός επτά ημερών ιiii) Όγκος αποβαλλομένων ούρων < 0.5 ml/kg/h για 6 h. [5,36]

Πίνακας 3: Κριτήρια KDIGO [5]

Στάδιο ONB	Κρεατινίνη ορού	Όγκος Αποβαλλομένων ούρων
1	Αύξηση 1,5-1,9 φορές της προτεραιάς τιμής ή $\geq 0,3$ mg/dL	< 0.5 ml/kg/h για 6-12 h
2	Αύξηση 2-2,9 φορές της προτεραιάς τιμής	< 0.5 ml/kg/h για ≥ 12 h
3	Αύξηση 3 φορές της προτεραιάς τιμής ή κρεατινίνη ορού ≥ 4.0 mg/dL ή εξωνεφρική κάθαρση	< 0.3 ml/kg/h για ≥ 24 h ή ανουρία για ≥ 12 h

δ) Νεότερες προσπάθειες ορισμού ONB

ι) Νεφρική προσβολή – Kidney Attack (2012)

Σταδιακά το ενδιαφέρον του ορισμού της ONB μετακινήθηκε στην φάση αμέσως προ της εκδήλωσης της βλάβης με στόχο την κατά το δυνατό πρωϊμότερη διάγνωσή της. Η αντίστοιχη προσπάθεια στο όργανο της καρδιάς με ανάλυση της καρδιακής προσβολής (Heart Attack) στα επίπεδα του εμφράγματος με ή χωρίς άνοδο του ST (STEMI και Non STEMI αντίστοιχα) και της ασταθούς στηθάγχης οδήγησε συνειρμικά σε παράλληλη προσπάθεια προσδιορισμού της νεφρικής προσβολής (Kidney Attack) όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 4. [37,38]

Πίνακας 4: Παραλληλισμός καρδιακής και νεφρικής προσβολής [38]

Καρδιακή προσβολή	Νεφρική προσβολή
STEMI	ONB με αύξηση κρεατινίνης Αύξηση βιοδεικτών ONB Αύξηση κρεατινίνης ορού ή μείωση αποβολής ούρων
Non-STEMI	ONB χωρίς αύξηση κρεατινίνης Αύξηση βιοδεικτών ONB
Ασταθής στηθάγχη	Νεφράγχη

Η υιοθέτηση του όρου της νεφρικής προσβολής εξυπηρέτησε την ανάγκη για ευαισθητοποίηση και ενεργοποίηση στην κατεύθυνση της έγκαιρης αντιμετώπισης της ONB. [39] Αρχικά είχε προταθεί ο όρος νεφράγχη (Renal Angina) [40-43] αλλά η παραπομπή του σε άλγος και ισχαιμική αιτιολογία οδήγησε σε σταδιακή υποχώρησή του και κατάληξή του ως μέρος της νεφρικής προσβολής. [44] Η ανάλυση της νεφρικής προσβολής περιλαμβάνει την ONB με αύξηση της κρεατινίνης ορού, την ONB χωρίς αύξηση κρεατινίνης και την νεφράγχη (Renal Angina). [45] Η ONB με αύξηση της κρεατινίνης ορού και ταυτόχρονη παρουσία αυξημένων αντίστοιχων βιοδεικτών παραλληλίζεται με έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου STEMI ενώ η ONB με μόνη ένδειξη την αύξηση των αντίστοιχων βιοδεικτών παραλληλίζεται με έμφραγμα μυοκαρδίου Non-STEMI. Η παρουσία ONB χωρίς κλινικές ενδείξεις νεφρικής δυσλειτουργίας αλλά με μόνη την αύξηση βιοδεικτών σήμανε τη στροφή στον ορισμό της ONB από το κλινικό στο μοριακό επίπεδο κάτι που προτάθηκε από την ομάδα ADQI. [46,47] Ο όρος νεφράγχη αποδόθηκε στην ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ ONB χωρίς αύξηση και ONB με αύξηση της κρεατινίνης ορού παραλληλιζόμενη με την ασταθή στηθάγχη. [38]

ii) Υποκλινική νεφρική βλάβη - Subclinical kidney injury (2012)

Με δεδομένο ότι η αύξηση της κρεατινίνης ορού εμφανίζεται από 12 ώρες έως 2 ημέρες μετά τη νεφρική βλάβη [48] η ανάγκη έγκαιρης ανίχνευσης της ONB οδήγησε στη διατύπωση του όρου υποκλινική βλάβη. [49] Ο νέος όρος αντικατοπτρίζει την προδρομική περίοδο όπου δεν έχει εμφανιστεί αύξηση της κρεατινίνης ορού και το μόνο ενδεικτικό ONB είναι η παρουσία αυξημένων βιοδεικτών σωληναριακής βλάβης. [50]

iii) Οξύ νεφρικό stress - Acute kidney stress (2016)

Τελευταία εισήχθη ο όρος οξύ νεφρικό stress για να προσδιορίσει περαιτέρω τη χρονική περίοδο προ της εκδήλωσης της βλάβης. Ο όρος ταυτίζεται αποκλειστικά με την παρουσία αυξημένων βιοδεικτών κυτταρικής σωληναριακής βλάβης και η χρήση του δοκιμάζεται σε επίπεδο μονάδων εντατικής θεραπείας όπου ζητείται η έγκαιρη αντιμετώπιση τόσο σε επίπεδο χορήγησης φαρμάκων όσο και σε επίπεδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. [51]

1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η ταξινόμηση της ONB ακολούθησε τη διατύπωση των κριτηρίων του κάθε ορισμού με διάκριση σε τρία στάδια. Τα στάδια Risk, Injury και Failure της ταξινόμησης RIFLE αντιστοιχίστηκαν με τα στάδια I, II και III της AKIN και με τα στάδια 1,2 και 3 της KDIGO. [32,52] Η εξέλιξη του ορισμού οδήγησε σε διαφοροποιήσεις των κριτηρίων κάθε σταδίου διατηρώντας όμως την κεντρική αρχική ταξινόμηση των τριών σταδίων προσφέροντας ερευνητική δυνατότητα σύγκρισης παραμέτρων όπως η ευαισθησία, η θνησιμότητα και ο χρόνος νοσηλείας. [19,53-55] Στην πορεία του χρόνου οι έννοιες του ορισμού και της ταξινόμησης της ONB ουσιαστικά ταυτίστηκαν καθώς ο ένας εμπεριέχεται και προϋποθέτει τον άλλο.

1.3 ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Η επί μακρόν απουσία κοινά αποδεκτού ορισμού της ONB οδήγησε σε μελέτες με διαφορετικά κριτήρια προσδιορισμού της με αποτέλεσμα η επίπτωση της ONB να παρουσιάζει διακύμανση από 1% ως 25%, με ποσοστά της τάξεως του 0,02% σε επίπεδα γενικού πληθυσμού. [10] Μετά τη σταδιακή διαμόρφωση αποδεκτού ορισμού κοινός τύπος όλων των μελετών είναι η διαπίστωση της σταδιακής αύξησης της επίπτωσης της ONB παγκοσμίως. [56] Η μετρούμενη επίπτωση εξαρτάται από το ερευνώμενο τμήμα του πληθυσμού και τον ορισμό της ONB που χρησιμοποιήθηκε. Η πληθώρα των επιδημιολογικών μελετών μπορεί να διακριθεί ανάλογα με τον ορισμό σε RIFLE, AKIN, KDIGO και ανάλογα με τον πληθυσμό σε νοσηλευόμενους ασθενείς με βάση το ICD (International Classification of Diseases), ασθενείς Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ή ακόμα σε ευρύτερους γενικούς πληθυσμούς όπως φτωχούς, αναπτυσσόμενους και αναπτυγμένους. [57,58]

1) Επίπτωση κατά RIFLE

Στα πρώτα χρόνια μετά την είσοδο των κριτηρίων RIFLE η βιβλιογραφία κατακλύστηκε με πάνω από πενήντα άρθρα με στόχο τον προσδιορισμό της επίπτωσης της ONB. [59] Λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας των κριτηρίων RIFLE σε σχέση με παλαιότερους ορισμούς η επίπτωση της ONB κατά RIFLE αναδείχθηκε διπλάσια έως και δεκαπλάσια. [28]

α) Ευρύτερος γενικός πληθυσμός

Η πρώτη μελέτη αφορούσε τη βόρεια Σκωτία και η επίπτωση προσδιορίστηκε σε 2147 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως [60] ενώ αντίστοιχη για τη βόρεια Καλιφόρνια κατέδειξε 4085 ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως. [61] Αμφότερες οι μελέτες συμφωνούν στη σταδιακή αύξηση της επίπτωσης της ONB καθώς και στην αύξηση του ποσοστού των ασθενών που χρήζει εξωνεφρικής κάθαρσης. Ιδιαίτερα η μελέτη των Hsu et al παρουσίασε μεγαλύτερη επίπτωση στο άρρεν φύλο και αύξηση της επίπτωσης ανάλογα με την ηλικία. [62]

β) Ασθενείς ΜΕΘ

Σε ασθενείς ΜΕΘ, η ONB παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση που σε πληθώρα μελετών κυμαίνεται από 35,5%-67%. [33,34,63-65] Δύο από τις μεγαλύτερες αντίστοιχες μελέτες ήταν των Ostermann et al και των Bagshaw et al. Η πρώτη με δείγμα 41972 ασθενείς από 22 ΜΕΘ της Μεγάλης Βρετανίας και Γερμανίας ανέδειξε ποσοστό ONB 35,8%. [65] Η δεύτερη με δείγμα 120123 ασθενείς από 57 ΜΕΘ της Αυστραλίας ανέδειξε ποσοστό ONB 36,1%. [33] Επίσης σε συσχέτιση αιτίου εισαγωγής στη ΜΕΘ με ONB διαπιστώθηκε ότι σε τραύμα η επίπτωση ONB ήταν 26%, [66] σε σήψη 13% ως > 64,4% [67] και σε εγκαύματα 53,3%. [68]

γ) Ασθενείς νοσηλεύόμενοι

Σε νοσηλεύόμενους ασθενείς η επίπτωση της ONB έχει προσδιοριστεί από 16,1%-18%. [69,70]

2) Επίπτωση κατά AKIN

Η είσοδος του ορισμού AKIN οδήγησε σε νέο γύρο μελετών της επίπτωσης της ONB.

α) Ασθενείς ΜΕΘ

Η ONB παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση που κυμαίνεται από 22%-57%. [34,71,72] Αξιοσημείωτη είναι η μελέτη των Thakar et al με δείγμα 323395 ασθενών από 191 ΜΕΘ των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ) και ONB σε ποσοστό 22%. [71] Στη μελέτη των Joannidis et al η επίπτωση με βάση τους ορισμούς RIFLE και AKIN ήταν παραπλήσια και συγκεκριμένα με κριτήριο τον ορισμό RIFLE προσδιορίστηκε σε 35,5% και με βάση τον ορισμό AKIN σε 28,5%. [34] Στο ίδιο μήκος κύματος άλλες μελέτες διαπίστωσαν ταύτιση της μετρηθείσας επίπτωσης ONB με βάση τους δύο ορισμούς. [33,55]

β) Ασθενείς νοσηλεύόμενοι

Με βάση τον ορισμό AKIN σε δείγμα 176155 ασθενών η ONB προσδιορίστηκε 3,19% [73] ενώ σε άλλο δείγμα 31970 ασθενών ανήλθε σε 16,6%. [70]

3) Επίπτωση κατά KDIGO

Με βάση τον ορισμό KDIGO σε μεγάλα δείγματα νοσηλευόμενων ασθενών η επίπτωση της ONB υπολογίστηκε 0,99%-21,6%. [62,70,74] Αξιοσημείωτη είναι ανάλυση 312 μελετών με δείγμα 49 εκατομμυρίων ασθενών η οποία προσδιόρισε τη συνολική επίπτωση της ONB σε 21,6%. [62]

4) Επίπτωση κατά ICD

Έχουν γίνει προσπάθειες προσδιορισμού της επίπτωσης της ONB με βάση το διεθνές σύστημα κατάταξης των ασθενειών (ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας. Συγκεκριμένα στις ΗΠΑ με βάση το ICD9 και μεταξύ των ετών 1988 ως 2002 προσδιορίστηκε σε 0,029% [75] ενώ μεταξύ των ετών 1992 ως 2001 διαπιστώθηκε ετήσια αύξηση 11%. [76] Νεότερη μελέτη στην Κίνα με βάση το ICD10 υπολόγισε την επίπτωση της ONB σε 0,34%. [74]

1.4 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αυξημένη επίπτωση ONB συσχετίστηκε με την παρουσία ποικίλων παραγόντων η έγκαιρη ανίχνευση των οποίων μπορεί να επιταχύνει την εφαρμογή μέτρων πρόληψης. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες μπορεί να αποτελούν είτε ίδια χαρακτηριστικά του ασθενούς είτε της βασικής ή των συνοδών νόσων από τις οποίες πάσχει.

1) Ηλικία

Έχει από νωρίς παρατηρηθεί ότι τόσο η μικρή όσο και η μεγάλη ηλικία είναι ευάλωτες στην ONB. [77-79]

2) Φυλή, Φύλο

Η μαύρη φυλή παρουσιάζει αυξημένη συσχέτιση με ONB. [80] Στην περίπτωση του φύλου αν και κάποιες μελέτες συγκλίνουν στην ανάδειξη του γυναικείου φύλου ως προδιαθεσικού παράγοντα, [80] άλλες μελέτες διαφωνούν. [81]

3) Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN)

Η XNN προάγει την ONB και μάλιστα από τα επίπεδα του τρίτου σταδίου (eGFR <60 ml/min/1.73 m²). [82,83]

4) Χρόνιες παθήσεις

Χρόνιες παθήσεις πνευμόνων, καρδιάς, ήπατος, αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης. [5,81]

5) Μείζονα Χειρουργεία

Χειρουργεία καρδιάς ή άλλα μείζονα χειρουργεία προδιαθέτουν για την εκδήλωση ONB. [5,80,81]

6) Υποβολαιμία

Η υποβολαιμία αλλά και η χαμηλή καρδιακή παροχή προάγουν την ONB στα πλαίσια νεφρικής υποάρδευσης. [80,84]

7) Έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες

Η έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες με κύρια τα φάρμακα είναι το πλέον γνωστό υπόστρωμα ONB. [85] Συχνότερα τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), οι Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ), οι Αναστολείς των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ), τα διουρητικά και οι αμινογλυκοσίδες με χρήση την τελευταία εβδομάδα ιδίως σε περιβάλλον υποβολαιμίας. [80,84,86] Στην ίδια κατηγορία και υπό τις ίδιες συνθήκες ανήκουν και τα ιωδιούχα σκιαγραφικά [80,84,86,87]

8) Νέοι παράγοντες

Τελευταία έχουν αναδειχθεί επιπρόσθετοι προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η υπερουριχαιμία, η υπαλβουμιναιμία, η υπεργλυκαιμία και η αναιμία. [88]

1.5 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Από ετών η διάκριση των αιτιολογικών παραγόντων είναι ανατομική με την αναγνώριση τριών κατηγοριών ανάλογα με το επίπεδο της δράσης του παράγοντα προ νεφρού ή στο νεφρό ή μετά αυτόν. [13,89]

1) Προνεφρικοί

Τα προνεφρικά αίτια οδηγούν σε υποάρδευση των νεφρών διατηρώντας ανέπαφο τον ιστό του νεφρικού παρεγχύματος. Οι νεφροί δέχονται το ¼ του όγκου της καρδιακής παροχής με αποτέλεσμα να καθίστανται ευάλωτοι αφενός σε καταστάσεις αληθούς υποβολαιμίας και αφετέρου σε μειώσεις του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος και σε αγγειακά αίτια. [90,91]

α) Υποβολαιμία

Οφείλεται σε: i) αιμορραγία ii) μειωμένη πρόσληψη υγρών ή iii) αυξημένη απώλεια υγρών ως αποτέλεσμα διούρησης, εφίδρωσης.

β) Μείωση δραστικού κυκλοφορούντος όγκου

Οφείλεται σε: i) οξεία καρδιακή ανεπάρκεια όπως σε έμφραγμα μυοκαρδίου ii) χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και iii) σε τριτοχωρική απώλεια υγρών όπως στα πλαίσια εγκαυμάτων και περιτονίτιδας.

γ) Περιφερική αγγειοδιαστολή

Είναι αποτέλεσμα συνήθως: i) κίρρωσης ήπατος ii) σηψαιμίας ή iii) αντιϋπερτασικής αγωγής.

δ) Νεφρική αγγειοσύσπαση

Είναι αποτέλεσμα φαρμακευτικής αγωγής με συχνότερα τα ΜΣΑΦ και σπανιότερα άλλα φάρμακα όπως η κυκλοσπορίνη.

2) Νεφρικοί

Διακρίνονται ανάλογα με το τμήμα του νεφρού που προσβάλλεται και συγκεκριμένα τα αγγεία, το σπείραμα, το σωληνάριο και ο διάμεσος ιστός.

α) Αγγεία

Οφείλεται σε αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή θρόμβωση νεφρικής φλέβας αλλά και αγγειίτιδες, κακοήθη αρτηριακή υπέρταση ή αθηροεμβολική νόσο.

β) Σπείραμα

Πρόκειται για τις οξείες σπειραματονεφρίτιδες.

γ) Σωληνάριο

Πρόκειται για την οξεία σωληνιακή νέκρωση ως αποτέλεσμα τοξικής επίδρασης στο σωληνιακό επιθήλιο των παραγόντων: i) ισχαιμίας οποιασδήποτε αρχής ii) εξωγενών παραγόντων όπως φαρμάκων, σκιαγραφικών αλλά και βακτηριδίων, ιών και μυκήτων iii) ενδογενών παραγόντων όπως ουρικού οξέος και μυοσφαιρίνης. [91]

δ) Διάμεσος ιστός

Πρόκειται για την οξεία διάμεση νεφρίτιδα ως αποτέλεσμα λοιμογόνου παράγοντα ή φαρμάκου.

3) Μετανεφρικοί

Τα μετανεφρικά αίτια είναι αποτέλεσμα απόφραξης της οδού αποβολής των ούρων σε ενδονεφρικό ή εξωνεφρικό επίπεδο.

α) Ενδονεφρικοί

Απόφραξη από λίθο ή θρόμβους αίματος.

β) Εξωνεφρικοί

Απόφραξη λόγω: i) οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης ii) υπερτροφίας ή καρκίνου προστάτου και iii) καρκίνου ουροδόχου κύστεως.

1.6 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ONB παρουσιάζει εξαιρετικά περίπλοκη παθοφυσιολογία που σχετίζεται απευθείας με τους βασικούς μηχανισμούς βλάβης. Ανεξαρτήτως των αιτιών, οι κύριοι μηχανισμοί πρόκλησης της ONB είναι η ισχαιμία και η απευθείας δράση ενός νεφροτοξικού παράγοντα.

1) Ισχαιμία

Ο νεφρός για την εξασφάλιση της επαρκούς παροχής οξυγόνου και δομικών μεταβολικών στοιχείων διαθέτει μηχανισμό αυτορρύθμισης που ισορροπεί μεταξύ αγγειοδιασταλτικού και αγγειοσυσπαστικού σκέλους. Το αγγειοδιασταλτικό σκέλος περιλαμβάνει ουσίες με αγγειοδιασταλτική δράση όπως οξείδιο αζώτου, βραδυκινίνη και προσταγλανδίνες. Το αγγειοσυσπαστικό σκέλος αποτελείται από αγγειοσυσπαστικές ουσίες όπως ενδοθηλίνη, αδενosίνη, θρομβοξάνη A₂ και αγγειοτενσίνη II. Κατά την αρχική φάση της πτώσης της αρτηριακής πίεσης ενεργοποιείται το αγγειοδιασταλτικό σκέλος προκαλώντας αγγειοδιαστολή των προσπειραματικών αρτηριδίων με αποτέλεσμα διατήρηση της αιματικής παροχής στο σπείραμα και ακολούθως της σπειραματικής διήθησης. Σε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης ενεργοποιείται το αγγειοσυσπαστικό σκέλος οδηγώντας σε αγγειοσύσπασση των μετασπειραματικών αρτηριδίων με στόχο τη συνέχιση της διατήρησης της αιματικής παροχής και επομένως της σπειραματικής διήθησης. Επιπρόσθετα τίθεται σε λειτουργία ο σωληναριοσπειραματικός μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης ο οποίος ενεργοποιούμενος μέσω των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής αυξάνει την επαναρρόφηση νερού στο εγγύς σωληνάριο αλλά και νατρίου στο άπω τμήμα του

σωληνάριου συμβάλλοντας στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και της σπειραματικής διήθησης. Φάρμακα που δρουν αναστέλλοντας τους προαναφερόμενους αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς όπως τα ΜΣΑΦ ως αναστολείς της κυκλοξυγενάσης και οι ΑΜΕΑ επιτείνουν τη νεφρική ισχαιμία. Στην ΟΝΒ έχουμε διαταραχή της λειτουργίας των μηχανισμών αυτορρύθμισης με αύξηση της αγγειοσύσπασης και μείωση της αγγειοδιαστολής ενώ παράλληλα παρουσιάζεται και βλάβη του ενδοθηλίου των αρτηριδίων με ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και αύξηση της προσκόλλησής τους στην έσω επιφάνεια του αγγείου οδηγώντας σε απόφραξη του. Στο επίπεδο του σωληναριακού κυττάρου το αποτέλεσμα είναι η μείωση της παροχής οξυγόνου και η αύξηση των μεσολαβητών φλεγμονής που επιφέρουν αρχικά καταστροφή του κυτταροπλασματικού σκελετού και απώλεια πολικότητας ενώ στη συνέχεια απόπτωση, νέκρωση και εν τέλει απόφραξη του σωληναριακού αυλού. [13,92-95]

2) Νεφροτοξικός παράγων

Από νωρίς αναζητήθηκε παθοφυσιολογικά ο μηχανισμός επίδρασης ενός νεφροτοξικού παράγοντα στο κύτταρο του νεφρικού σωληναρίου. Κάθε παράγοντας δρα σε διαφορετικό περιβάλλον και συχνά με περισσότερους του ενός μηχανισμούς. [96]

Στη ραβδομύλυση πέραν των συνυπαρχόντων μηχανισμών ισχαιμίας η μυοσφαιρίνη προάγει στο σωληναριακό κύτταρο την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και εν τέλει την απόπτωση ή και νέκρωσή του. [97] Τα σκιαγραφικά προκαλούν αρχικά σύντομη προσπειραματική αγγειοδιαστολή και ακολούθως ισχυρή μεταπειραματική αγγειοσυστολή με επιπρόσθετη ωσμωτική διούρηση. Ο συνδυασμός αυτός προάγει τη νεφρική υποξία και επομένως την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου με συνέπεια απόπτωση και νέκρωση σωληναριακών κυττάρων. [98,99]

Η περίπτωση των φαρμάκων ως νεφροτοξικών παραγόντων είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική. Πέραν όμως των συνυπαρχόντων αγγειοκινητικών και φλεγμονωδών μηχανισμών κυρίαρχη θέση κατέχει η απευθείας τοξική δράση των φαρμάκων ή των μεταβολιτών τους στο σωληναριακό κύτταρο. Είναι δεδομένο ότι το σωληναριακό κύτταρο λόγω της άμεσης επαφής με το υπερδιήθημα αλλά και της επαναρρόφησης ουσιών, είναι ευάλωτο σε τοξικές φαρμακευτικές ουσίες. Η νεφρική αποβολή ενός φαρμάκου και ο βαθμός τοξικότητάς του πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε κάθε εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής και ιδιαίτερα σε παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων ΟΝΒ ώστε να σταθμίζεται αφενός η αναγκαιότητα και αφετέρου η δοσολογία χορήγησής του. [100,101]

1.7 ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι συναρτώμενες με το αίτιο με αποτέλεσμα να κατηγοριοποιούνται σε προνεφρικό, νεφρικό και μετανεφρικό επίπεδο. Κλασικό κλινικό εύρημα που μπορεί να απαντηθεί ανεξαρτήτως αιτίου είναι η μείωση της παραγωγής ούρων σε επίπεδα ολιγουρίας (< 400 ml/24h) ή και ανουρίας.

1) Προνεφρικό

Παρουσιάζονται συμπτώματα και σημεία που παραπέμπουν σε υποβολαιμία όπως πτώση αρτηριακής πίεσης (μέση αρτηριακή πίεση ≤ 65 mmHg), θετικό ορθοστατικό σημείο, ταχυκαρδία, ψυχρά άκρα, θετικό τεστ επαναιμάτωσης τριχοειδών, μειωμένη σπαργή δέρματος και απουσία ορατών σφαγίτιδων φλεβών. Σημειωτέο ότι διατεταμένες σφαγίτιδες μπορούν επίσης να παραπέμπουν σε μειωμένη νεφρική άρδευση στα πλαίσια παθήσεων όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ή σηψαιμία.

2) Νεφρικό

Παρατηρούνται εκδηλώσεις που αντιστοιχούν σε συστηματική προσβολή όπως αρθρίτιδα, αγγειϊτιδικό εξάνθημα, έλκη βλεννογόνων, αμφιβληστροειδοπάθεια, αιμόπτυση, και ασκίτης.

3) Μετανεφρικό

Κυρίαρχο εύρημα αποτελεί η διατεταμένη ουροδόχος κύστη ενώ στους άνδρες μπορεί να συνυπάρχει παθολογική κλινική εξέταση προστάτη.

1.8 ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Από νωρίς διαπιστώθηκε ότι η ONB επιφέρει αξιοσημείωτες οικονομικές επιπτώσεις τόσο σε επίπεδο άμεσου όσο και έμμεσου κόστους νοσηλείας. Σε μελέτη στις ΗΠΑ η οικονομική επιβάρυνση παρουσιάζεται ως αύξηση του κόστους νοσηλείας κατά 9000 \$ με παράταση της διάρκειας νοσηλείας κατά 3,5 μέρες. [30] Άλλη μελέτη με στοιχεία του 2012 σε δείγμα 30 περίπου εκατομμυρίων νοσηλειών, παρουσίασε αύξηση του κόστους νοσηλείας κατά 7933 \$ και της διάρκειας νοσηλείας κατά 3,2 ημέρες. [102] Ανάλογη μελέτη στον Καναδά υπολόγισε την αύξηση του κόστους νοσηλείας κατά 3779 \$ Καναδά και της διάρκειας νοσηλείας κατά 2,8 ημέρες. [103]

Σε κεντρικότερο επίπεδο η ONB επιφέρει σημαντική ετήσια επιβάρυνση που επηρεάζει την οικονομία των συστημάτων υγείας. [104] Για το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Μεγάλης Βρετανίας υπολογίστηκε σε 1,02 δισεκατομμύρια αγγλικές λίρες που αντιστοιχούν περίπου στο 1% της ετήσιας χρηματοδότησής του και στις ΗΠΑ έως 24 δισεκατομμύρια δολάρια. [104,105]

Το κόστος της νοσηλείας λόγω ONB παρουσιάζεται υψηλότερο του κόστους νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, πνευμονίας ή αιμορραγίας πεπτικού. Κύριο αίτιο αποτελεί η ανάγκη για συνεχή εξωνεφρική κάθαρση είτε με περιτοναϊκή είτε συχνότερα με αιμοκάθαρση που εκτινάσσει το κόστος. Η αύξηση του κόστους εδράζεται αφενός στη χρήση υλικών (μηχανήματα, αιματικές γραμμές, φίλτρα) και προσωπικού και αφετέρου στη συνεχή μηχανική υποστήριξη σε εικοσιτετράωρη βάση σε αντίθεση με την περιοδική και συνήθως τρισεβδομαδιαία υποστήριξη σε χρόνια βάση. [106] Είναι γεγονός ότι με τις πιο συντηρητικές σύγχρονες εκτιμήσεις το επιπλέον κόστος μιας νοσηλείας που επιπλέκεται με ONB ανέρχεται στα 1700 \$ ενώ αν απαιτηθεί αιμοκάθαρση ανέρχεται σε 11000 \$. [102,104] Στα ανωτέρω πρέπει να συνυπολογιστεί και η πιθανότητα εξέλιξης της ONB σε χρόνια νεφρική νόσο (XNN) οπότε τα ετήσια κόστη παγώνονται και αυξάνονται προοδευτικά από 1700 \$ για το στάδιο I σε 12.700 \$ για το στάδιο IV και πάνω από 50000 \$ για το τελικό στάδιο. [106,107]

Σε όλες τις περιπτώσεις ONB οι παράγοντες που θα καθορίσουν το ύψος του τελικού οικονομικού κόστους είναι ο βαθμός βαρύτητας της ONB, η αναγκαιότητα μηχανικής υποστήριξης της νεφρικής λειτουργίας και η μετάπτωση σε XNN. [103]

1.9 ANTIMETΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της ONB μπορεί να διακριθεί σε τρεις κύριους άξονες και συγκεκριμένα στις γενικές αρχές αντιμετώπισης και στην ειδική αντιμετώπιση χωρίς ή με μηχανική υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας.

1.9.1 Γενικές αρχές

Στις γενικές αρχές εντάσσονται οι άμεσες αντίστοιχες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την άρση του προνεφρικού, την ειδική αντιμετώπιση του νεφρικού και τη διόρθωση του μετανεφρικού αιτίου. [5]

1.9.2 Χωρίς μηχανική υποστήριξη

Στις προαναφερθείσες αρχές προστίθενται θεραπευτικά μέτρα για την αποφυγή επέκτασης της βλάβης και την ταχεία αποδρομή της. [5] Συγκεκριμένα:

- 1) Διατήρηση της ευβολαιμίας.
- 2) Αντιμετώπιση υπερκαλιαιμίας και μεταβολικής οξέωσης.
- 3) Αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων και ιωδιούχων σκιαστικών μέσων.
- 4) Αντιμετώπιση υπεργλυκαιμίας με στόχο γλυκόζη πλάσματος 110-149 mg/dL. [5, 108]

5) Δίαιτα ημερήσιας θερμιδικής αξίας 20-30 kcal ανά κιλό σωματικού βάρους και περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη 0,8-1,0 g ανά κιλό σωματικού βάρους σε μη καταβολικούς ασθενείς. [5]

1.9.3 Με μηχανική υποστήριξη

Αποτελεί το ισχυρότερο μέσο αντιμετώπισης της σοβαρής ONB. Διακρίνεται στην οξεία περιτοναϊκή κάθαρση και την αιμοκάθαρση με τη δεύτερη να έχει επικρατήσει τόσο με τη συνεχή όσο και τη διαλείπουσα μορφή της. [56] Ο στόχος της μηχανικής υποστήριξης είναι τριπλός και συγκεκριμένα η διατήρηση ισοζυγίου υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, η αποφυγή περαιτέρω νεφρικής βλάβης και η δυνατότητα χορήγησης αντιβιοτικών και παρεντερικής σίτισης. [5] Κύρια ερωτήματα αποτελούν ο χρόνος εφαρμογής της και η μορφή που θα επιλεγεί.

1) Χρόνος εφαρμογής

Με δεδομένες τις δυσκολίες εφαρμογής της αιμοκάθαρσης με κύριες την αγγειακή προσπέλαση, την αντιπηκτική αγωγή, την υπόταση και τις αρρυθμίες, ο χρόνος εφαρμογής της μεθόδου αν και δεν έχει μέχρι σήμερα προσδιορισθεί παρατείνεται στην κλινική πράξη. Η απόφαση έναρξης καθορίζεται από κλινικά στοιχεία όπως η υδατική υπερφόρτωση και η ουραιμική συνδρομή και εργαστηριακά στοιχεία όπως η υπερκαλιαιμία και η μεταβολική οξέωση. [109-113] Η επιλογή της μεθόδου εξαρτάται από τις διαθέσιμες δυνατότητες, την εμπειρία και την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς. Οι επιλογές είναι μεταξύ συνεχούς και διαλείπουσας τεχνικής με τη μορφή της αιμοκάθαρσης, αιμοδιήθησης και αιμοδιαδιήθησης με στόχο εβδομαδιαίο δείκτη προσφερόμενης κάθαρσης Kt/V το 3,9. [5,56] Παρά το ενδιαφέρον της έρευνας για την ανάδειξη της βέλτιστης μεθόδου και οι δύο τεχνικές παρουσίαζαν παρόμοια αποτελέσματα σε σχέση με τη θνητότητα, τη διάρκεια νοσηλείας και το χρόνο αποθεραπείας. [114,115]

2) Συνεχής μηχανική υποστήριξη

Συνήθως επιτυγχάνεται μέσω φλεβοφλεβικής προσπέλασης με συχνότερο τύπο την αιμοδιαδιήθηση. Παρά κάποιες αρχικές εκτιμήσεις για αναμενόμενη βελτίωση όλων των παραμέτρων σε σχέση με τη διαλείπουσα υποστήριξη δεν υπήρξε τελικά σαφής στάση της βιβλιογραφίας. [116,117] Θεωρείται ως ενδεικνύομενη επιλογή σε περιπτώσεις αιμοδυναμικής αστάθειας και αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης ενώ η συνιστάμενη δοσολογία είναι 25 ml/Kg/h ώστε να επιτυγχάνεται στην πράξη στόχος 20 ml/Kg/h. [5,56,118]

3) Διαλείπουσα μηχανική υποστήριξη

Αρχικά θεωρήθηκε ότι υπερτερεί σε οικονομικό επίπεδο παρουσιάζοντας χαμηλότερο κόστος από τη συνεχή επιλογή. [119] Γρήγορα όμως έγινε αντιληπτό ότι το κόστος είναι εν πολλοίς συγκρίσιμο και εξαρτώμενο από τοπικούς παράγοντες με κυριότερο το μισθολογικό κόστος. [120]

Η τελική επιλογή της μεθόδου αποτελεί απόφαση του θεράποντος ιατρού με βάση την κλινικοεργαστηριακή εικόνα του ασθενούς, τη διαθεσιμότητα υλικών και μέσων αλλά και την υφιστάμενη εμπειρία του.

1.10 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η εξέλιξη της ONB περιλαμβάνει ουσιαστικά τρεις πιθανές εκδοχές και εξαρτάται κυρίως από τη σοβαρότητα και έκταση της βλάβης, τη διάρκειά της καθώς και τις συνοδές παθήσεις. [71] Αν ο ασθενής επιβιώσει της ONB δύναται είτε να ιαθεί με φυσιολογικοποίηση της νεφρικής λειτουργίας είτε να μεταπέσει σε χρόνια μορφή οποιουδήποτε σταδίου από το πρώτο της μεμονωμένης λευκωματουρίας ως το πέμπτο της μηχανικής υποστήριξης της νεφρικής λειτουργίας. [56]

1.10.1 Θνητότητα

Η ONB αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας που από νωρίς διαπιστώθηκε ότι ανέρχεται σε υψηλά επίπεδα της τάξης του 60,3 % ή και 60% έως και εξάμηνο μετά την εκδήλωσή της. [30,63,121] Αργότερα μελέτες όπως η ATN και η RIFLE σε νοσηλευόμενους ασθενείς ανέδειξαν κατά το πρώτο τρίμηνο θνητότητα της τάξης του 52,5% και 44,7% αντίστοιχα. [122,123] Επίσης έστω και μικρές μεταβολές των βιοχημικών δεικτών της νεφρικής λειτουργίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα. [124]

Η ONB παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση και στη μελλοντική θνητότητα. Μετανάλυση δεκαπέντε μελετών προσδιόρισε τη θνητότητα σε ασθενείς που επιβίωσαν μιας νοσηλείας με ONB σε 8,9 ανά 100 άτομα-έτη έναντι 4,3 ανά 100 άτομα-έτη σε ασθενείς που επιβίωσαν μιας νοσηλείας χωρίς ONB. [125]

1.10.2 Εξέλιξη σε XNN

Σημαντικό ποσοστό ασθενών που επιβιώνουν από ONB και ανάλογα με τη βαρύτητα αυτής δεν ανακάμπτουν σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία παραμένοντας σε κάποιο στάδιο XNN. [126] Επίσης ασθενείς που εκδήλωσαν ONB σε έδαφος προϋπάρχουσας XNN παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα επιδείνωσης της XNN. [127] Σε δύο μελέτες ασθενών που χρειάστηκε

να υποβληθούν σε μηχανική υποστήριξη για την αντιμετώπιση της ONB διαπιστώθηκε στην πρώτη ότι το 10% μετά από ένα έτος και στη δεύτερη το 10,3% μετά από δύο έτη παρέμενε σε μηχανική υποστήριξη. [128,129] Επίσης σε προαναφερθείσα μετανάλυση η επίπτωση της ΧΝΝ μετά από επεισόδιο ONB ήταν 7,8 ανά 100 άτομα-έτη ενώ η επίπτωση του τελικού σταδίου ήταν 4,9 ανά 100 άτομα-έτη. [125]

Επίσης είναι γνωστό ότι οι φυσιολογικές βιοχημικές τιμές νεφρικής λειτουργίας μετά από επεισόδιο ONB δεν συνεπάγονται απαραίτητα φυσιολογική νεφρική λειτουργία καθώς μπορεί να είναι αποτέλεσμα υπερλειτουργίας των εναπομεινάντων φυσιολογικών νεφρώνων. [56] Μελέτη σε ασθενείς που φυσιολογικοποίησαν μετά από ONB τις αντίστοιχες βιοχημικές παραμέτρους διαπιστώθηκε ΧΝΝ σε 28,1 περιπτώσεις ανά 1000 ασθενείς-έτη έναντι 13,1 ανά 1000 ασθενείς-έτη στην ομάδα ελέγχου. [130]

1.10.3 Ίαση

Η ίαση μετά από ONB προσδιορίζεται ως φυσιολογικοποίηση των βιοχημικών παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας. Χρονικά προσδιορίζεται ανάλογα με το επίπεδο της ONB με μέγιστο χρόνο αναμονής τους τρεις μήνες. Με δεδομένο ότι οι εναπομεινάντες νεφρώνες έχουν την δυνατότητα της υπερδιήθησης στα πλαίσια υπερτροφίας, η ίαση μετά ONB δεν μπορεί να θεωρείται απόλυτη και κρίνεται σε βάθος χρόνου. [131]

Κύριοι προγνωστικοί παράμετροι της ίασης αποτελούν το στάδιο της ONB, ο όγκος των ούρων, η παρουσία συνοδών νόσων και η προϋπάρχουσα ΧΝΝ. [132]

1.11 ΠΡΟΛΗΨΗ

Σε γενικές γραμμές η πρόληψη της ONB μπορεί να διακριθεί στις γενικές αρχές πρόληψης και αυτές που αφορούν ειδικές κλινικές περιπτώσεις.

1.11.1 Γενική Πρόληψη

1.11.1.1 Αρχές γενικής πρόληψης της ONB

Έχει προσδιορισθεί ότι περίπου το ένα τρίτο των περιστατικών ONB θα μπορούσε να έχει προληφθεί. [133] Η πρόληψη δεν αποσκοπεί μόνο στην αποτροπή της εμφάνισης της ONB αλλά επιπρόσθετα και στην αποτροπή της εξέλιξής της σε περαιτέρω στάδια. Κύριοι πυλώνες της γενικής πρόληψης είναι η αναγνώριση των προδιαθεσικών παραγόντων, η εξασφάλιση έγκαιρης διάγνωσης, η διατήρηση επαρκούς νεφρικής αιμάτωσης, η αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων και η παράλληλη χορήγηση νεφροπροστατευτικών.

1) Αναγνώριση προδιαθεσικών παραγόντων

Αναγκαία προϋπόθεση της πρόληψης αποτελεί η εντόπιση των προδιαθεσικών παραγόντων και η γνώση των αιτιολογικών. Πέραν της προχωρημένης ηλικίας, της μαύρης φυλής και του θήλεος φύλου, χρόνιες νόσοι καρδιάς, πνευμόνων, ήπατος και νεφρών καθώς και παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και οι νεοπλασματικές προσφέρουν τις προϋποθέσεις για την εκδήλωση της ONB. [80,88] Με δεδομένο ότι η αφυδάτωση αποτελεί σημαντικότερο προδιαθεσικό παράγοντα η εκτίμηση της κατάστασης ενυδάτωσης του ασθενούς αποκτά καθοριστικό ρόλο.

2) Εξασφάλιση Έγκαιρης Διάγνωσης

Η έγκαιρη διάγνωση επιτυγχάνεται με ηλεκτρονικά συστήματα έγκαιρης προειδοποίησης και βιοδείκτες.

i) Ηλεκτρονικά Συστήματα Έγκαιρης Προειδοποίησης

Τα πρώτα ηλεκτρονικά συστήματα ξεκίνησαν προ δεκαετίας βασιζόμενα στα κριτήρια RIFLE. [134] Πρόκειται για προγράμματα που αντλούν από βάση δεδομένων σε πραγματικό χρόνο στοιχεία όπως την τιμή κρεατινίνης ορού και τον όγκο αποβαλλομένων ούρων και ενημερώνουν άμεσα με e-mail το θεράποντα για την επικείμενη ONB. [135] Αργότερα τα ηλεκτρονικά συστήματα εισήχθησαν σε επίπεδο νοσοκομείου [136] και ενσωμάτωσαν και τα κριτήρια AKIN. [137] Πρόσφατη εφαρμογή βασιζόμενη στα κριτήρια KDIGO ανίχνευσε το 91,2% των περιστατικών ONB καταδεικνύοντας το μεγάλο περιθώριο μελλοντικής αξιοποίησης των συστημάτων αυτών. [138]

ii) Βιοδείκτες

Οι βιοδείκτες είναι ουσίες που είτε προέρχονται από το νεφρικό ιστό και απελευθερώνονται από τους νεφρούς είτε προέρχονται από άλλους ιστούς και διηθούνται, επαναρροφούνται ή απεκκρίνονται από τους νεφρούς ως απάντηση σε νεφρική προσβολή αναδεικνύοντας τη φύση, το μέγεθος και τη θέση της βλάβης. [139,140] Πρέπει να σημειωθεί ότι αν και δεν έχουν τύχει ακόμη εφαρμογής στην κλινική πράξη μονοπωλούν το ερευνητικό ενδιαφέρον στο τομέα της πρόληψης. [141]

Ο ιδανικός βιοδείκτης πρέπει να πληροί ένα σύνολο χαρακτηριστικών που εκτείνονται από την ταχύτητα εφαρμογής, το βαθμό αξιοπιστίας, την ευαισθησία και ειδικότητα μέχρι το κόστος ελέγχου. [142,143]

Η επί μακρόν πενία βιοδεικτών νεφρικής βλάβης είναι φανερή σε σχέση με την εξέλιξη των βιοδεικτών σε μια άλλη ιστική βλάβη όπως είναι η οξεία ισχαιμική καρδιακή βλάβη. Τα τελευταία 50 χρόνια ενώ οι βιοδείκτες της βλάβης αυτής παρουσιάζουν μια εξελικτική πορεία, στο ίδιο χρονικό διάστημα ο μόνος ουσιαστικός δείκτης νεφρικής βλάβης παραμένει η κρεατινίνη ορού. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μείωση της θνητότητας από έμφραγμα μυοκαρδίου ενώ η αντίστοιχη θνητότητα από οξεία νεφρική βλάβη παραμένει υψηλή. [144,145]

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στους βιοδείκτες κυτταρικής βλάβης λόγω της πρώιμης ένδειξης ONB και ουσιαστικά ο όρος βιοδείκτης ONB ταυτίζεται πλέον με την κατηγορία αυτή. [140] Την εκτενέστερη έρευνα έχει δεχθεί η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων λιποκαλίνη (NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) ενώ από το 2013 το ερευνητικό ενδιαφέρον προσέλκυσε η ανάδειξη των πολλά υποσχόμενων πρωϊμότερων βιοδεικτών αναχαίτισης του κυτταρικού κύκλου και συγκεκριμένα του ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης-2 (TIMP-2: Tissue Inhibitor of MetalloProteinase-2) και της δεσμευτικής πρωτεΐνης-7 του ομοιάζοντα με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα (IGFBP-7: Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-7).

Οι TIMP2 και IGFBP7 εμπλέκονται με την αναχαίτιση της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου. Αντανακλούν απλά «στρεσογόνο» κατάσταση των επιθηλιακών κυττάρων του σωληναρίου και όχι μόνιμη βλάβη. Ο πρώτος είναι ανώτερος σε μετεγχειρητικούς ενώ ο δεύτερος σε σηψαιμικούς ασθενείς. [50,146]

3) Διατήρηση επαρκούς νεφρικής αιμάτωσης

Η διατήρηση της ευβολαιμίας πρέπει να ισορροπεί μεταξύ της αντιμετώπισης της υποβολαιμίας και της αποφυγής της υπερυδάτωσης. Η επαρκής νεφρική αιμάτωση επιτυγχάνεται μέσω χορήγησης υγρών και αγγειοκινητικών φαρμάκων και συγκεκριμένα αγγειοσυσπαστικών, αγγειοδιασταλτικών και διουρητικών.

i) Υγρά

Η χορήγηση υγρών έχει ως στόχο την αντικατάσταση του απολεσθέντος όγκου χωρίς υπερυδάτωση του ασθενούς και τη διατήρηση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου. Ενδεικνυόμενα διαλύματα υγρών είναι τα κρυσταλλοειδή. Εξάιρεση αποτελεί το αιμορραγικό shock με ένδειξη χορήγησης αίματος και η κίρρωση όπου ενδείκνυνται τα διαλύματα αλβουμίνης. [5,147]

Τα κολλοειδή διαλύματα είτε αλβουμίνης είτε ημισυνθετικά, σήμερα αντενδείκνυνται αφενός διότι απεδείχθη ότι δεν υπερέρχουν και αφετέρου διότι αυξάνουν τη θνητότητα και την ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. [148,149]

Τα ιδανικά κρυσταλλοειδή διαλύματα είναι κυρίως τα ισορροπημένα διαλύματα τύπου Ringers Lactate. Ο όρος «ισορροπημένα» χαρακτηρίζει διαλύματα όπου το ανιόν χλωρίου έχει αντικατασταθεί από ένα άλλο μεταβολιζόμενο ανιόν. [150,151]

Ο Normal Saline λόγω αυξημένης περιεκτικότητας σε χλώριο, μετά από χορήγηση τουλάχιστον 2 λίτρων οδηγεί σε υπερχλωραιμική οξέωση με κίνδυνο θρομβοπάθειας και υπερκαλιαιμίας, αυξάνει την κατακράτηση υγρών, μειώνει την αιμάτωση του νεφρικού φλοιού μέσω διόγκωσης του διάμεσου ιστού και μειώνει τη σπειραματική διήθηση μέσω ενεργοποίησης του σωληναριοσπειραματικού μηχανισμού και τελικώς αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου. Αποτελεί όμως ένδειξη σε περιπτώσεις οξέων προβλημάτων Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και μεταβολικής αλκάλωσης που προκύπτει σε προβλήματα Ανωτέρου Πεπτικού. [147]

ii) Αγγειοσυσπαστικά

Τόσο η ομάδα της KDIGO το 2012 όσο και η ομάδα εργασίας για την πρόληψη της ONB της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Εντατικής Θεραπείας στις οδηγίες του 2017 συστήνουν τη χρήση αγγειοσυσπαστικών για την αντιμετώπιση του σηπτικού shock αφού προηγηθεί διόρθωση τυχόν υποβολαιμίας. Στόχος Μέσης Αρτηριακής Πίεσης 65-70 mmHg ή 80-85 mmHg σε χρόνια Αρτηριακή Υπέρταση. Υψηλότερη Αρτηριακή Πίεση συνδέθηκε με αυξημένη ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης και αυξημένη θνητότητα. Η νοραδρεναλίνη συστήνεται και από τις δύο ομάδες ως πρώτη επιλογή. Η χρήση της στις πρώτες 6-8 ώρες πλεονεκτεί έναντι των άλλων αγγειοσυσπαστικών λόγω μειωμένων συμβαμάτων αρρυθμίας, μειωμένης ανάγκης εξωνεφρικής κάθαρσης στις πρώτες 28 ημέρες και μειωμένη θνητότητα. Η βαζοπρεσσίνη προτείνεται στις περιπτώσεις χειρουργείων καρδιάς. [5,152,153]

iii) Αγγειοδιασταλτικά

Οι ομάδες της KDIGO και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Εντατικής Θεραπείας δίνουν αρνητική σύσταση ή εισήγηση για τη χρήση αγγειοδιασταλτικών. Η ντοπαμίνη αν και σε χαμηλές δόσεις προκαλεί νεφρική αγγειοδιαστολή και αύξηση του GFR, στις ίδιες δόσεις παρουσιάζει πολλές επιπλοκές. Η φαινολδοπάμη ως αγωνιστής των υποδοχέων της ντοπαμίνης, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο ως αγγειοδιαστέλον το προσαγωγό αρτηρίδιο και η λεβοσιμενδάνη ως ινότροπο αγγειοδιασταλτικό επιφέρουν επιπλοκές χωρίς κλινικό όφελος

στην πρόληψη της ONB. Μάλιστα οι εισηγήσεις για τη φαινολδοπάμη και το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο ισχυροποιήθηκαν το 2017 από 2C σε 2B. [5,152]

iv) Διουρητικά

Η εδραιωθείσα στο παρελθόν χρήση των διουρητικών στηρίζεται στην αντίληψη για μετατροπή της ολιγουρικής σε μη ολιγουρική ONB που έχει καλύτερη πρόγνωση, στη μείωση κατανάλωσης οξυγόνου στο μυελό, στην απομάκρυνση του νεκρωτικού περιεχομένου των σωληναρίων και στη μείωση της νεφραγγειακής αντίστασης μέσω αναστολής της δεϋδρογενάσης των προσταγλανδινών. Σήμερα, με εξαίρεση τη θεραπεία της υπερυδάτωσης, για όλες τις ομάδες διαμόρφωσης οδηγιών η χορήγηση διουρητικών και μάλιστα της αγκύλης αντενδείκνυται για την πρόληψη της ONB. Και αυτό όχι μόνο γιατί μπορούν να επηρεάσουν τον κυκλοφορούντα όγκο αλλά κυρίως γιατί η ωφέλειά τους στην πρόληψη της ONB δεν έχει μέχρι σήμερα τεκμηριωθεί σε κλινικές μελέτες σε καμία από τις παραμέτρους της θνητότητας ή της ανάγκης εξωνεφρικής κάθαρσης. [5,152,154,155]

4) Αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων

Τα σημαντικότερα νεφροτοξικά ή εν δυνάμει νεφροτοξικά φάρμακα στην κλινική πράξη είναι τα ΜΣΑΦ, οι ΑΜΕΑ, οι ΑΥΑ, οι αμινογλυκοσίδες και άλλα αντιβιοτικά και τα σκιαγραφικά. Παράγοντες τοξικότητας αποτελούν η διάρκεια θεραπείας, η δοσολογία και οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Ο πιο επικίνδυνος και συχνότερος κλινικά συνδυασμός περιλαμβάνει την τριάδα ΜΣΑΦ, ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ και διουρητικό.

Οι αμινογλυκοσίδες επιδρούν βλαπτικά μέσω οξείας βλάβης στο εγγύς σωληνάριο με επακόλουθο απόπτωση και νέκρωση, μέσω συστολής του μεσαγγείου με αποτέλεσμα μείωση του GFR και μέσω αύξησης της νεφραγγειακής αντίστασης που επιφέρει μείωση της νεφρικής αιμάτωσης. Η πρόληψη της βλάβης συνίσταται αφενός στην αποφυγή χορήγησης όπου υφίσταται εναλλακτική επιλογή στην προσεκτική διάρκεια θεραπείας, στην αύξηση του μεσοδιαστήματος χορήγησης με προτίμηση στη μία δόση ημερησίως, με διατήρηση των trough levels (18-24 h post-dose) $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. [5]

5) Χορήγηση νεφροπροστατευτικών φαρμάκων

i) NAC

Στο παρελθόν η ακετυλοκυστεΐνη ως παράγων με ισχυρή αντιοξειδωτική και αγγειοδιασταλτική δράση δοκιμάστηκε αρκετά για πρόληψη της ONB. Από το 2012 η ομάδα

της KDIGO αποτρέπει τη χορήγησή της για την πρόληψη της ONB με αρνητική σύσταση για την μετεγχειρητική ONB και αρνητική εισήγηση για βαρέως πάσχοντες με υπόταση. [5,152]

ii) Στατίνες

Οι στατίνες ελέγχθηκαν για την πρόληψη της ONB λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους (μέσω της αναστολής διήθησης των φλεγμονωδών κυττάρων και της μείωσης της έκφρασης των μεσολαβητών της φλεγμονής), της αντιοξειδωτικής και της ευεργετικής επίδρασής τους στην λειτουργία του ενδοθηλίου (μέσω της αυξημένης έκφρασης του νιτρικού οξέος). Τα φτωχά μέχρι σήμερα αποτελέσματα οδήγησαν την Ευρωπαϊκή Εταιρία Εντατικής Θεραπείας το 2017 να δώσει αρνητική σύσταση για την πρόληψη της ONB σε χειρουργεία καρδιάς. [152,156]

iii) Lipoic Acid – Spermidine – Magnolol - EDL peptide

Για την πρόληψη της ONB βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο πολλοί αντιοξειδωτικοί παράγοντες όπως το λιποϊκό οξύ, η σπερμιδίνη και η μανολόλη καθώς και το EDL πεπτίδιο (glutamyl-aspartyl-leucin) με ενθαρρυντικά πρώτα αποτελέσματα που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα αλλά απαιτούν πολύχρονη έρευνα. [157-160]

1.11.2 Πρόληψη ειδικών κλινικών περιπτώσεων ONB

Οι ειδικές κλινικές περιπτώσεις αφορούν την Μετεγχειρητική ONB και την ONB από σκιαγραφικά.

1.11.2.1 Μετεγχειρητική ONB

Δεν υφίστανται ειδικά προληπτικά μέτρα πλην των γενικών που προαναφέρθηκαν. Είναι όμως πρωταρχικής σημασίας η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου όπως ηλικία άνω των 65 ετών, προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων και ενδοπεριτοναϊκό χειρουργείο. [83,86]

1.11.2.2 ONB από Σκιαγραφικά

Αν και ο γενικός ορισμός της ONB από την ομάδα KDIGO είναι σε ισχύ χωρίς εξαιρέσεις, βιβλιογραφικά η ONB από σκιαγραφικά αναγνωρίζεται ως αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,5$ mg/dL ή τουλάχιστον κατά 25%, 48 ώρες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. [147] Η επίπτωση φθάνει το 2% για μη νοσηλευόμενους και 5% για νοσηλευόμενους με αύξηση σε

ειδικές ομάδες όπως μετά από στεφανιογραφία 8,2%, μετά από στεφανιογραφική παρεμβατική διαδικασία 32,6% και σε ΜΕΘ 16,3%. [5,161,162]

Παθοφυσιολογικά τα σκιαγραφικά προκαλούν μείωση της σπειραματικής διήθησης λόγω βλάβης στο ενδοθήλιο των σωληναρίων και αρτηριδίων του νεφρικού ιστού. Κύριοι μηχανισμοί η μείωση της νεφρικής παροχής σε συνδυασμό με την αύξηση της νεφρικής κατανάλωσης οξυγόνου καθώς και την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. [163]

Τα σκιαγραφικά είναι ουσίες που λόγω της περιεκτικότητάς τους σε ιώδιο παρουσιάζουν αυξημένη απεικονιστική αντίθεση. Ανάλογα με το χημικό τους τύπο διακρίνονται σε μονομερή ή διμερή και ανάλογα με την ωσμωτικότητά τους διακρίνονται σε υπερωσμωτικά που δεν χρησιμοποιούνται πλέον και σε υποωσμωτικά (εννοείται σε σχέση με τα προηγούμενα) και ισοωσμωτικά στα οποία ανήκει μόνο η ιοντιξανόλη. [164]

Πρωταρχικής σημασίας για την πρόληψη της ONB από σκιαγραφικά είναι η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου μέσα από τη λήψη ιστορικού, προ της διενέργειας εξέτασης με χορήγηση σκιαγραφικού. Σημαντικότεροι παράγοντες θεωρούνται η ηλικία άνω των 75 ετών, η προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσος με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υποβολαιμία, η μεταμόσχευση νεφρού, ο αυξημένος όγκος σκιαγραφικού και η ενδαρτηριακή χορήγηση. [83,86]

Αν και το γαδολίνιο και τα παράγωγά του δεν παρουσιάζουν τη νεφροτοξικότητα των ιωδιούχων σκιαγραφικών, περιπτώσεις ONB σχετιζόμενες με γαδολίνιο έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και Σακχαρώδη Διαβήτη που έλαβαν αυξημένη ποσότητα σκιαγραφικού. [5] Επίσης σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2016 παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μετά τη χορήγηση γαδολινίου καταγράφηκε παροδική αύξηση των βιοδεικτών IL18 και NAG που καταδεικνύουν τοξική βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων του σωληναρίου. [165]

1) Μη Φαρμακευτική πρόληψη

Στην κατηγορία αυτή συνεκτιμώνται οι παράγοντες κινδύνου, η αναγκαιότητα χορήγησης σκιαγραφικού, η λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων, η επαρκής ενυδάτωση και η χορήγηση υποωσμωτικού ή ισοωσμωτικού σκιαγραφικού. Η προταθείσα από κάποιους μελετητές ωφέλεια της διακοπής εν δυνάμει νεφροτοξικών φαρμάκων όπως οι ΑΜΕΑ και ΑΥΑ δύο ημέρες προ της χορήγησης του σκιαγραφικού δεν έχει τεκμηριωθεί. Παραμένει ως αξίωμα η ανάγκη χορήγησης του μικρότερου δυνατού όγκου ενός υποωσμωτικού ή ισοωσμωτικού

σκιαγραφικού σημειώνοντας ότι αυτό που αξιολογείται σε σχέση με το GFR δεν είναι ο όγκος του σκιαγραφικού αλλά ουσιαστικά η ποσότητα του χορηγούμενου ιωδίου σε γραμμάρια. [166,167]

Η ωφέλεια της ενυδάτωσης επιτυγχάνεται αφενός με μείωση της απευθείας τοξικής επίδρασης του σκιαγραφικού στα επιθηλιακά κύτταρα του σωληναρίου με αποτέλεσμα μείωση της συγκέντρωσης του σκιαγραφικού στο σωληναριακό αυλό και αύξηση της διούρησης και αφετέρου με μείωση της αγγειοσυσπαστικής δράσης του σκιαγραφικού στο νεφρικό μυελό που επιφέρει μείωση της έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, αναστολή του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και αύξηση της νεφρικής σύνθεσης προσταγλανδινών. [163,168]

Με βάση την οδηγία της ομάδας KDIGO η εισηγούμενη ενυδάτωση είναι με ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού ή διττανθρακικού νατρίου ενδοφλεβίως. Αν και δεν υφίσταται σύσταση για συγκεκριμένο ρυθμό ενυδάτωσης, θεωρείται ενδεδειγμένο το σχήμα: 1-1.5 ml/kg/h για 3-12 h προ και 6-12 h μετά χορήγηση σκιαγραφικού. Παρά κάποια ευρήματα μελετών, δεν έχει τεκμηριωθεί ούτε η υπεροχή διαλύματος διττανθρακικού νατρίου ούτε η ενυδάτωση από το στόματος. [5,161,169-171]

Ανάλογα με το GFR οι ασθενείς μπορούν να διακριθούν σε χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου για χορήγηση σκιαγραφικού, με προσαρμογή ενισχυμένου σχήματος ενυδάτωσης ανάλογα με τη βαρύτητα του κινδύνου. [172,173]

α) Χαμηλός Κίνδυνος

Ορίζεται ως: eGFR >60 mL/min/1,73 m².

β) Μέσος Κίνδυνος

Ορίζεται ως: eGFR: 30-45 mL/min/1,73 m² (Χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη ή Καρδιακή Ανεπάρκεια) ή eGFR: 45-60 mL/min /1,73 m² (Με Σακχαρώδη Διαβήτη ή Καρδιακή Ανεπάρκεια).

γ) Υψηλός Κίνδυνος

Ο υψηλός κίνδυνος ορίζεται ως eGFR < 30 mL/min/1,73 m² (Χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη ή Καρδιακή Ανεπάρκεια) ή eGFR: 30-45 mL/min/1,73 m² (Με Σακχαρώδη Διαβήτη ή Καρδιακή Ανεπάρκεια) ή Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια.

2) Φαρμακευτική πρόληψη

Για τη φαρμακευτική πρόληψη έχει δοκιμαστεί πληθώρα φαρμάκων όπως N-Acetyl Cysteine (NAC), στατίνες, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, βιταμίνη C, βιταμίνη E, τριμεταζιδίνη, Na/K Citrate, συνθετικές προστακυκλίνες, φαινολδοπάμη, θεοφυλλίνη αλλά και η εφαρμογή προληπτικής κάθαρσης.

Για ορισμένες επιλογές η μέχρι τώρα έρευνα έχει οδηγήσει σε αρνητική σύσταση ή εισήγηση. Τέτοιες είναι η φαινολδοπάμη, θεοφυλλίνη αλλά και η αιμοκάθαρση, αιμοδιήθηση που έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές. [5,174]

Για κάποιες άλλες όμως επιλογές όπως οι στατίνες, [175-177] οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου [178], οι βιταμίνες C [179] και E [180], η τριμεταζιδίνη [181], το Na/K Citrate [182] και οι συνθετικές προστακυκλίνες [183] υπάρχει ανάγκη εκτενέστερων μελετών για την τεκμηρίωση της ωφέλειάς τους.

Η χορήγηση ακετυλοκυστεΐνης δοκιμάστηκε επί σειρά μελετών τόσο αυτόνομα όσο και σε συνδυασμούς, όπως με διττανθρακικά. Η χαλαρή θετική εισήγηση από την ομάδα KDIGO και μάλιστα για από του στόματος χορήγηση συνίσταται αφενός στη μη ισχυρά τεκμηριωμένη ωφέλειά της και αφετέρου στις μικρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά και το χαμηλό κόστος της PO χορήγησης. [5]

Συμπερασματικά ανώτερος όλων των παραμέτρων πρόληψης της ONB στην κλινική πράξη είναι η επαγρύπνηση του ιατρού τόσο για την έγκαιρη αναγνώριση των περιπτώσεων αυξημένου κινδύνου όσο και για την έγκαιρη εφαρμογή των προληπτικών μηχανισμών.

1.12 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ONB

1.12.1 Ορισμός

Γενικότερα, με βάση τον ορισμό της ομάδας εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ ο βιολογικός δείκτης ή βιοδείκτης είναι χαρακτηριστικό που μετράται και αξιολογείται αντικειμενικά ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διαδικασιών, παθογενετικών διαδικασιών ή ανταπόκρισης σε θεραπευτική παρέμβαση. [184]

Ειδικότερα, ο βιοδείκτης νεφρικής βλάβης είναι ουσία που απελευθερώνεται από το νεφρικό ιστό ως αποτέλεσμα κυτταρικής βλάβης του. [140] Ιδανικά ο νεφρικός βιοδείκτης προσφέρει ταχεία διάγνωση, διακρίνει την προνεφρική βλάβη, προσδιορίζει το σημείο της βλάβης, παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα, διακρίνει την ONB από τη χρόνια νεφρική βλάβη, κατηγοριοποιεί τη βλάβη ανάλογα με τη σοβαρότητά της, λειτουργεί προγνωστικά, είναι απλής και ταχείας εφαρμογής με χαμηλό κόστος και μπορεί να αξιοποιηθεί σε

παρεμβατικές μελέτες. [185,186] Είναι προφανές ότι η πληθώρα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών νεφρικής βλάβης καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη την ανάδειξη ενός ιδανικού βιοδείκτη που θα συγκεντρώνει όλα τα προαναφερόμενα χαρακτηριστικά.

Η έρευνα για την εντόπιση ενός ιδανικού βιοδείκτη περιλαμβάνει τυπικά πέντε φάσεις [187]:

1) Προκλινική

Επιλέγονται κατάλληλα δείγματα ιστών ή σωματικών υγρών από ζώα ή ανθρώπους με την ερευνώμενη πάθηση και ακολούθως εφαρμόζονται γονιδιωματικές τεχνικές για τους ιστούς και πρωτεωμικές τεχνικές για τα σωματικά υγρά. Στην περίπτωση της ONB είναι ιδανική η μελέτη του πλάσματος αλλά κυρίως των ούρων που προσφέρουν αμεσότητα στα αποβαλλόμενα από τους νεφρούς πρωτεϊνικά στοιχεία. Ακολουθεί προσπάθεια απομόνωσης βιοδείκτη μέσα από πληθώρα πρωτεωμικών μεθόδων όπως η ηλεκτροφόρηση, η ανοσοκαθήλωση και η φασματογραφία μάζας.

2) Ανάπτυξη διαγνωστικού τεστ

Αναπτύσσεται ένα αξιόπιστο τεστ για την ανίχνευση του βιοδείκτη. Στην ONB εφαρμόζεται η τεχνική της ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι του βιοδείκτη με τη δοκιμασμένη μορφή του ενζυμικού ανοσοπροσροφητικού προσδιορισμού γνωστού ως ELISA.

3) Αναδρομική μελέτη

Ο βιοδείκτης ελέγχεται σε δείγματα ασθενών από ολοκληρωθείσες μελέτες ώστε να πιστοποιηθεί η συμβολή του στην ανάδειξη της νόσου συγκριτικά με τους υπάρχοντες βιοδείκτες. Στην ONB η αναπόδραστη σύγκριση γίνεται με την ήδη εδραιωθείσα κρεατινίνη ορού.

4) Προοπτική μελέτη

Χρήση του βιοδείκτη στον ευρύ πληθυσμό για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας και ειδικότητας.

5) Κλινική εφαρμογή

Εισαγωγή του βιοδείκτη στην κλινική πράξη για τον περιορισμό εν προκειμένω εκδήλωσης της ONB και των επιπλοκών της.

1.12.2 Αξιολόγηση

Η αξιολόγηση ενός βιοδείκτη δηλαδή το μέτρο της αποτελεσματικότητας και αξιοπιστίας του βασίζεται σε πέντε συγκεκριμένους παραμέτρους οι οποίοι συνεκτιμώνται:

1) Ευαισθησία (Sensitivity)

Πρόκειται για το ποσοστό των αληθών περιστατικών με ONB. Αναφέρεται στην πιθανότητα του βιοδείκτη να προβλέψει την ONB σε ασθενή που πράγματι θα εκδηλώσει ONB. (Αληθώς θετικά / Αληθώς θετικά + Ψευδώς αρνητικά)

2) Ειδικότητα (Specificity)

Πρόκειται για το ποσοστό των αληθών περιστατικών χωρίς ONB. Αναφέρεται στην πιθανότητα του βιοδείκτη να προβλέψει τη μη εκδήλωση ONB σε ασθενή που πράγματι δεν θα εκδηλώσει ONB. (Αληθώς αρνητικά / Αληθώς αρνητικά + Ψευδώς θετικά)

3) Θετική Προγνωστική Αξία (ΘΠΑ)-(Positive Predictive Value)

Πρόκειται για την αναλογία των αληθών περιστατικών με ONB σε σχέση με το σύνολο των θετικών για ONB ασθενών και αντανακλά την πιθανότητα ένας ασθενής θετικός για ONB πράγματι να έχει ONB. (Αληθώς θετικά / Αληθώς θετικά + Ψευδώς θετικά)

4) Αρνητική Προγνωστική Αξία (ΑΠΑ)-(Negative Predictive Value)

Πρόκειται για την αναλογία των αληθών περιστατικών χωρίς ONB σε σχέση με το σύνολο των αρνητικών για ONB ασθενών και αντανακλά την πιθανότητα ένας ασθενής αρνητικός για ONB πράγματι να μην έχει ONB. (Αληθώς αρνητικά / Αληθώς αρνητικά + Ψευδώς αρνητικά)

5) Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη

Ο συνδυασμός ευαισθησίας και ειδικότητας εκφράζεται με την ανάλυση λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC: receiver-operating characteristic) και συγκεκριμένα από τον υπολογισμό της περιοχής κάτωθεν της καμπύλης του λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (AUC: Area Under the Curve ή άλλως C Statistics). Η AUC κυμαίνεται μεταξύ 0,5 έως 1 και όσο μεγαλύτερη τόσο πιο αξιόλογος κλινικά ο βιοδείκτης. Τιμή AUC 0,75 αντιστοιχεί σε καλό βιοδείκτη ενώ ίση ή μεγαλύτερη του 9 αντιστοιχεί σε άριστο.

1.12.3 Κατηγορίες βιοδεικτών ONB

Έχουν προταθεί κατά καιρούς διάφορες κατηγορίες βιοδεικτών ONB βασιζόμενες είτε στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό λειτουργίας τους είτε στην ανατομική θέση της βλάβης. [188,189] Ένα σημαντικό στοιχείο στο διαχωρισμό των βιοδεικτών της ONB αποτελεί η

προέλευσή τους από τον ορό ή από τα ούρα. Τα ούρα παρέχουν το πλεονέκτημα ότι λόγω εγγύτητας είναι ο άμεσος δέκτης των βιοδεικτών που απελευθερώνονται από τα νεφρικά κύτταρα μετά τη βλάβη. Μειονεκτούν στο γεγονός ότι οι βιοδείκτες είναι ευάλωτοι στην παρουσία βακτηρίων για αυτό συστήνεται η λήψη ούρων από το μέσο της ούρησης και η άμεση εξέταση ή διαφορετικά η άμεση κατάψυξη. Επίσης η συγκέντρωση των βιοδεικτών στα ούρα επηρεάζεται από την κατάσταση της ενυδάτωσης του οργανισμού. Ο ορός υπερέχει στην περίπτωση ανουρικού ασθενή ενώ επιπρόσθετα δεν εγκυμονεί ο κίνδυνος παρουσίας βακτηρίων όπως στα ούρα. Μειονεκτεί όμως στο γεγονός ότι η παρουσία του βιοδείκτη μπορεί να μην είναι αποτέλεσμα νεφρικής βλάβης αλλά γενικότερης συστημικής αντίδρασης. Επίσης ο βιοδείκτης ορού επηρεάζεται από μεταβολές του ενδαγγειακού όγκου όπως η αφυδάτωση, η αιμορραγία, η καρδιακή ανεπάρκεια και η κίρρωση ενώ δεν μπορεί να προσδιορίσει ανατομικά το σημείο της νεφρικής βλάβης ή το μηχανισμό αυτής. [190,191] Οι βιοδείκτες ONB διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες που σταδιακά έως σήμερα έχουν διαμορφωθεί ως εξής [192,193]:

1.12.3.1 Λειτουργικοί

Πρόκειται για ουσίες που διηθούνται αποβάλλονται από τους νεφρούς. Γνωστότερη είναι η κρεατινίνη ορού και δευτερευόντως η συστατίνη C, η β2 μικροσφαιρίνη και προσφάτως η γκαλεκτίνη-3 και η προεγκεφαλίνη. Παρά την ευρεία εφαρμογή η κρεατινίνη δε μπορεί να χαρακτηριστεί αξιόπιστος βιοδείκτης καθώς εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, τη μυϊκή μάζα, το βαθμό ενυδάτωσης και τη λήψη φαρμάκων ενώ επιπρόσθετα απεκκρίνεται από το νεφρικό σωληνάριο. Επίσης αύξηση της κρεατινίνης επέρχεται μετά από απώλεια άνωθεν του 50% της νεφρικής λειτουργίας. [194] Οι βιοδείκτες αυτής της κατηγορίας παρουσιάζουν καθυστερημένη εμφάνιση καθώς ακολουθούν μετά το επίπεδο του κυτταρικού θανάτου και της απόπτωσης.

Αν και η κατηγορία αυτή με κύριο αντιπρόσωπο την κρεατινίνη παραμένει ισχυρή στην κλινική πράξη, σε επίπεδο έρευνας το ενδιαφέρον επικεντρώνεται πλέον στους βιοδείκτες πρώιμης κυτταρικής βλάβης που αφορούν τα κύτταρα του σωληναριακού επιθηλίου διαχωρίζοντας ουσιαστικά τους βιοδείκτες στις κατηγορίες της κυτταρικής βλάβης και της παύσης του κυτταρικού κύκλου.

1.12.3.2 Κυτταρικής βλάβης

Είναι πρωτεΐνες που η παρουσία τους καταδεικνύει βλάβη των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων είτε λόγω απελευθέρωσής τους από τα προσβεβλημένα κύτταρα είτε λόγω της

παραγωγής τους από αυτά στα πλαίσια ανοσοπροστατευτικών μηχανισμών. Διακρίνονται στα σωληναριακά ένζυμα και τις αυξορυθμισμένες πρωτεΐνες.

1) Σωληναριακά ένζυμα

Πρόκειται για πρωτεΐνες με ενζυματική δράση που εμπεριέχονται στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και απελευθερώνονται στα ούρα σε περίπτωση βλάβης τους. Χαρακτηριστικότερες είναι η αμινοπεπτιδάση της αλανίνης (AAP: Alanine aminopeptidase), η αλκαλική φωσφατάση (AP: Alkaline phosphatase), η α-γλουταθειόνη-S τρανσφεράση (α-GST: α-glutathione-S-transferase), η γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση (γGT: γ-glutamyl transpeptidase) και η N-ακέτυλο-β-γλουκοσαμινιδάση (NAG: N-acetyl-β-glucosaminidase).

2) Αυξορυθμισμένες πρωτεΐνες

Πρόκειται για πρωτεΐνες που παράγονται από τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα σε περίπτωση βλάβης τους προάγοντας ανοσολογικούς προστατευτικούς μηχανισμούς. Χαρακτηριστικότερες είναι η NGAL που παράγεται στα κύτταρα του άπω σωληναρίου καθώς και το μόριο νεφρικής βλάβης 1 (KIM-1: Kidney Injury Molecule-1) και η πρωτεΐνη πρόσδεσης των ηπατικών λιπαρών οξέων (L-FABP: Liver Fatty Acid Binding Protein) που παράγονται στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου.

1.12.3.3 Παύσης κυτταρικού κύκλου

Είναι πρωτεΐνες που εκφράζονται σε σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα που έχουν εκτεθεί σε βλάβη και προκαλούν παύση του κυτταρικού κύκλου δίνοντας το χρόνο για τυχόν επιδιόρθωση του DNA και επανέναρξη του κυτταρικού κύκλου αποτρέποντας έτσι μόνιμη βλάβη του DNA. Χαρακτηριστικότερες είναι οι TIMP-2 και IGFBP-7.

Τελευταία έχουν κάνει την εμφάνισή τους νεότεροι βιοδείκτες που σχετίζονται είτε με χυμοτακτική δράση σε νεφρική βλάβη όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η ιντερλευκίνη-18 (IL-18) και η μονοκυτταρική χυμοτακτική πρωτεΐνη-1 (MCP-1) είτε με την αποκατάσταση μετά τη νεφρική βλάβη όπως ο βιοδείκτης YKL-40. [193]

1.12.4 NGAL

1.12.4.1 Βιολογία της NGAL

Η NGAL ανήκει στην υπεροικογένεια της λιποκαλίνης στην οποία ανήκουν περισσότερες από είκοσι παρόμοιας δομής πρωτεΐνες. [195] Η ανθρώπινη NGAL είναι πρωτεΐνη 178 αμινοξέων, μοριακού βάρους 25 kD που συνδέεται ομοιοπολικά με τη ζελατινάση (MMP:

Matrix Metalloproteinase 9) των ουδετεροφίλων. Παρουσιάζει τριτοταγή δομή βαρελοειδούς σχήματος με υδροφοβικό κάλυκα που δεσμεύει μικρά λιποφιλικά μη πεπτιδικά μόρια με κυριότερα τα σιδηροφόρα τα οποία συντίθενται από βακτήρια με στόχο τη δέσμευση σιδήρου. [196] Η NGAL γνωστή και ως σιδηροκαλίνη, αρχικά δεσμεύει το σύμπλοκο σιδηροφόρου-σιδήρου και στη συνέχεια το διαχωρίζει κρατώντας το σίδηρο. Με το μηχανισμό αυτό παρουσιάζει βακτηριοστατική δράση καθώς στερεί από τα βακτήρια τον απαραίτητο για την ανάπτυξή τους σίδηρο. [197]

Αν και παράγεται σε χαμηλές ποσότητες από επιθηλιακά κύτταρα διάφορων ιστών όπως οι πνεύμονες, το παχύ έντερο και ο προστάτης, παρουσιάζει τη μέγιστη έκφραση στα ουδετερόφιλα και τα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρικού σωληναρίου. [198] Κύρια θέση παραγωγής στο νεφρικό σωληνάριο αποτελούν το αθροιστικό τμήμα ενώ η μεγάλη συγκέντρωση στο εγγύς δεν οφείλεται σε παραγωγή αλλά σε επαναρρόφιση. [199]

Σε φυσιολογικές συνθήκες η NGAL παρουσιάζει τόσο στον ορό όσο και στα ούρα συγκέντρωση 20 ng/ml. Η παρουσία της στον ορό είναι αποτέλεσμα παραγωγής κυρίως από τα ουδετερόφιλα ενώ λόγω του μικρού μοριακού βάρους και του θετικού φορτίου διηθείται πλήρως από το σπείραμα. Η παρουσία της στα ούρα οφείλεται κυρίως στα ουδετερόφιλα και στα επιθηλιακά κύτταρα της ουροδόχου κύστης και δευτερευόντως στην ελάχιστη ποσότητα που εκφεύγει της επαναρρόφησης στο εγγύς σωληνάριο. [198]

1.12.4.2 NGAL ως βιοδείκτης ONB

Η NGAL προτάθηκε για πρώτη φορά ως βιοδείκτης ONB το 2003 όταν μελέτη με αμφοτερόπλευρη απόφραξη νεφρικών αρτηριών για τριάντα λεπτά σε ποντίκια ανέδειξε τη NGAL στα ούρα δύο ώρες μετά την ισχαιμία. [200] Σε επόμενη μελέτη τον επόμενο χρόνο ανιχνεύτηκε NGAL στα ούρα ποντικών μια μέρα μετά τη χορήγηση σισπλατίνης για να ακολουθήσει πληθώρα ερευνών μέχρι σήμερα. [201]

Η πρώτη μετανάλυση μελετών που χρησιμοποίησαν τη NGAL ως βιοδείκτη ONB αφορούσε δεκαεννέα μελέτες και δημοσιεύτηκε το 2009. Ανέδειξε για τη NGAL ευαισθησία και ειδικότητα της τάξης των 75% και 95% αντίστοιχα ενώ η AUC ήταν 0,80 και 0,78 για την πρόβλεψη της ONB και της έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης αντίστοιχα. [202] Νεότερη μετανάλυση πενήντα οκτώ μελετών ανέδειξε τη NGAL ως βιοδείκτη ONB με AUC 0,79-0,87. [203]

Η NGAL έχει αξιολογηθεί σε επιμέρους περιπτώσεις όπως η χορήγηση σκιαγραφικού, η νοσηλεία σε ΜΕΘ, το χειρουργείο καρδιάς και οι μεταμοσχεύσεις.

1) Χορήγηση Σκιαγραφικού

Στην προαναφερθείσα μετανάλυση του 2009, η NGAL ως βιοδείκτης ONB μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού παρουσίαζε AUC 0,894 με μέτρηση NGAL είτε ορού είτε ούρων έξι ώρες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. [202] Νεότερες μελέτες επιβεβαίωσαν τη χρησιμότητα της NGAL ορού με AUC 0,995 οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση [204] ή AUC 1,0 έξι ώρες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. [205] Η ανωτερότητα της NGAL έναντι άλλων βιοδεικτών ONB επιβεβαιώθηκε και στη χορήγηση σκιαγραφικού σε καρδιολογικές παρεμβατικές τεχνικές ευρείας χρήσης. [206, 207]

2) ΜΕΘ

Μετανάλυση εικοσιτριών μελετών ασθενών ΜΕΘ και επειγόντων περιστατικών ανέδειξε τη NGAL ως βιοδείκτη ONB με AUC 0,79-0,80. [203] Επίσης σε σηπτικούς ασθενείς η NGAL παρουσίασε υπεροχή με AUC 0,86. [208]

3) Μεταμοσχεύσεις

Μετανάλυση δεκατεσσάρων μελετών ασθενών ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων ανέδειξε τη NGAL ως βιοδείκτη ONB με AUC 0,87 και ευαισθησία και ειδικότητα 82%. [203].

Επίσης σε μελέτες μεταμοσχεύσεων ήπατος η NGAL παρουσίαζε αυξημένη προβλεπτικότητα με AUC 0,87. [209]

Έχει διατυπωθεί ότι η τιμή NGAL ορού στο επίπεδο του τμήματος επειγόντων περιστατικών ενός νοσοκομείου θα μπορούσε να προβλέψει την ONB. Συγκεκριμένα τιμή NGAL ορού μικρότερη των 100 ng/ml παραπέμπει σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 100-150 ng/ml αντιστοιχεί σε προνεφρική αζωθαιμία και άνω των 150 ng/ml είναι ενδεικτικό ONB. [203,210]

Η NGAL πληρεί τα περισσότερα κριτήρια ενός ιδανικού βιοδείκτη. Η τιμή της αυξάνεται ταχύτατα και ανάλογα με την έκταση της βλάβης, προσδιορίζοντας τυχόν προνεφρικό ή μη αίτιο. Είναι κλινικά άμεσα εφαρμόσιμη, αξιόπιστη σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις δίνοντας τη δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης πριν την εκδήλωση της ONB. [203]

1.12.5 KIM-1

1.12.5.1 Βιολογία KIM-1

Η KIM-1 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη τύπου I που βρίσκεται στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς σωληναρίου και κυρίως στην ενδοαυλική επιφάνεια. Παρουσιάζει

διαμεμβρανική μορφή με εξωτερικό τμήμα που προβάλλει ενδοαυλικά με ανοσοσφαιρινικό και βλενώδες χαρακτήρα και θέσεις γλυκοζυλίωσης, μεμβρανικό τμήμα και ενδοκυττάριο τμήμα με θέσεις φωσφορυλίωσης. [211]

Η KIM-1 παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση στην ONB. Συγκεκριμένα διαθέτει υποδοχείς φωσφατυδυλσερίνης και συνδέεται με τη φωσφατυδυλσερίνη που εκφράζουν στην επιφάνειά τους τα κύτταρα που υπέστησαν απόπτωση. Ακολούθως οδηγεί τα κύτταρα αυτά στα λυσοσώματα μετατρέποντας έτσι τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς σωληναρίου σε φαγοκύτταρα. Η διαδικασία αυτή αποτρέπει την ενδοαυλική συγκέντρωση των αποπτωκώτων κυττάρων και εντέλει την απόφραξη των σωληναρίων. Σε βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς σωληναρίου με τη βοήθεια μεταλοπρωτεΐναιών αποσπάται το εξωτερικό τμήμα της KIM-1 και αποπίπτει στον αυλό ανιχνευόμενο στα ούρα. [211-213]

Αρχικά εντοπίστηκε στα σωληναρικά κύτταρα ποντικών και αργότερα διαπιστώθηκε και στους ανθρώπους. [214,215] Η KIM-1 εκφράζεται μόνο στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου και όχι σε άλλους ιστούς με αποτέλεσμα η αύξησή της συσχετίζεται ευθέως με βλάβη στο εγγύς σωληνάριο. Το μειονέκτημα είναι ότι αυξάνεται σε ποικίλα αίτια που δρουν στο εγγύς σωληνάριο όπως η κυκλοσπορίνη, γενταμυκίνη, πλατίνα αλλά και καταστάσεις χρόνιας πρωτεϊνουρίας. [187]

1.12.5.2 KIM-1 ως βιοδείκτης ONB

Η πρώτη μελέτη που ανέδειξε την KIM-1 ως βιοδείκτη ONB δημοσιεύτηκε το 2002 με ανίχνευσή της σε ιστολογικά δείγματα νεφρού ασθενών με οξεία σωληναριακή νέκρωση. Σε σύγκριση με υγιείς η KIM-1 παρουσίαζε AUC 0,95. [215] Ακολούθως μελετήθηκε σε σειρά ερευνών νεφρικής βλάβης διαφορετικής αιτιολογίας. Μετανάλυση ένδεκα μελετών που δημοσιεύτηκε το 2014 ανέδειξε ευαισθησία 74% και ειδικότητα 86% με AUC 0,86. [216]

Σε μελέτες ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων η KIM-1 βρέθηκε στο 28% των νεφρικών δειγμάτων ασθενών με φυσιολογική μετεγχειρητική λειτουργία καταδεικνύοντας την υψηλή ευαισθησία της. [217] Παράλληλα άλλη αναδρομική μελέτη συσχέτισε την απόρριψη με αύξηση της KIM-1. [218]

Επίσης σε σηπτικούς ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση της KIM-1 έξι ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, κορύφωση στις εικοσιτέσσερις και παραμονή σε υψηλά επίπεδα μέχρι και σαράντα οκτώ ώρες μετά την εισαγωγή. Στις έξι ώρες η ευαισθησία, ειδικότητα και AUC ήταν 94%, 61% και 0,864 αντίστοιχα ενώ στις εικοσιτέσσερις ώρες ήταν 91%, 78% και 0,916

αντίστοιχα. [219] Παρόμοια ευρήματα στοιχειοθετήθηκαν και σε ONB άλλων αιτιών όπως τοξίνες ή φάρμακα. [212] Γρήγορα το ενδιαφέρον οδήγησε στην παραγωγή μιας αντιδραστικής ταινίας ούρων για την ταχεία διάγνωση ONB στη βάση ανίχνευσης της KIM-1 ούρων. [220]

Η KIM-1 πληροί πολλά κριτήρια ενός ιδανικού βιοδείκτη. Δεν εκφράζεται σε φυσιολογικούς νεφρούς, αυξάνεται ταχύτατα στη βλάβη του επιθηλιακού κυττάρου παραμένοντας υψηλή μέχρι την αποκατάστασή του ενώ είναι άμεσα κλινικά εφαρμόσιμη. [213]

2. ONB ΜΕΤΑ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η ομάδα εργασίας ADQI που εισηγήθηκε τον ορισμό RIFLE για την ONB ήταν η ίδια που εισηγήθηκε για την ONB μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση τον όρο ONB σχετιζόμενη με καρδιοχειρουργική επέμβαση (CSA-AKI: Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury). Σύμφωνα με τις αποφάσεις της εικοστής διεθνούς διάσκεψης της ομάδας ADQI που δημοσιεύθηκαν το 2018 συστήνεται ως ορισμός για την ONB μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση ο υπάρχων ορισμός του KDIGO και των τριών σταδίων που περιλαμβάνει. [221]

Παρά την αποδοχή του ορισμού του KDIGO, στην περίπτωση της σχετιζόμενης με καρδιοχειρουργική επέμβαση ONB (ΣΚΕ-ONB) και λόγω της σύνδεσης του ορισμού με την κρεατινίνη ορού πρέπει κανείς να εξετάζει την ορισθείσα ONB υπό το πρίσμα τριών ιδιομορφιών [221]:

- 1) Η κρεατινίνη ορού προ χειρουργείου μπορεί να είναι υπερεκτιμημένη καθώς πέραν άλλων συνοδών προβλημάτων υγείας αφορά συνήθως ηλικιωμένα άτομα με επηρεασμένη σπειραματική διήθηση τόσο στα πλαίσια της ηλικίας όσο και πιθανής φαρμακευτικής αγωγής.
- 2) Η κρεατινίνη ορού παρουσιάζει καθυστερημένη αύξηση μετά από νεφρική βλάβη.
- 3) Η κρεατινίνη ορού μετεγχειρητικά μπορεί να είναι υποεκτιμημένη καθώς είναι αποτέλεσμα αραίωσης λόγω της χορήγησης υγρών διεγχειρητικά.

2.2 ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Παγκοσμίως πραγματοποιούνται περί τις δύο εκατομμύρια καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ετησίως με την ONB να παραμένει μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές. [222] Η επίπτωσή της εμφανίζει στη βιβλιογραφία ένα εύρος από 6,9% έως 43% σε μελέτες που ποικίλουν σε αριθμό ασθενών και είδος καρδιοχειρουργικής επέμβασης. [223] Παρά τη διαφοροποίηση

των κριτηρίων με βάση τους ορισμούς RIFLE, AKIN και KDIGO η μετρηθείσα επίπτωση είναι ουσιαστικά ταυτόσημη και για τους τρεις ορισμούς. [224-226]

Σε μετανάλυση που συμπεριέλαβε 91 μελέτες και 300000 περίπου ασθενείς της δεκαετίας 2004-2014 η συνολική επίπτωση της ΣΚΕ-ONB προσδιορίστηκε στο 22,3%. Συγκεκριμένα και σε αντιστοιχία με τα στάδια κατά KDIGO της ONB ήταν 13,6% για το στάδιο 1, 3,8% για το στάδιο 2 και 2,7% για το στάδιο 3 ενώ ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης παρουσιάστηκε στο 2,3% των περιπτώσεων. Η επίπτωση της ONB μετά από χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, βαλβίδας και αορτής ήταν 19%, 27,5% και 29% αντίστοιχα. Γεωγραφικά η επίπτωση στην Ασία ήταν 33,5%, στη Νότια Αμερική 28,6%, στη Βόρεια Αμερική 22%, στην Ευρώπη 18,4% και στην Ωκεανία 18,3%. Στις χώρες με υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα ήταν 20,6%, σε αυτές με υψηλό-μέσο ήταν 31% και σε εκείνες με χαμηλό-μέσο ήταν 26,1%. Είναι αξιοσημείωτο ότι η επίπτωση δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά ούτε ανάλογα με το ποσοστό του ακαθάριστου εθνικού προϊόντος που κάθε χώρα διαθέτει για την υγεία ούτε ανάλογα με το εάν το χειρουργείο έγινε ή μη με τη χρήση αντλίας εξωσωματικής κυκλοφορίας. [227]

Σε άλλη μετανάλυση που συμπεριέλαβε 32 μελέτες και 198.451 ασθενείς δημοσιευμένες από 2004 ως 2014, η συνολική επίπτωση της ΣΚΕ-ONB προσδιορίστηκε στο 22,1% ενώ η ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης ανήλθε στο 3,1%. [228]

2.3 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αυξημένη επίπτωση της ΣΚΕ-ONB συσχετίστηκε με ποικίλους προδιαθεσικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τη χρονική στιγμή της επίδρασής τους.

2.3.1 Προεγχειρητικοί

1) Ηλικία

Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ONB. [229] Όσο αυξάνεται η ηλικία μειώνεται η πειραματική διήθηση αλλά και η ισχύς των αμυντικών αιμοδυναμικών μηχανισμών του νεφρού έναντι της βλάβης ενώ ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να λαμβάνουν φάρμακα όπως διουρητικά ή να υποβάλλονται σε απεικονιστικές εξετάσεις με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. [230]

2) Φύλο

Το θήλυ φύλο παρουσιάζει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ONB πιθανότατα λόγω της ήδη προεγχειρητικά μειωμένης σπειραματικής διήθησης σε σχέση με τους άρρενες. [231,232]

3) Γενετική προδιάθεση

Αν και έχει ενοχοποιηθεί από κάποιες μελέτες δεν έτυχε συνέχειας βιβλιογραφικά. [233,234]

4) Σωματικό βάρος

Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερη του 40 σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ONB σε σχέση με ΔΜΣ μικρότερο του 30. [230]

5) Προεγχειρητική νεφρική λειτουργία

Προεγχειρητική έκπτωση νεφρικής λειτουργίας αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ONB μετεγχειρητικά. [235]

6) Καρδιακή ανεπάρκεια

Προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια και ειδικά ο τύπος IV κατά NYHA (New York Heart Association) έχει συσχετισθεί άμεσα με την εμφάνιση ONB μετεγχειρητικά. [232,236]

7) Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ONB. [232,236,237]

8) Σακχαρώδης διαβήτης

Προάγει την εκδήλωση ONB πιθανά στα πλαίσια προϋπάρχουσας νεφροπαρεγχυματικής βλάβης. [232,236,237] Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη άνωθεν του 6,7% σε διαβητικούς ασθενείς συσχετίστηκε με ONB. [238] Η ίδια όμως συσχέτιση διαπιστώθηκε και για μη διαβητικούς ασθενείς με τιμή άνωθεν του 6% [239] ή για τιμή γλυκόζης ορού άνωθεν των 140 mg/dL. [240] Ως εξήγηση θεωρείται ότι η προεγχειρητική υπεργλυκαιμία προάγει το οξειδωτικό στρες, αυξάνει τη νεφρική ισχαιμία ιδίως του μυελού και μέσω ωσμωτικής διούρησης προκαλεί υπογλυκαιμία. [88] Με βάση τις οδηγίες KDIGO η υπεργλυκαιμία πρέπει προεγχειρητικά να διορθώνεται με επιθυμητά επίπεδα γλυκόζης 110-149 mg/dL. [5]

9) Αναιμία

Η αναιμία μειώνει τη νεφρική παροχή οξυγόνου ειδικά στον ευαίσθητο μυελό όπου η οξυγόνωση είναι οριακή και αυξάνει την πιθανότητα ONB. [235,241] Ειδικότερα τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη των 9 g/dl έχει συσχετισθεί άμεσα με ONB. [242]

10) Υπερουριχαιμία

Αυξημένο ουρικό οξύ ορού και κυρίως άνωθεν των 6.5mg/dL έχει ευθέως συνδεθεί με την εκδήλωση ONB μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση. [243,244] Μάλιστα φαίνεται να αποτελεί υψηλότερης αξίας προγνωστικό δείκτη ακόμη και από γνωστούς βιοδείκτες όπως η NGAL. [245] Το αυξημένο ουρικό οξύ φαίνεται να εμπλέκεται σε σύσπαση των νεφρικών αγγείων και διαταραχή των μηχανισμών νεφρικής αυτορρύθμισης με επίπτωση στη σπειραματική διήθηση. [88]

11) Επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση

Τόσο το χειρουργείο υπό συνθήκες επείγοντος όσο και το προηγηθέν χειρουργείο καρδιάς αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσης ONB. [232,237]

12) Νεφροτοξικά φάρμακα

Χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων προεγχειρητικά αυξάνει την εμφάνιση ONB. Την ίδια συσχέτιση παρουσιάζει και η χορήγηση AMEA ή AYA ανεξάρτητα της όποιας διεγχειρητικής ή μετεγχειρητικής πτώσης της αρτηριακής πίεσης. [246,247] Αυξημένη επίσης συσχέτιση έχει καταγραφεί και με την προηγηθείσα χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού ακόμη και πέντε ημέρες προ του χειρουργείου. [248,249]

Αν και με βάση τον ορισμό η ΣΚΕ-ONB εμφανίζεται μετά το χειρουργείο γνωρίζουμε ότι σε κάποιες από τις προαναφερθείσες περιπτώσεις όπως στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, την προηγηθείσα λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων και τη χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού η ONB μπορεί να έχει ξεκινήσει νωρίτερα. [250]

2.3.2 Διεγχειρητικοί

1) Τύπος χειρουργείου

Η καρδιοχειρουργική επέμβαση τεχνικά διακρίνεται ανάλογα με τη χρήση κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας (on pump) ή μη (off pump). Η πρώτη επιλογή σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ONB. [251-253] Συγκεκριμένα χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας μεγαλύτερος των δύο ωρών αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ONB. [240] Παράλληλα η συνεχής ροή αίματος στο κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας έχει

ενοχοποιηθεί για αυξημένη επίπτωση ONB έναντι της σφυγμικής ροής. [254,255] Αιτιολογικά έχουν προταθεί η ενεργοποίηση ανοσολογικών μηχανισμών, ο καθετηριασμός της αορτής με κίνδυνο πρόκλησης αθηροεμβολικής νόσου, η αύξηση του χειρουργικού χρόνου και η υποθερμία. [247]

Παράλληλα άλλες εκτενείς τυχαιοποιημένες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα ανωτέρω ευρήματα. [256] Μέχρι την επαρκή τεκμηρίωση ισχύουν οι τρέχουσες οδηγίες KDIGO σύμφωνα με τις οποίες δεν δικαιολογείται η αποκλειστική επιλογή της off pump τεχνικής με το αιτιολογικό της αποφυγής μετεγχειρητικής ONB. [5]

2) Είδος χειρουργείου

Το είδος του χειρουργείου λόγω διαφορετικής βαρύτητας επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης ONB. Φέρεται η επίπτωση ONB μετά από μεμονωμένο χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης να κυμαίνεται στο 37%, μετά αντικατάσταση βαλβίδος στο 49% και σε χειρουργείο αορτής στο 55%. [257] Σε χειρουργεία που γίνεται συνδυασμός κάποιων από τα ανωτέρω ο κίνδυνος διπλασιάζεται ή και τριπλασιάζεται. [258]

3) Μεταγγίσεις αίματος

Οι μεταγγίσεις αίματος κατά τη διάρκεια του χειρουργείου έχουν ενοχοποιηθεί για εμφάνιση ONB. [235,259] Θεωρείται ότι τα μεταγγιζόμενα ερυθρά κυρίως στα πλαίσια διαδικασίας συντήρησής τους, προάγουν το οξειδωτικό στρες, ενεργοποιούν τα λευκοκύτταρα και τον πηκτικό μηχανισμό, έχουν μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου λόγω χαμηλού 2,3 διφωσφογλυκερικού, έχουν χάσει την ικανότητα παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου ενώ παρουσιάζουν αυξημένη προσκόληση στο αγγειακό ενδοθήλιο καθώς και κάποιο ποσοστό αιμόλυσης. [247,260] Οι προαναφερθέντες παράγοντες δρουν αθροιστικά διαταράσσοντας την ιστική οξυγόνωση. [235]

2.3.3 Μετεγχειρητικοί

Μετά το χειρουργείο καρδιάς πέραν των νεφροτοξικών φαρμάκων με προεξάρχοντα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αλλά και της υπογκαιμίας έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ONB η χαμηλή καρδιακή παροχή και η μειωμένη αρτηριακή πίεση. Η απορρέουσα σπειραματική ισχαιμία επιφέρει την παραγωγή αγγειοτενσίνης II με αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση της νεφρικής ισχαιμίας. [230,258]

2.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθοφυσιολογία της ΣΚΕ-ΟΝΒ είναι συνδυασμός αιμοδυναμικής και φλεγμονώδους βλάβης των σωληναριακών κυττάρων.

1) Αιμοδυναμική βλάβη

Ο νεφρικός μυελός είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στην υποξία με αποτέλεσμα αφενός η μειωμένη άρδευση και αφετέρου η αιμοαραίωση στα πλαίσια ανάμιξης του αίματος του ασθενούς με τον όγκο υγρού του κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας να επιφέρουν νεφρική ισχαιμική βλάβη. [261] Η μείωση της νεφρικής άρδευσης είναι συνήθως αποτέλεσμα χαμηλής αρτηριακής πίεσης, μικροεμβολισμών από τους χειρισμούς στην αορτή και ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με έκλυση κατεχολαμινών και εκκίνηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. [262] Η ισχαιμία ευνοεί τη φλεγμονή μειώνοντας τη δράση αγγειοδιασταλτικών μεσολαβητών όπως το μονοξειδίο του αζώτου και αυξάνοντας τη δράση αγγειοσπαστικών μεσολαβητών όπως η ενδοθηλίνη, οι κατεχολαμίνες και η αγγειοτενσίνη II με αποτέλεσμα περαιτέρω ισχαιμία. [263]

2) Φλεγμονώδη βλάβη

Παρά τη βιοσυμβατότητα του υλικού των νέων κυκλωμάτων εξωσωματικής κυκλοφορίας η επαφή με το αίμα του ασθενούς ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα με παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και κυτοκινών. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προάγουν τη φλεγμονή μέσω ενεργοποίησης προφλεγμονωδών παραγόντων όπως ο πυρηνικός παράγων κάπα Β. Οι κυτοκίνες ενεργοποιούν ουδετερόφιλα, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα. Τόσο ο μηχανισμός των ελεύθερων ριζών οξυγόνου όσο και των κυτοκινών οδηγούν στη διήθηση και εν τέλει βλάβη και ίνωση του νεφρικού παρεγχύματος. [262,263]

Στη φλεγμονώδη βλάβη συμμετέχει και η αιμόλυση που προκαλείται στο κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας με αποτέλεσμα αύξηση του κυκλοφορούντος ελεύθερου σιδήρου ο οποίος με τη σειρά του αφενός δεσμεύει το αγγειοδιασταλτικό μονοξειδίο του αζώτου επιτείνοντας την ισχαιμία και αφετέρου αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. [221]

2.5 ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Από νωρίς και μάλιστα σε δείγμα ασθενών με αορτοστεφανιαία παράκαμψη διαπιστώθηκε ότι η ΣΚΕ-ΟΝΒ επηρεάζει το κόστος νοσηλείας καθώς αυξάνει τόσο τις ημέρες παραμονής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) όσο και τις ημέρες νοσηλείας γενικότερα. Συγκεκριμένα σε ασθενείς με ΟΝΒ που χρειάστηκαν μετεγχειρητικά υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, σε σχέση με ασθενείς με ΟΝΒ χωρίς ανάγκη υποκατάστασης της

νεφρικής λειτουργίας και ασθενείς χωρίς ONB οι ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ ήταν 14,9 έναντι 6,5 και 3,1 αντίστοιχα. Οι συνολικές ημέρες νοσηλείας ήταν 28,8 έναντι 18,2 και 10,6 αντίστοιχα. [264] Επίσης ασθενείς με ONB που δεν απαιτεί υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα επανεισαγωγής. [265]

Το συνολικό κόστος είναι άμεσα εξαρτώμενο του σταδίου της ONB. Ασθενείς με ONB σταδίου I παρουσιάζουν 1,6 φορές μεγαλύτερο κόστος έναντι των ασθενών χωρίς ONB. Συνολικά οι ασθενείς με ΣΚΕ-ONB παρουσιάζουν έναντι των ασθενών που δεν εκδηλώνουν ONB, 1,7 φορές περισσότερο κόστος ΜΕΘ, 2,3 φορές περισσότερο φαρμακευτικό κόστος και 1,6 φορές περισσότερο κόστος εργαστηριακών εξετάσεων. [266]

2.6 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Από τη στιγμή της εμφάνισης της ONB μέχρι την αποκατάσταση της νεφρικής βλάβης η αντιμετώπιση εστιάζεται στην απάλυνση των επιπλοκών καθώς δεν υφίσταται εξειδικευμένη θεραπεία. Πέραν του απόλυτου στόχου της πλήρους υποστροφής της ONB η θεραπευτική προσπάθεια κατατείνει και στην αποτροπή επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και εξέλιξης της βλάβης σε χρόνια μορφή. [221]

Η αιμοδυναμική υποστήριξη των ασθενών με ONB εστιάζεται στη βελτίωση της απόδοσης της δεξιάς και αριστερής κοιλίας, στη διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και του φλεβοκομβικού ρυθμού, στον έλεγχο του προφορτίου και του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας και τέλος στον άριστο μηχανικό αερισμό. [221]

Βασικοί άξονες της αντιμετώπισης είναι η φαρμακευτική αγωγή, η εξωνεφρική κάθαρση και η διατροφή.

1) Φαρμακευτική αγωγή

Διακρίνεται στην αγωγή υποστήριξης της καρδιακής λειτουργίας και στην αγωγή υποστήριξης της νεφρικής λειτουργίας.

α) Φαρμακευτική αγωγή καρδιάς

Με στόχο την αύξηση της καρδιακής απόδοσης με ταυτόχρονη μείωση του μεταφορτίου των κοιλιών χορηγούνται κατεχολαμίνες, αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου III (μιλρινόνη, ενοξιμόνη) και εισπνεόμενοι αγγειοδιαστολείς πνευμονικών αγγείων (μιλρινόνη, προστακυκλίνη, μονοξειδίο του αζώτου). [221]

β) Φαρμακευτική αγωγή νεφρού

Παρά τη συνεχιζόμενη έρευνα, μέχρι σήμερα δεν έχει εδραιωθεί ειδική φαρμακευτική αγωγή. Έχουν δοκιμασθεί αρκετά φάρμακα που μπορεί κατά περίπτωση να είναι ωφέλιμα όπως η ντοπαμίνη ή τα διουρητικά όμως σε επίπεδο μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου δεν πιστοποιήθηκε η χρησιμότητά τους. Σήμερα παλαιότερες φαρμακευτικές θεραπείες όπως το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, η φενολδοπάμη, τα διουρητικά, η ντοπαμίνη και η μανιτόλη πλέον δεν ενδείκνυνται. [221]

2) Εξωνεφρική κάθαρση

Στην ONB θα απαιτηθεί εξωνεφρική κάθαρση στην περίπτωση αντιμετώπισης της υπερυδάτωσης, της υπερκαλιαιμίας, της μεταβολικής οξέωσης και της ουραιμικής συμπτωματολογίας. [262] Η απόφαση για την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης βασίζεται σε κλινικά κριτήρια και όχι στο επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας ή το στάδιο της ONB. [221]

Θεωρείται ότι η έγκαιρη έναρξη είναι προτιμότερη της καθυστερημένης καθώς επιδρά θετικά στη θνητότητα και το χρόνο παραμονής στη ΜΕΘ. Πρόσφατες μεταanalύσεις με αυτό το αντικείμενο συγκλίνουν στην έγκαιρη έναρξη. [267,268] Καταλληλότερη μέθοδος αιμοκάθαρσης είναι η συνεχής έναντι της διαλείπουσας καθώς προσφέρει καλύτερο έλεγχο της υπερυδάτωσης και αιμοδυναμική σταθερότητα. [269,114] Η διαλείπουσα μέθοδος έχει συνδεθεί με μεγαλύτερη πιθανότητα μονιμοποίησης της ανάγκης για αιμοκάθαρση καθώς και με μικρότερα ποσοστά υποστροφής της ONB. [117] Σύμφωνα με τις οδηγίες KDIGO η προτεινόμενη δοσολογία υγρού υποκατάστασης είναι 20-25 ml/kg/h ενώ η διάρκειά της είναι τόση όση απαιτείται. [225] Διάρκεια συνεχούς αιμοδιαδιήθησης μεγαλύτερης έναντι μικρότερης των 50 ωρών έχει συσχετισθεί με μειωμένη θνητότητα. [270]

2) Διατροφή

Έχει διαπιστωθεί ότι η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της ONB ενώ υποθρεπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα. Η διατροφή του ασθενούς πρέπει να λαμβάνει υπόψιν τις μετεγχειρητικές μεταβολικές ανάγκες και τη φλεγμονώδη κατάσταση που συνεπάγεται η ONB. Με βάση τις οδηγίες KDIGO και ανεξάρτητα του σταδίου της ONB ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει ημερησίως 20-30 kcal/kg με εντερική ή παρεντερική σίτιση και διόρθωση υπεργλυκαιμίας αν υπερβαίνει τα 149 mg/dL. Η χορήγηση πρωτεϊνών δεν πρέπει να αποφεύγεται στα πλαίσια αποτροπής της εξέλιξης σε χρόνια νόσο. Αντίθετα επιβάλλεται η χορήγηση ημερησίως 0,8-1 g/kg σε μη καταβολικούς ασθενείς που δεν αιμοκαθαίρονται, 1-1,5 g/kg σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με μέγιστο τα 1,7 g/kg σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή μέθοδο αιμοκάθαρσης ή είναι υπερκαταβολικοί. [221]

Σε ερευνητικό επίπεδο τα κυριότερα σύγχρονα δεδομένα για την αντιμετώπιση της ΣΚΕ-ONB εστιάζουν στην αξιοποίηση βλαστοκυττάρων και της αλκαλικής φωσφατάσης.

3) Βλαστοκύτταρα

Τα βλαστοκύτταρα μέσω έκλυσης ανοσορρυθμιστικών, αντιφλεγμονωδών, προμιτωτικών και αντιαποπτωτικών παραγόντων φαίνεται ότι μπορούν να συμβάλουν στην ταχεία αποκατάσταση του νεφρικού ιστού. [271-273] Προς το παρόν έχουν δοκιμασθεί σε δύο μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα, αλλογενή βλαστοκύτταρα σε ασθενείς με υψηλή πιθανότητα ONB μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. [274,275]

4) Αλκαλική Φωσφατάση

Πρόκειται για υποσχόμενη θεραπεία που αποτελεί αντικείμενο έρευνας ιδίως σε σηπτικούς ασθενείς. [276] Η ευεργετική επίδραση της αλκαλικής φωσφατάσης απορρέει από το γεγονός ότι μετατρέπει την τριφωσφορική αδενοσίνη σε αδενοσίνη που έχει αντιφλεγμονώδη δράση. [277]

2.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Προγνωστικά η ONB μπορεί είτε να υποστραφεί σε επίπεδα ίασης είτε να εξελιχθεί σε ΧΝΝ είτε να οδηγήσει στο θάνατο του ασθενούς. Βέβαια όσο πιο προχωρημένο το στάδιο της ONB τόσο δυσμενέστερη η εξέλιξη και τόσο περισσότερες οι αναμενόμενες μετεγχειρητικές επιπλοκές. [278]

Η ΣΚΕ-ONB συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. [279] Η συνολική θνητότητα μετά από χειρουργείο καρδιάς κυμαίνεται από 2% έως 3%. [280] Η εμφάνιση ONB έστω σταδίου I διπλασιάζει τη θνητότητα ενώ σε περιπτώσεις εξωνεφρικής κάθαρσης αγγίζει το 60%. [281] Βιβλιογραφικά η ONB παρουσιάζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας τόσο της βραχείας όσο και της μακράς διάρκειας. [257,283-285] Σε μελέτη 426 ασθενών με χειρουργείο καρδιάς διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς που η μετεγχειρητική ONB υποστρέφει κατά τη νοσηλεία τους παρουσιάζεται θνητότητα 4% ενώ σε ασθενείς που εξέρχονται του νοσοκομείου χωρίς υποστρόφη της ONB η θνητότητα φθάνει το 26%. [286]

Είναι αξιοσημείωτο ότι η εκδήλωση ONB αυξάνει την εμφάνιση λοιμώξεων και επηρεάζει τη λειτουργία άλλων οργάνων. [279,287] Στα πλαίσια των επιπλοκών αυξάνει το χρόνο νοσηλείας. [264,285]

Προγνωστικά η ONB μπορεί να εξελιχθεί σε οξεία νεφρική νόσο και ακολούθως σε ΧΝΝ. Όσο βαρύτερο το στάδιο της ONB τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα και ιδίως στις περιπτώσεις που χρήζουν εξωνεφρικής κάθαρσης. [288,127]

2.8 ΠΡΟΛΗΨΗ

Η ONB ως η σοβαρότερη επιπλοκή μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση αποτέλεσε από νωρίς το επίκεντρο του ενδιαφέροντος τόσο για τη δυνατότητα πρόβλεψης της εκδήλωσής της όσο και ακολούθως για την πρόληψή της. [236] Κατά συνέπεια η πρόληψη της ONB θα μπορούσε να διακριθεί αφενός στην πρόβλεψή της μέσα από αντίστοιχα συστήματα που έχουν αναπτυχθεί και αφετέρου στα μέτρα για την πρόληψή της.

2.8.1 Συστήματα πρόβλεψης

Πρόκειται για εργαλεία που προβλέπουν την εκδήλωση της ONB με στόχο την έγκαιρη πρόληψη και αντιμετώπισή της. [262] Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί διάφορα τέτοια εργαλεία με το χαρακτήρα βαθμολογικών συστημάτων. Χαρακτηριστικά είναι τα Cleveland Clinic και Mehta που δοκιμάστηκαν αρχικά στις ΗΠΑ για να επεκταθούν αργότερα αλλά και μικρότερης κλίμακας με τοπικό χαρακτήρα όπως το Murphy στη Μεγάλη Βρετανία, το Ng στην Αυστραλία και το C-rate στην Ισπανία. [250]

Τα εργαλεία πρόβλεψης συμπεριλαμβάνουν την αξιολόγηση μιας ομάδας προεγχειρητικών, διεγχειρητικών ή μετεγχειρητικών παραμέτρων ταυτόχρονα και ως σύνολο. Σε πρώτη διαδικασία οι παράμετροι προκύπτουν από τη μελέτη ενός δείγματος ασθενών και στη συνέχεια σε μια δεύτερη διαδικασία το εργαλείο σταθμίζεται με την αξιολόγηση των παραμέτρων ως ενιαίο σύνολο σε ένα άλλο δείγμα ασθενών. Κάποια τέτοια εργαλεία αν και έχουν προταθεί βιβλιογραφικά δεν έχουν ακόμη υποστεί τη δεύτερη διαδικασία της στάθμισης. [289]

Τα συστήματα πρόβλεψης θα μπορούσαν να διακριθούν σε αυτά που προβλέπουν ONB που δεν απαιτεί και σε αυτά που προβλέπουν ONB που απαιτεί εξωνεφρική κάθαρση.

1) Συστήματα που προβλέπουν ONB χωρίς απαίτηση εξωνεφρικής κάθαρσης

α) Σύστημα Πολυκεντρικής Μελέτης Περιεγχειρητικής Ισχαιμίας – MCSPI (MultiCenter Study of Perioperative Ischemia)

Πρόκειται για σύστημα οκτώ προεγχειρητικών και διεγχειρητικών παραμέτρων με AUC 0,84. Καθώς περιέχει διεγχειρητικές παραμέτρους δεν μπορεί η πρόβλεψη να γίνει προεγχειρητικά. Χρήζει περαιτέρω στάθμισης. [290]

β) Σύστημα Οξείας Νεφρικής Βλάβης μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση – AKICS (Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery) ή Palomba score

Είναι σύστημα οκτώ προεγχειρητικών, διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών παραμέτρων με AUC 0,843. Είναι σταθμισμένο με μικρό δείγμα ασθενών και χρήζει περαιτέρω μελέτης στο επίπεδο αυτό. [240]

γ) Σύστημα Καρδιαγγειακής νόσου της Νέας Νότιας Αγγλίας – NNECDSG (Northern New England Cardiovascular Disease Study Group)

Περιλαμβάνει ένδεκα προεγχειρητικές, διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές παραμέτρους με AUC 0,72. Χρήζει περαιτέρω στάθμισης. [291]

2) Συστήματα που προβλέπουν ONB με απαίτηση εξωνεφρικής κάθαρσης

α) Σύστημα Μελέτης Συνεχούς Βελτίωσης στο Χειρουργείο Καρδιάς - CICSS (Continuous Improvement in Cardiac Surgery Study)

Είναι σταθμισμένο σύστημα επτά παραμέτρων με AUC 0,76. [292,293]

β) Σύστημα Κλινικής Κλίβελαντ – Cleveland Clinic ή Thakar score

Είναι το γνωστότερο σύστημα πρόβλεψης. Περιλαμβάνει δέκα προεγχειρητικές και διεγχειρητικές παραμέτρους με AUC 0,81 και προτάθηκε από την ομώνυμη κλινική. [232] Επίσης είναι το εκτενέστερα σταθμισμένο σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών. [294-296]

γ) Σύστημα της Εταιρίας Θωρακοχειρουργών – STS (Society of Thoracic Surgeons) ή Σύστημα Mehta

Πρόκειται για σύστημα πολλών παραμέτρων που τελικά απλοποιήθηκε σε δέκα παραμέτρους με AUC 0,84. [297] Σταθμίστηκε αλλά χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης. [298]

δ) Σύστημα Απλοποιημένου Νεφρικού Δείκτη – SRI (Simplified Renal Index)

Είναι σύστημα οκτώ παραμέτρων με AUC 0,78. [299] Σταθμίστηκε σε δύο πληθυσμούς αλλά χρήζει περαιτέρω ερευνητικής αξιολόγησης. [298,300]

Σήμερα η έρευνα στο επίπεδο πρόβλεψης της ΣΚΕ-ONB συνεχίζεται για όλα τα στάδια αυτής και στην κατεύθυνση της απλοποίησης των παραμέτρων. Χαρακτηριστικό είναι το σύστημα ACEF score (Age-Creatinine-Ejection Fraction) που περιλαμβάνει τις προεγχειρητικές παραμέτρους της ηλικίας, κρεατινίνης ορού και κλάσματος εξώθησης καθώς και ο

συνδυασμός του με τη NGAL ούρων. [301,302] Επίσης ελπιδοφόρο αν και σύνθετο είναι το σύστημα που χρησιμοποιεί ως παραμέτρους κριτήρια με βάση τον ορισμό KDIGO. [303]

Τα ανωτέρω συστήματα πρόβλεψης απεικονίζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Συστήματα πρόβλεψης ΣΚΕ-ONB

ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ	AUC
Χωρίς απαίτηση εξωνεφρικής κάθαρσης		
MCSPI	8	0.84
AKICS	8	0.843
NNECDSG	11	0.72
Με απαίτηση εξωνεφρικής κάθαρσης		
CICSS	7	0.76
THAKAR score	10	0.81
MEHTA score	10	0.84
SRI	8	0.78
Με ή χωρίς απαίτηση εξωνεφρικής κάθαρσης		
ACEF score	3	0.758
KDIGO	31	0.74

2.8.2 Μέτρα πρόληψης

Για την καλύτερη ταξινόμηση των μέτρων πρόληψης μπορούν να διακριθούν ανάλογα με το χρόνο εφαρμογής τους σε προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά και περιεγχειρητικά. Επίσης είναι αναγκαίο να σημειωθεί ότι ανάλογα με την τεκμηρίωση εφαρμογής τους τα μέτρα διακρίνονται στα ενδεικνύόμενα, στα χρήζοντα περαιτέρω έρευνας και στα εγκαταλειφθέντα ή μη ενδεικνύόμενα.

2.8.2.1 Ενδεικνυόμενα

1) Προεγχειρητικά

Κύριοι προεγχειρητικοί στόχοι είναι η ευβολαιμία με βελτιστοποίηση της καρδιακής παροχής και η αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων.

α) Ενυδάτωση

Επαρκής ενυδάτωση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ONB αλλά με στόχο την επίτευξη ευβολαιμίας. [304] Συγκεκριμένα απαιτείται άμεση διόρθωση τυχόν υποβολαιμίας αλλά περαιτέρω χορήγηση όγκου με αποτέλεσμα υπερυδάτωση του ασθενούς μετά το τέλος της επέμβασης συνδέεται με αυξημένη επίπτωση ONB. [305] Η ενυδάτωση φαίνεται να επιφέρει σημαντική μείωση εμφάνισης ONB της τάξης του 53% στους ασθενείς με XNN σταδίου IIIb και IV μετά από προεγχειρητική χορήγηση διάρκειας δώδεκα ωρών ημισότονου διαλύματος με έγχυση 1 ml/kg/h. [306]

Με βάση τις οδηγίες KDIGO συνιστάται η χορήγηση ισότονων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων ενώ αντενδείκνυνται τα κολλοειδή (2B). [5] Συγκεκριμένα τα ημισυνθετικά κολλοειδή έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνουν τη νεφρική βλάβη στους ασθενείς με χειρουργείο καρδιάς. [307] Επιπρόσθετα έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο διαταραχών πηκτικότητας, αιμορραγιών, ανάγκης για εξωνεφρική κάθαρση και αυξημένη θνητότητα. [308] Η αλβουμίνη έχει θέση μόνο στη διόρθωση της υπαλβουμιναιμίας κάτωθεν των 4 g/dl με μείωση της εμφάνισης ONB ιδίως σε off pump χειρουργεία καρδιάς. [309]

Ενδείκνυνται τα ισορροπημένα κρυσταλλοειδή διαλύματα έναντι του φυσιολογικού ορού που μπορεί σε μεγάλο όγκο να προκαλέσει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. [263,149] Στις αποφάσεις της πρόσφατης εικοστής διεθνούς διάσκεψης της ομάδας ADQI που δημοσιεύθηκαν το 2018 ενσωματώθηκε η οδηγία για την αντιμετώπιση της υποβολαιμίας με αποφυγή χορήγησης ημισυνθετικών κολλοειδών διαλυμάτων (1A) και σύσταση χορήγησης ισορροπημένων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων (1B) ή αλβουμίνης σε περιπτώσεις υπαλβουμιναιμίας (2C). [221]

β) Αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων

Για την προεγχειρητική χορήγηση AMEA ή AYA τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία είναι αλληλοσυγκρουόμενα. Η πλειοψηφία των μελετών συγκλίνει σε αυξημένη επίπτωση ONB και αυξημένη θνητότητα [310-312] ενώ άλλες μελέτες διαφωνούν. [313] Αντίθετα φαίνεται ότι η μετεγχειρητική επανέναρξη χορήγησης έχει θετική επίδραση στη νοσηρότητα και

θνητότητα. [314] Με βάση τις οδηγίες ADQI συστήνεται η αποφυγή χορήγησης προεγχειρητικά (1C). [221]

Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών αντενδείκνυται ιδίως σε περιπτώσεις υποβολαιμίας ενώ αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες θα πρέπει όπου καθίσταται δυνατό να αποφεύγονται. [263]

γ) Αποφυγή σκιαγραφικών

Η πλειοψηφία των ασθενών που θα υποβληθεί σε χειρουργείο καρδιάς προηγουμένως υφίσταται απεικονιστικό έλεγχο με χορήγηση σκιαγραφικού και συχνά υπό καθεστώς επείγοντος. Με δεδομένη την αναγκαιότητα του σκιαγραφικού πρέπει να γίνεται ενυδάτωση του ασθενούς με βάση τις οδηγίες KDIGO με ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού ή διττανθρακικού νατρίου ενδοφλεβίως (1A). [5]

Στην προσπάθεια μείωσης της επίπτωσης της μετεγχειρητικής ONB έχει προταθεί η χρονική μετάθεση του χειρουργείου από μία έως τρεις ημέρες [315,316] ή και πέντε ημέρες μετά τη λήψη του σκιαγραφικού. [317] Παρόλα αυτά υπάρχουν μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα. [318] Με εξαίρεση τις περιπτώσεις όπου μετά την απεικονιστική εξέταση κρίνεται ως επείγουσα η άμεση χειρουργική επέμβαση, με βάση τις οδηγίες ADQI προτείνεται η μετάθεση του χειρουργείου κατά μία έως τρεις ημέρες (2C). [221]

2) Διεγχειρητικά

α) Πτητικά αναισθητικά

Η χρήση πτητικών αναισθητικών έχει σχετισθεί με ευεργετική επίδραση στη νεφρική ισχαιμική βλάβη. [319,320] Πρόσφατη μετανάλυση συνέδεσε τα πτητικά αναισθητικά με μείωση της κρεατινίνης ορού κατά το πρώτο μετεγχειρητικό διήμερο καθώς και της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ. [321] Η ομάδα ADQI προτείνει τη χρήση πτητικών αναισθητικών έναντι της προποφόλης (2C). [221]

β) Αποφυγή υπερθερμίας

Θερμοκρασία στο σύστημα εξωσωματικής κυκλοφορίας μεγαλύτερη των 37⁰ C σχετίζεται με αυξημένη ONB. [322] Επίσης ο χρόνος διατήρησης αυξημένης θερμοκρασίας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα εμφάνισης ONB. [323] Η ομάδα ADQI προτείνει αποφυγή υπερθερμίας (2C). [221]

γ) Σφυγμική ροή εξωσωματικής κυκλοφορίας

Θεωρείται ότι η σφυγμική ροή στο κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας μειώνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και τις ενεργειακές ιστικές απαιτήσεις ενώ παράλληλα βελτιώνει τη μικροκυκλοφορία. [254] Αν και κάποιες μελέτες δεν αναδεικνύουν υπεροχή της μιας έναντι της άλλης ροής σε σχέση με τη μετεγχειρητική νεφρική λειτουργία [324,325] άλλοι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η σφυγμική ροή μειώνει την επίπτωση της μετεγχειρητικής ONB. [254,255,326,327] Πιθανά η ασυμφωνία να εδράζεται στο διαφορετικό όγκο σφυγμικής ροής που εφαρμόζει η κάθε μελέτη.

Αντίθετα φαίνεται ομόφωνα ότι η σφυγμική ροή έχει ευεργετική επίπτωση στους ασθενείς υψηλού κινδύνου [260,328] και για το λόγο αυτό η ομάδα ADQI προτείνει την εφαρμογή της σφυγμικής ροής στους ασθενείς αυτούς (2D). [221]

δ) Αποφυγή αιμοαραίωσης

Αν και η αιμοαραίωση στο on pump χειρουργείο μειώνει τη γλοιότητα του αίματος και βελτιώνει την ιστική άρδευση, παράλληλα μειώνει την παροχή οξυγόνου στον ήδη υποξαιμικό νεφρικό μυελό αποτελώντας ανεξάρτητο παράγοντα ONB. [260,329] Φαίνεται ότι αιματοκρίτης μικρότερος του 24% κατά τη διάρκεια του χειρουργείου αυξάνει την επίπτωση ONB. [330] Η ομάδα ADQI προτείνει την αποφυγή αιμοαραίωσης (2C). [221]

ε) Άπω ισχαιμική προετοιμασία

Η άπω ισχαιμική προετοιμασία (RIPC: Remote Ischemic Preconditioning) είναι διαδικασία όπου προ της ισχαιμίας μεγάλης διάρκειας εφαρμόζονται μικρής διάρκειας ισχαιμικά επεισόδια σε σημεία του σώματος που βρίσκονται μακριά από ζωτικά όργανα όπως είναι τα άνω ή κάτω άκρα. Με τη διαδικασία αυτή προκαλείται απελευθέρωση ουσιών που με τη σειρά τους ενεργοποιούν υποδοχείς στο εγγύς σωληναριακό επιθήλιο ώστε να ανταπεξέλθει στην επερχόμενη παρατεταμένη ισχαιμία. [262] Σημαντικό ρόλο παίζουν το μονοξειδίο του αζώτου, αντιοξειδωτικά ένζυμα και η καταστολή κυτοκινών. [263]

Παρά το γεγονός ότι ορισμένες μελέτες απέδωσαν στην άπω ισχαιμική προετοιμασία μειωμένη επίπτωση ONB [333,334] άλλες μελέτες διαφωνούν. [333-335] Οι τελευταίες χρησιμοποίησαν ασθενείς χαμηλού κινδύνου και μη πτητικά αναισθητικά (προποφόλη). Αντίθετα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφανίζεται σαφής μείωση της επίπτωσης της ONB [336] με αποτέλεσμα η ομάδα ADQI να προτείνει σε αυτούς τους ασθενείς την εφαρμογή της άπω ισχαιμικής προετοιμασίας (2B). [221]

3) Μετεγχειρητικά

α) Δέσμη οδηγιών KDIGO

Η εφαρμογή της δέσμης μέτρων KDIGO σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως αυτοί καθορίστηκαν από αύξηση βιοδεικτών μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης ONB. [337] Η ομάδα ADQI συστήνει την εφαρμογή των μέτρων αυτών στους συγκεκριμένους ασθενείς (1B). [221]

Η προαναφερόμενη δέσμη οδηγιών KDIGO περιλαμβάνει [221]:

i) Αποφυγή νεφροτοξικών παραγόντων. ii) Διακοπή χορήγησης AMEA ή AYA τις πρώτες δύο μετεγχειρητικές ημέρες. iii) Παρακολούθηση της τιμής κρεατινίνης ορού και του όγκου των αποβαλλομένων ούρων. iv) Αποφυγή υπεργλυκαιμίας τις πρώτες τρεις μετεγχειρητικές ημέρες. v) Αποφυγή χορήγησης σκιαγραφικού. vi) Αιμοδυναμική παρακολούθηση.

β) Αερισμός χαμηλού όγκου

Σε αερισμό χαμηλού όγκου και συγκεκριμένα μικρότερο των 10 ml/Kg παρατηρείται μείωση επίπτωσης της ONB. [338] Η ομάδα ADQI συστήνει τον αερισμό χαμηλού όγκου (1C). [221]

4) Περιεγχειρητικά

α) Αποφυγή διακύμανσης γλυκόζης ορού

Η υπεργλυκαιμία προάγει το οξειδωτικό στρες και την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου ενώ επιφέρει υπογλυκαιμία στα πλαίσια ωσμωτικής διούρησης. [88,339,340] Παράλληλα συνδέεται με αύξηση της θνητότητας και της εμφάνισης ONB. [263,308] Το χειρουργείο καρδιάς διαταράσσει την ομοιοστασία της γλυκόζης ακόμη και σε μη διαβητικούς ασθενείς και σε μεγαλύτερο βαθμό στις περιπτώσεις εφαρμογής κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας. [308] Διεγχειρητική και μετεγχειρητική διατήρηση της γλυκόζης ορού κάτωθεν των 110 mg/dL συνδέεται με μείωση της εμφάνισης ONB [341,342] ενώ κάτωθεν των 180 mg/dL συνδέεται με μείωση της θνητότητας. [343]

Νεότερες μελέτες κατέδειξαν ότι η μέτρια ρύθμιση με διατήρηση της γλυκόζης ορού κάτωθεν των 126 mg/dL μειώνει τόσο τη θνητότητα όσο και την εμφάνιση ONB. [344-346] Σημαντικότερος όμως της τιμής στόχου αναδεικνύεται για την περιεγχειρητική περίοδο η αποφυγή διακύμανσης της γλυκόζης ορού [345,346] με αποτέλεσμα η ομάδα ADQI να τη συστήνει (1B). [221]

β) Χορήγηση ισορροπημένων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων

Όπως προαναφέρθηκε η χορήγηση ισορροπημένων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων συνδέεται με μειωμένη επίπτωση ONB και συστήνεται από την ομάδα ADQI καθόλη τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου (1B). [221]

γ) Χορήγηση δεξμεντετομιδίνης

Η δεξμεντετομιδίνη είναι ένας αγωνιστής των α_2 αδρενεργικών υποδοχέων με ηρεμιστική και αναλγητική δράση που φαίνεται να συμβάλει στη μείωση της μετεγχειρητικής ONB [347-349] και ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. [350] Η ομάδα ADQI προτείνει την περιεγχειρητική χορήγησή της (2C). [221]

δ) Περιορισμός μεταγγίσεων αίματος

Αν και οι μεταγγίσεις αίματος αποτελούν ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα εκδήλωσης ONB [235,259,351] στοχευμένες περιεγχειρητικές μεταγγίσεις για την αντιμετώπιση αναιμίας δεν αύξησαν την επίπτωση της ONB [352] ενώ παράλληλα η αναιμία αποτελεί εξίσου προδιαθεσικό παράγοντα εκδήλωσης ONB. [242,353] Με δεδομένο ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα η ομάδα ADQI συστήνει τον περιορισμό των μεταγγίσεων αίματος (1A). [221]

2.8.2.2 Χρήζοντα περαιτέρω έρευνας

1) Διεγχειρητικά

α) Άπω ισχαιμική προετοιμασία

Αν και για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου υπάρχει ένδειξη, τα αντικρουόμενα αποτελέσματα για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου καθιστούν επιβεβλημένη την περαιτέρω έρευνα. [221]

β) Ελαχιστοποίηση χειρισμών στην αορτή

Η αποφυγή χειρισμών στην αορτή στην off pump τεχνική σε κάποιες μελέτες παρουσίασε μείωση της ONB [354,355] και σε κάποιες άλλες αύξησή της. [356,357] Λόγω της ασυμφωνίας καθίσταται αναγκαία η περαιτέρω έρευνα. [221]

γ) Μέση αρτηριακή πίεση

Δεν υφίσταται κάποια ενδεδειγμένη τιμή μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου καρδιάς αν και φαίνεται λογικό το εύρος από 65 έως 75 mmHg. [263] Απαιτείται εκτενής έρευνα. [221]

δ) Υπερδιήθηση

Αν και έχει δοκιμασθεί η υπερδιήθηση για την αντιμετώπιση της αιμοαραίωσης που προκύπτει από τη χρήση του κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας η έρευνα είναι περιορισμένη για την ανάδειξη σχετικής οδηγίας. [221]

2) Μετεγχειρητικά

Τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την εμφάνιση ONB από τη χρήση κατά τη μετεγχειρητική περίοδο βαζοπρεσσίνης, νατριουρητικού πεπτιδίου, φενολδοπάμης και μανιτόλης είναι αντιφατικά και επιβεβαιώνουν την ανάγκη συνέχισης της έρευνας. [221]

3) Περιεγχειρητικά

Περαιτέρω έρευνα αναφορικά με την εκδήλωση ONB απαιτείται για το μέτρο του περιορισμού των μεταγγίσεων αίματος, της χορήγησης αλβουμίνης και ερυθροποιητίνης. [221]

2.8.2.3 Μη ενδεικνύμενα

1) Διεγχειρητικά

Αν και η τεχνική off pump σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση ONB σε σχέση με εκείνη της on pump [251,358,359] και παράλληλα η on pump σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ONB, [252,253,360] αρκετές μελέτες δεν διαπιστώνουν διαφορά μεταξύ των δύο τεχνικών. [256,361,362]

Επίσης η off pump φαίνεται ότι αφενός μειώνει την επίπτωση της ONB μόνο σε προϋπάρχουσα φυσιολογική νεφρική λειτουργία και όχι σε περιπτώσεις με XNN [363] και αφετέρου σχετίζεται με αύξηση της θνητότητας. [364-366] Με δεδομένα ότι σε κάποιες μελέτες οι δύο τεχνικές είναι ισότιμες σε σχέση με την εκδήλωση ONB καθώς και ότι η off pump σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, η ομάδα ADQI δεν προκρίνει την τεχνική off pump για την αποτροπή εμφάνισης ONB (1A). [221]

2) Μετεγχειρητικά

α) Διουρητικά της αγγύλης - β) Ντοπαμίνη

Σύμφωνα με οδηγία της ομάδας KDIGO για την αντιμετώπιση της ONB δεν συνιστάται η ντοπαμίνη (1A) ούτε τα διουρητικά με εξαίρεση την υπερυδάτωση (2C). [5] Παρομοίως η ομάδα ADQI θεωρεί ότι μετεγχειρητικά αντενδείκνυται η χορήγηση διουρητικών της αγγύλης (1B) και ντοπαμίνης (1A). [221]

γ) Λεβοσιμεντάνη - δ) Ορμόνη διεγείρουσα τα μελανοκύτταρα

Στην ίδια κατεύθυνση η ομάδα ADQI αποτρέπει μετεγχειρητικά τη χορήγηση λεβοσιμεντάνης (1A) και αναλόγου της ορμόνης που διεγείρει τα μελανοκύτταρα (1B). [221,367]

3) Περιεγχειρητικά

α) Στατίνες

Οι στατίνες μελετήθηκαν λόγω της αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικής δράσης τους χωρίς να επιβεβαιωθεί ευεργετική επίδραση στη μείωση της ONB μετά από χειρουργείο καρδιάς . [368-370] Η ομάδα ADQI συστήνει τη μη χορήγησή τους (1A). [221]

β) NAC

Η ομάδα KDIGO ήδη αποτρέπει τη χορήγηση NAC για την πρόληψη της μετεγχειρητικής ONB. (1A) [5] Εκτενείς μεταanalύσεις και νεότερες έρευνες επιβεβαιώνουν τη μη ωφέλειά της. [371-373] Η ομάδα ADQI πρόσφατα επαναβεβαίωσε την αντέδειξη χορήγησής της. (1A) [221]

γ) Διττανθρακικό Νάτριο

Με το σκεπτικό ότι η ONB μετά από χειρουργείο καρδιάς μπορεί εν μέρει να οφείλεται σε αιμοσφαιρινουρία στα πλαίσια αιμόλυσης, η έρευνα στράφηκε στο διττανθρακικό νάτριο. [374] Παρά τις αρχικές εκτιμήσεις για την ευεργετική δράση του [375] επακόλουθες μελέτες και μεταanalύσεις δεν το επιβεβαίωσαν. [376-378] Η ομάδα ADQI θεωρεί ως αντέδειξη τη χορήγησή του. (1A) [221]

δ) Λεβοσιμεντάνη

Πρόκειται για ευαισθητοποιητή ασβεστίου που μέσω της αύξησης της καρδιακής παροχής και ακολούθως της νεφρικής αιμάτωσης θα μπορούσε να μειώσει την μετεγχειρητική ONB. Νεότερες μελέτες απορρίπτουν ευεργετική επίδρασή της στην εκδήλωση ONB. [379,380] Στα πλαίσια αυτά η ομάδα ADQI θεωρεί ως αντέδειξη τη χορήγησή της. (1A) [221]

Τα ανωτέρω μέτρα πρόληψης απεικονίζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Μέτρα πρόληψης ΣΚΕ-ΟΝΒ με επίπεδο σύστασης ή πρότασης κατά ADQI. [29]

ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΚΕ-ΟΝΒ
Ενδεικνύμενα
<i>Προεγχειρητικά:</i> Αποφυγή χορήγησης ημισυνθετικών κολλοειδών διαλυμάτων (1A), Ισορροπημένα κρυσταλλοειδή διαλύματα (1B), Αλβουμίνη σε περιπτώσεις υπαλβουμιναιμίας (2C), Αποφυγή προεγχειρητικής χορήγησης ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ (1C), Μετάθεση του χειρουργείου 1-3 ημέρες σε χορήγηση σκιαγραφικού (2C)
<i>Διεγχειρητικά:</i> Χρήση πτητικών αναισθητικών (2C), Αποφυγή υπερθερμίας (2C), Σφυγμική ροή εξωσωματικής κυκλοφορίας (2D), Αποφυγή αιμοαραίωσης (2C), Άπω ισχαιμική προετοιμασία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (2B)
<i>Μετεγχειρητικά:</i> Δέσμη μέτρων KDIGO σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (1B), Αερισμός χαμηλού όγκου (1C)
<i>Περιογχειρητικά:</i> Αποφυγή διακύμανσης γλυκόζης ορού (1B), Ισορροπημένα κρυσταλλοειδή διαλύματα (1B), Δεξμεντετομιδίνη (2C), Περιορισμός μεταγγίσεων αίματος (1A)
Μη ενδεικνύμενα
<i>Διεγχειρητικά:</i> Τεχνική χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία για την αποτροπή εμφάνισης ΣΚΕ-ΟΝΒ (1A)
<i>Μετεγχειρητικά:</i> Διουρητικά της αγγύλης (2C), Ντοπαμίνη (1A), Λεβοσιμεντάνη (1A), Ορμόνη διεγείρουσα τα μελανοκύτταρα (1B)
<i>Περιογχειρητικά:</i> Στατίνες (1A), ΝΑC (1A), Διττανθρακικό Νάτριο (1A), Λεβοσιμεντάνη (1A)
Χρήζοντα περαιτέρω έρευνας
<i>Διεγχειρητικά:</i> Άπω ισχαιμική προετοιμασία, Ελαχιστοποίηση χειρισμών στην αορτή, Μέση αρτηριακή πίεση 65-75 mmHg, Υπερδιήθηση
<i>Μετεγχειρητικά:</i> Βαζοπρεσσίνη, Νατριουρητικό πεπτίδιο, Φενολδοπάμη, Μανιτόλη
<i>Περιογχειρητικά:</i> Μεταγγίσεις αίματος, Αλβουμίνη, Ερυθροποιητίνη

2.9 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ ΜΕΤΑ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Με δεδομένο ότι το χρονικό σημείο της νεφρικής προσβολής στην περίπτωση του χειρουργείου καρδιάς είναι γνωστό και απολύτως προσδιορισμένο, γίνεται ύψιστης σημασίας η ανακάλυψη ενός βιοδείκτη που θα προβλέπει το ταχύτερο δυνατό την επικείμενη εμφάνιση

ONB. Ως γνωστόν η κρεατινίνη ορού θα καθυστερήσει χρονικά από αρκετές ώρες έως ημέρες και θα επιβεβαιώσει την ύπαρξη της ONB. [221] Για τους προαναφερθέντες λόγους η ONB μετά από χειρουργείο καρδιάς έγινε το επίκεντρο εκτενούς έρευνας μιας πληθώρας βιοδεικτών για την ανάδειξη ενός ιδανικού βιοδείκτη. [381]

Ο διαχωρισμός των βιοδεικτών σε λειτουργικούς, κυτταρικής βλάβης και παύσης του κυτταρικού κύκλου ισχύει και για τους βιοδείκτες στην ΣΚΕ-ONB με τη νεότερη τάση στη βιβλιογραφία κυρίως προς τους πολλά υποσχόμενους βιοδείκτες της παύσης του κυτταρικού κύκλου.

2.9.1 Υποξία ούρων

Με το σκεπτικό της ιδανικής παρακολούθησης της μερικής πίεσης οξυγόνου στον ευάλωτο νεφρικό μυελό τοποθετήθηκε στο άκρο του ουροκαθετήρα ανιχνευτής για τη συνεχή καταγραφή της μερικής πίεσης οξυγόνου των ούρων κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Με το μηχανισμό αυτό γίνεται έγκαιρη ανίχνευση της πλημμελούς οξυγόνωσης με άμεση παρέμβαση προς αποφυγή εκδήλωσης νεφρικής βλάβης. (Πιθανά διόρθωση αναιμίας, χορήγηση φουροσεμίδης, χορήγηση νοραδρεναλίνης). [382,383]

Αν και χρήζει περαιτέρω έρευνας πρόκειται ουσιαστικά για ένα βιοδείκτη με το ισχυρότατο πλεονέκτημα της προειδοποίησης σε πραγματικό χρόνο. Η περιοχή κάτωθεν της καμπύλης για τη μερική πίεση οξυγόνου των ούρων προσδιορίστηκε 0,69 αλλά με προσθήκη και άλλων παραμέτρων μπορεί να ανέλθει σε 0,89. [383]

2.9.2 Ουρικό οξύ ορού

Πέραν της γνωστής νεφρικής προσβολής που επιφέρει το ουρικό οξύ με απόφραξη νεφρικών σωληναρίων όπως στην περίπτωση του συνδρόμου λύσης όγκου, έχει διατυπωθεί ότι προκαλεί νεφρική βλάβη και μέσω διαταραχής της λειτουργίας του σωληναριακού ενδοθηλίου. [384,385]

Η προεγχειρητική τιμή ουρικού οξέος ελέγχθηκε αρχικά σε περιστατικά χειρουργείων αντικατάστασης βαλβίδων όπου επίπεδα μεγαλύτερα των 6,1 mg/dL παρουσίαζαν τετραπλάσια πιθανότητα εμφάνισης ONB. [386] Επίσης πρόσφατες μελέτες σε χειρουργεία τόσο αντικατάστασης βαλβίδων όσο και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης κατέδειξαν ότι τιμές προεγχειρητικού ουρικού οξέος πάνω από το μέσο όρο του εύρους των φυσιολογικών τιμών αποτελούν ανεξάρτητο δείκτη εκδήλωσης ONB. [387]

2.9.3 Κρεατινίνη ορού

Η έρευνα δεν εγκατέλειψε τις προσπάθειες για την επαναξιολόγηση του παλαιότερου βιοδείκτη της κρεατινίνης. Με δεδομένο ότι η κρεατινίνη ορού αποτελεί οικεία, φθινή και άμεσα προσβάσιμη εξέταση, η έρευνα προσπαθεί να την αξιοποιήσει είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους για τη δημιουργία ισχυρού αθροιστικού βιοδείκτη.

Μελέτη ανέδειξε ότι άνοδος σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10% στην κρεατινίνη ορού έξι ώρες μετά το χειρουργείο σε σχέση με την προεγχειρητική τιμή αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη εκδήλωσης ONB. [388] Άλλη μελέτη κατέγραψε την κρεατινίνη ορού μέσα στο πρώτο ημίωρο από την άφιξη του ασθενούς στη ΜΕΘ μετά το χειρουργείο και διαπίστωσε ότι λόγος μετεγχειρητικής κρεατινίνης προς προεγχειρητική κρεατινίνη ορού μεγαλύτερος του 1,3 αν και μόνος του μπορεί να προβλέψει μόνο το 20% των περιπτώσεων ONB, μπορεί συνδυαστικά με άλλες παραμέτρους όπως η αιμοσφαιρίνη να αποτελέσει ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη ONB. [389] Επίσης πρόσφατη μελέτη που κατέγραψε την κρεατινίνη ορού εντός του πρώτου δίωρου από την άφιξη του ασθενούς στη μετεγχειρητική ΜΕΘ διαπίστωσε ότι αύξηση μεγαλύτερη του 15% σε σχέση με την προεγχειρητική τιμή αντιστοιχεί σε επταπλάσια πιθανότητα ανάδειξης ONB. [390]

2.9.4 Καρδιακοί βιοδείκτες

Τελευταία το ενδιαφέρον της έρευνας προσέλκυσαν και οι καρδιακοί δείκτες όπως η τροπονίνη, CK-MB και NT-pro-BNP. Αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες, φαίνεται ότι η προεγχειρητική τιμή NT-pro-BNP είναι ανεξάρτητος δείκτης εκδήλωσης σοβαρής ONB. [391]

2.9.5 NGAL

Στην πρώτη μελέτη που σύγκρινε τη NGAL με τους κλασικούς βιοδείκτες της κρεατινίνης και ουρίας σε ασθενείς με χειρουργείο καρδιάς η NGAL υπερέτησε σαφώς με AUC 0,80. [392] Η ίδια AUC 0,80 είχε προσδιορισθεί και σε προγενέστερες μελέτες, με μέτρηση NGAL δεκαοκτώ ώρες μετά το χειρουργείο καρδιάς. [393] Η πρώτη μετανάλυση με αντικείμενο τη NGAL ως βιοδείκτη ONB περιελάμβανε και μελέτες σε ασθενείς με χειρουργείο καρδιάς. Στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών η NGAL παρουσίαζε AUC 0,775. [202] Επίσης σε σύγκριση μεταξύ NGAL ορού και ούρων διαπιστώθηκε υπεροχή της NGAL ούρων με AUC 0,96 έναντι 0,80. [394]

Ακολούθησε πληθώρα μελετών που ανέδειξαν τη NGAL ως βιοδείκτη υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας για την πρόβλεψη ONB [222,395] με ορισμένες να παρουσιάζουν AUC της τάξεως 0,96 στις εικοσιτέσσερις ώρες μετεγχειρητικά. [396] Σε επόμενη μετανάλυση και

συγκεκριμένα στην υποομάδα επτά χιλιάδων περίπου ασθενών με χειρουργείο καρδιάς η NGAL παρουσίαζε AUC 0,82-0,83. [203] Στην πιο πρόσφατη μετανάλυση που αφορούσε αποκλειστικά εικοσιτέσσερις μελέτες με χειρουργεία καρδιάς η NGAL ανέδειξε συνολική ευαισθησία 0,68, ειδικότητα 0,79 και AUC 0,86. Η ίδια σημαντική μετανάλυση επιβεβαίωσε για τη NGAL την μεγαλύτερη προβλεπτικότητα για ONB αφενός στις παιδικές ηλικίες με AUC 0,89 έναντι 0,83 των ενηλίκων και αφετέρου για την NGAL ούρων με AUC 0,88 έναντι 0,85 της NGAL ορού. [397] Επιπρόσθετα έχει διαπιστωθεί ότι η χρήση της NGAL ούρων μείωσε το συνολικό κόστος αντιμετώπισης της ONB στα πλαίσια ταχύτερης διάγνωσης και εφαρμογής της θεραπείας. [398]

Πέραν όμως των ανωτέρω είναι αξιοσημείωτο ότι η μετεγχειρητική NGAL παρουσιάζει υψηλότερη δυνατότητα πρόβλεψης ONB σε ασθενείς με προεγχειρητικά φυσιολογική εν πολλοίς νεφρική λειτουργία και συγκεκριμένα υπολογιζόμενη σπειραματική διήθηση πάνω από 90 ml/min. Αντίθετα όσο μειώνεται η σπειραματική διήθηση κάτωθεν του προαναφερθέντος ορίου μειώνεται η ικανότητα πρόβλεψης ONB. [399] Επίσης με δεδομένη την παραγωγή NGAL και από άλλους πλιν των νεφρών ιστούς με αποτέλεσμα την αύξησή της σε καταστάσεις φλεγμονής, σήψης, ισχαιμίας ή και εξάρσεις χρόνιων παθήσεων άρχισε να αμφισβητείται η συμβολή της στην πρόβλεψη της ONB. [400] Παράλληλα ξεκίνησαν την εμφάνισή τους μελέτες που παρουσίαζαν για τη NGAL χαμηλή δυνατότητα πρόβλεψης της ONB. [401,402]

Με δεδομένο ότι δεν υπάρχουν καθορισμένα όρια τιμών NGAL πολύ δε περισσότερο συνδεδεμένα με συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις, το 2016 μια ομάδα ειδικών δημοσίευσε ένα νέο διαγνωστικό εργαλείο, το σκορ της σχετιζόμενης με καρδιοχειρουργική επέμβαση NGAL (CSA-NGAL score). Το σκορ αυτό προσδιορίζει την υποκλινική ONB δηλαδή την κατάσταση κατά την οποία έχουμε σωληναριακή βλάβη με θετικούς δείκτες, εν προκειμένω τη NGAL, ενώ ακόμη χρονικά η κρεατινίνη ορού είναι φυσιολογική. Διακρίνει τέσσερα επίπεδα σωληναριακής βλάβης (απίθανη, πιθανή, βέβαιη, σοβαρή) με όριο σωληναριακής βλάβης τα 150 ng/ml και 200 ng/ml για τη NGAL ούρων και ορού αντίστοιχα. Το σκορ συμβάλει στον αποκλεισμό, με τη μη άνοδο της NGAL, της προνεφρικής αζωθαιμίας και της προϋπάρχουσας νεφρικής βλάβης. Παράλληλα η ομάδα των ειδικών προτείνει ως ισοβαρείς τις NGAL ορού και ούρων καθώς και έναν αλγόριθμο ενδεδειγμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων για την πρόληψη εμφάνισης της ONB ανάλογα με τις τιμές NGAL. [403]

2.9.6 KIM-1

Η KIM-1 μελετήθηκε σε ασθενείς με χειρουργείο καρδιάς με αρχικά ευρήματα AUC 0,83 στις δώδεκα ώρες μετεγχειρητικά [404] ή AUC 0,78 στις δύο ώρες μετά το πέρας του χειρουργείου με ευαισθησία 92% και ειδικότητα 58%. [405] ή AUC 0,65, 0,60 και 0,59 στις τρεις, δεκαοχτώ και εικοσιτέσσερις ώρες μετεγχειρητικά. [406]

Αργότερα σε μελέτη με 1219 ασθενείς, η KIM-1 ούρων παρουσίασε στις έξι και δώδεκα ώρες μετεγχειρητικά, AUC 0,71 και 0,64 αντίστοιχα. [407] Πιο πρόσφατη έρευνα σε δείγμα 45 ασθενών, ανέδειξε για την KIM-1 ούρων στις έξι, δώδεκα και εικοσιτέσσερις ώρες μετεγχειρητικά, AUC 0,48, 0,72 και 0,70 αντίστοιχα ενώ ο συνδυασμός με τη NGAL ούρων ανέβαζε την AUC σε 0,80. [408]

2.9.7 TIMP2- IGFBP7

Ο συνδυασμός των βιοδεικτών παύσης του κυτταρικού κύκλου TIMP2 και IGFBP7 ούρων αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας στην πρόβλεψη της ONB με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Πρόσφατη μετανάλυση εννέα μελετών κατέγραψε για το γινόμενο TIMP2 x IGFBP7 ούρων ευαισθησία 0,83, ειδικότητα 0,72 και AUC 0,86. [409] Επιπρόσθετα από το 2014 το γινόμενο TIMP2 x IGFBP7 ούρων έχει λάβει στις ΗΠΑ την άδεια κυκλοφορίας με την ονομασία Nephrocheck ως ο πρώτος βιοδείκτης για κλινική χρήση για την πρόβλεψη της ONB. [410]

Σε ασθενείς με χειρουργείο καρδιάς το γινόμενο των ανωτέρω δεικτών έχει αξιολογηθεί θετικά. Μελέτη 50 ασθενών ανέδειξε με ανώτερη φυσιολογική τιμή 0,5, μία ημέρα μετά το χειρουργείο, ευαισθησία 0,92, ειδικότητα 0,81 και AUC 0,84. [411] Άλλη μελέτη 42 ασθενών με ανώτερη φυσιολογική τιμή 1,1, μία ημέρα μετά το χειρουργείο παρουσίασε ευαισθησία 0,47, ειδικότητα 0,96 και AUC 0,71. [412] Ακόμη μελέτη 60 ασθενών την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα με όριο γινομένου το 0,81 ανέδειξε ευαισθησία 0,89, ειδικότητα 0,81 και AUC 0,81. [413] Επιπρόσθετα στη μέτρηση του γινομένου με όριο το 0,3 αμέσως μετά το χειρουργείο με την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ διαπιστώθηκε ότι η πρόβλεψη ONB στο επόμενο διήμερο παρουσίαζε ευαισθησία 0,60 και ειδικότητα 0,88. [414] Παρομοίως στη μέτρηση του γινομένου με όριο το 0,3, τέσσερις ώρες μετά την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ η πρόβλεψη ONB παρουσίαζε ευαισθησία 0,75 και ειδικότητα 0,70 με AUC 0,80. [415] Σε αναλογία του προαναφερθέντος CSA-NGAL score έχει προταθεί με βάση το γινόμενο TIMP2 x IGFBP7 διαχωρισμός της ΣΚΕ-ONB σε χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου με αντίστοιχα ενδεδειγμένες κλινικές δράσεις για κάθε επίπεδο κινδύνου. [416]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε στη βάση δύο στόχων. Πρωτογενής σκοπός αποτέλεσε ο έλεγχος της επίδρασης της ενυδάτωσης από την έναρξη χορήγησης της αναισθησίας και για εικοσιτέσσερις ώρες τόσο στη συχνότητα της εμφανιζόμενης ΣΚΕ-ΟΝΒ όσο και στους βιοδείκτες NGAL και KIM-1. Για την ενυδάτωση ελέγχθηκαν τα ισότονα διαλύματα NaHCO₃ και NaCl.

Ως δευτερογενής σκοπός της μελέτης καθορίστηκε η διαλεύκανση του τοπίου της πρόβλεψης-πρόληψης της ΣΚΕ-ΟΝΒ, στην κατεύθυνση της ανάδειξης του ιδανικού εργαλείου που θα συνδυάζει τα χαρακτηριστικά της άμεσης και εύκολης εφαρμογής, της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας και του χαμηλού κόστους. Ειδικότερα η μελέτη εστίασε στην εξέταση τεσσάρων προβλεπτικών μέσων και στη σύγκριση αυτών μεταξύ τους και συγκεκριμένα της ΔSCr, του ACEF score, της NGAL και του KIM-1. Στα πλαίσια της στατιστικής μελέτης εξετάστηκαν και συνδυασμοί των τεσσάρων, ανά δύο ή τρεις μεταξύ τους καθώς και σύγκριση για την ανάδειξη εκείνου με την υψηλότερη και πιο αξιόπιστη ικανότητα πρόβλεψης.

Το πλάνο των εξεταζόμενων δεικτών καθώς και των συνδυασμών τους έχει ως εξής:

1. ΔSCr
2. ACEF score
3. NGAL
4. KIM-1
5. Συνδυασμός NGAL και KIM-1
6. Συνδυασμός ΔSCr και NGAL
7. Συνδυασμός ΔSCr και KIM-1
8. Συνδυασμός ΔSCr και NGAL και KIM-1
9. Συνδυασμός ACEF score και NGAL
10. Συνδυασμός ACEF score και KIM-1

11. Συνδυασμός ACEF score και NGAL και KIM-1

Συνοπτικά η μελέτη διακρίνεται σε δύο μέρη που αντιστοιχούν στο διπλό στόχο της μελέτης. Στο πρώτο μέρος διερευνάται η επίδραση της ενυδάτωσης με διττανθρακικά έναντι φυσιολογικού ορού στη συχνότητα της ΣΚΕ-ONB και στους βιοδείκτες NGAL και KIM-1. Στο δεύτερο μέρος διερευνάται η προγνωστική αξία των προαναφερόμενων δεικτών και των συνδυασμών αυτών.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 Πληθυσμός Ασθενών

Η παρούσα μελέτη έλαβε έγκριση του πρωτοκόλλου της από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (ΠΓΝΛ) και αφορά ασθενείς με προγραμματισμένο πρωτογενές ή επανορθωτικό χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή/και βαλβιδικής υποκατάστασης υπό συνθήκες εξωσωματικής κυκλοφορίας που χειρουργήθηκαν από τον Φεβρουάριο 2012 έως τον Οκτώβριο 2014 στην Καρδιοχειρουργική Κλινική του ανωτέρω νοσοκομείου.

Με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των ασθενών ήταν ως εξής:

Κριτήρια ένταξης (τουλάχιστον ένα):

- Ηλικία > 65 έτη.
- Προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη (κρεατινίνη ορού $\geq 1,1$ mg/dL).
- Καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV) ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (Κλάσμα Εξωθήσεως < 35%).

Κριτήρια αποκλεισμού (τουλάχιστον ένα):

- Ηλικία < 18 έτη.
- Τελικό στάδιο νεφρικής νόσου.
- Ανοσοκατασταλτική αγωγή συμπεριλαμβανομένης κορτικοθεραπείας.
- Λήψη αναστολέα της ρενίνης ή AMEA ή AYA εντός του 24ώρου προ της χορήγησης αναισθησίας.

Απαραίτητη προϋπόθεση ένταξης ενός ασθενούς ήταν η έγγραφη συγκατάθεσή του κατά τα διεθνή πρότυπα σε υπεύθυνη δήλωση προεγκριμένη από το Επιστημονικό Συμβούλιο του

ΠΓΝΛ. Όλα τα χειρουργεία διενεργήθηκαν με την υποστήριξη εξωσωματικής κυκλοφορίας (on pump).

2.2 Σχεδιασμός Μελέτης

Η μελέτη έχει το χαρακτήρα τριπλής τυφλής τυχαιοποιημένης. Η τυχαιοποίηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε μέσω του προγράμματος Research Randomizer (www.randomizer.org/form.htm) σε τρεις ομάδες. Με βάση τον αύξοντα αριθμό εισόδου του στη μελέτη και σύμφωνα με την τυχαιοποίηση ο ασθενής εισερχόταν σε μία από τις εξής τρεις ομάδες:

α) Ομάδα χωρίς παρέμβαση

Εδώ οι ασθενείς δεν υποβάλλονται σε καμία παρέμβαση.

β) Ομάδα NaCl

Εδώ οι ασθενείς υποβάλλονται σε ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος NaCl (154 meq/L). Για την παρασκευή του διαλύματος, αφαιρούμε 60 ml από διάλυμα δεξτρόζης 5% όγκου 1 L και προσθέτουμε 60 ml NaCl 15%. Η ενδοφλέβια έγχυση ξεκινά αμέσως μετά τη χορήγηση αναισθησίας και για την πρώτη ώρα με ρυθμό 2 ml/Kg ΣΒ ενώ για τις υπόλοιπες 23 ώρες με ρυθμό 1 ml/Kg ΣΒ/hr.

γ) Ομάδα NaHCO₃

Εδώ στους ασθενείς χορηγείται ενδοφλεβίως διάλυμα NaHCO₃ (154 meq/L). Για την παρασκευή του διαλύματος, μετά από αφαίρεση όγκου 162 ml από διάλυμα δεξτρόζης 5% όγκου 1 L, προσθέτουμε 162 ml NaHCO₃ 8%. Παρόμοια με τη β ομάδα, η έγχυση ξεκινά αμέσως μετά τη χορήγηση αναισθησίας και για την πρώτη ώρα με ρυθμό 2 ml/Kg ΣΒ ενώ για τις υπόλοιπες 23 ώρες με ρυθμό 1 ml/Kg ΣΒ/hr. Ως μέγιστη συνολική δόση καθορίστηκαν τα 4 mmol/Kg ΣΒ για όλο το 24ωρο χορήγησης.

Οι δοσολογίες, ο ρυθμός χορήγησης των διαλυμάτων NaCl και NaHCO₃ καθώς και η μέγιστη συνολική δόση NaHCO₃ επιλέχθηκαν με βάση προηγούμενες μελέτες που αποτέλεσαν σταθμούς αρχικά για την πρόληψη της ONB μετά από χορήγηση σκιαγραφικού [417] και ακολούθως για την πρόληψη της ΣΚΕ-ONB [375].

Οι ασθενείς που εντάσσονται στη μελέτη υποβάλλονται σε εργαστηριακό βιοχημικό έλεγχο για παρακολούθηση συγκεκριμένων παραμέτρων σε πέντε χρονικά σημεία:

ι) Προεγχειρητικά (εντός 24ώρου προ χειρουργείου)

Ελέγχονται στον ορό: Ουρία (mg/dL), Κρεατινίνη (mg/dL), C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (mg/L) και επιπρόσθετα Σίδηρος (μg/dL), Φερριτίνη (μg/L). Ζυγίζεται ο ασθενής και καταγράφεται το ΣΒ (Kg). Επίσης καταγράφεται το κλάσμα εξώθησης (%) όπως διαπιστώθηκε σε υπερηχογράφημα καρδιάς στον προεγχειρητικό έλεγχο εντός μηνός προ του χειρουργείου.

ii) Προεγχειρητικά (άμεσα προ της χορήγησης αναισθησίας)

Ελέγχονται στα ούρα: NGAL, KIM-1 και επιπρόσθετα Κρεατινίνη (μg/dL) και pH.

Ελέγχονται στον ορό: Na (meq/L), K (meq/L).

Ελέγχεται το pH αίματος.

iii) Μετεγχειρητικά (6 ώρες από τη χορήγηση της αναισθησίας)

Ελέγχονται στον ορό: Ουρία, Κρεατινίνη, Na, K.

Ελέγχονται στα ούρα: Κρεατινίνη και pH.

Ελέγχεται το pH αίματος.

iv) Μετεγχειρητικά (1^η μετεγχειρητική ημέρα)

Ελέγχονται στον ορό: Ουρία, Κρεατινίνη, C αντιδρώσα πρωτεΐνη και Σίδηρος, Φερριτίνη, Na, K.

Ελέγχονται στα ούρα: NGAL, KIM-1, Κρεατινίνη και pH.

Ελέγχεται το pH αίματος.

v) Μετεγχειρητικά (3^η μετεγχειρητική ημέρα)

Ελέγχονται στον ορό: Ουρία, Κρεατινίνη, C αντιδρώσα πρωτεΐνη και Σίδηρος, Φερριτίνη.

Ελέγχεται στα ούρα η Κρεατινίνη.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και ούρων πραγματοποιήθηκαν στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του ΠΓΝΑ. Το σύνολο των αναγκαίων παραμέτρων καθώς και ο χρονικός προσδιορισμός τους αποτυπώνονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Χρονικά σημεία καταγραφών.

Παράμετροι	Χρονικά σημεία καταγραφών*				
	1	2	3	4	5
Ηλικία (έτη)	•				
Σωματικό βάρος (Kg)	•				
Φαρμακευτική αγωγή	•				
Ουρία ορού (mg/dL)	•		•	•	•
Κρεατινίνη ορού (mg/dL)	•		•	•	•
Σίδηρος ορού (μg/dL)	•			•	•
Φερριτίνη ορού (μg/L)	•			•	•
CRP (mg/L)	•			•	•
Κλάσμα εξωθήσεως (%)	•				
Na ορού (meq/L)		•	•	•	
K ορού (meq/L)		•	•	•	
pH αίματος		•	•	•	
pH ούρων		•	•	•	
Κρεατινίνη ούρων (μg/dL)		•	•	•	•
NGAL ούρων		•		•	
KIM-1 ούρων		•		•	

* **1:** Προεγχειρητικά (εντός 24ώρου προ χειρουργείου) **2:** Προεγχειρητικά (άμεσα προ της χορήγησης αναισθησίας) **3:** Μετεγχειρητικά (6 ώρες από τη χορήγηση της αναισθησίας) **4:** Μετεγχειρητικά (1^η μετεγχειρητική ημέρα) **5:** Μετεγχειρητικά (3^η μετεγχειρητική ημέρα).

2.3 Καθορισμός βιοδεικτών

Τα επίπεδα των βιοδεικτών NGAL και KIM-1 στα ούρα των ασθενών προσδιορίστηκαν με ενζυμική ανοσοπροσρόφιση (ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Τα αντιδραστήρια για τη NGAL ήταν του οίκου Biolegend (Legend Max-Human NGAL) με ευαισθησία 16,4 pg/mL και εύρος ανίχνευσης 156-10000 pg/mL. Τα αντιδραστήρια για το KIM-1 ήταν του οίκου Enzo (Human KIM-1) με ευαισθησία 1,279 pg/mL και εύρος ανίχνευσης 7,813-500 pg/mL. Τα δείγματα ούρων συλλέγονταν φρέσκα από τον ουροκαθετήρα του ασθενούς και μετά από φυγοκέντρηση για απομάκρυνση των κυτταρικών υπολειμμάτων αποθηκεύονταν σε κατάψυξη στους -80°C μέχρι τη συγκεντρωτική ανάλυση του συνόλου των δειγμάτων.

2.4 Ορισμοί

Για τον ορισμό της ΣΚΕ-ONB ακολουθήθηκε ο ορισμός της KDIGO και συγκεκριμένα ως ΣΚΕ-ONB ορίστηκε η αύξηση της κρεατινίνης ορού όπως αυτή μετρήθηκε προεγχειρητικά (εντός 24ώρου προ χειρουργείου) τουλάχιστον κατά 0,3 mg/dL εντός δύο ημερών. [5]

Για τη μεταβολή της τιμής της κρεατινίνης ορού (ΔSCr) και σε αναλογία με το μοντέλο που προτάθηκε πρόσφατα από τους Karkouti et al [389] ως ΔSCr ορίστηκε ο λόγος της μετεγχειρητικής τιμής (6 ώρες μετά τη χορήγηση της αναισθησίας) προς την προεγχειρητική τιμή (εντός 24ώρου προ χειρουργείου).

Το ACEF score ορίστηκε ως ο λόγος Ηλικία (έτη) / Κλάσμα Εξώθησης (%) στον οποίο προστίθεται μια μονάδα (+1) αν η προεγχειρητική τιμή κρεατινίνης είναι υψηλότερη των 2 mg/dL. [418]

2.5 Στατιστική Ανάλυση

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences). Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=0,05$. Οι μεταβλητές κωδικοποιούνται με το όνομά τους και με δείκτη 0 όταν αφορούν την ημέρα προ χειρουργείου, με δείκτη 1 όταν αφορούν την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και με δείκτη 2 όταν αφορούν την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα. Η τιμή κρεατινίνης ορού 6 ώρες μετά τη χορήγηση αναισθησίας χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της μεταβολής της τιμής κρεατινίνης ορού ($\Delta\text{SCr} = \text{Cr ορού 6 ώρες μετά τη χορήγηση αναισθησίας} / \text{Cr ορού προεγχειρητικά}$).

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων περιλαμβάνει περιγραφική στατιστική και επαγωγική στατιστική ($p \leq 0,05$). Το δείγμα της μελέτης, αποτελείται από ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κάποιο είδος χειρουργικής επέμβασης (αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αντικατάσταση βαλβίδος ή αντικατάσταση βαλβίδος και αορτοστεφανιαία παράκαμψη).

Στον Πίνακα 1 του Παραρτήματος απεικονίζονται οι συντημήσεις των καταγεγραμμένων μεταβλητών.

Τα συνεχή κλινικά χαρακτηριστικά και τα εργαστηριακά δεδομένα συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Mann-Whitney U και το Friedman test. Για να συγκρίνουμε τις κατηγορικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων εφαρμόστηκε η δοκιμή χ^2 ή το Fischer exact test όπου ήταν σκόπιμο.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 112 ασθενείς που αρχικά εκτιμήθηκαν για την είσοδό τους στη μελέτη, 89 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισδοχής συναίνεσαν στην ένταξή τους. Από αυτούς λόγω ελλিপών στοιχείων εξαιρέθηκαν 3 με τελικό αριθμό συμμετεχόντων 86 από τους οποίους οι 73 άνδρες και οι 13 γυναίκες. Η ηλικία κυμαινόταν από 32 έως 86 ετών και συγκεκριμένα στους άνδρες από 32 έως 85 και στις γυναίκες από 40 έως 86. Το Σωματικό Βάρος (ΣΒ) κυμαινόταν από 55 έως 120 Kg και συγκεκριμένα στους άνδρες από 55 έως 120 και στις γυναίκες από 55 έως 80 Kg. Σε χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης υπεβλήθησαν 64 εκ των οποίων 59 άνδρες και 5 γυναίκες. Σε χειρουργείο βαλβιδικής υποκατάστασης υπεβλήθησαν 14 εκ των οποίων 6 άνδρες και 8 γυναίκες. Σε χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και βαλβιδικής υποκατάστασης υπεβλήθησαν 8 ασθενείς, όλοι άνδρες.

Το σύνολο των δημογραφικών χαρακτηριστικών αποτυπώνονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Δημογραφικά χαρακτηριστικά ανά ομάδα ασθενών

Ομάδα	Χωρίς παρέμβαση	NaCl	NaHCO ₃	Σύνολο
Ασθενείς	28	30	28	86
Άνδρες	21	27	25	73
Γυναίκες	7	3	3	13
Ηλικία	50-86	32-80	40-85	32-86
Σωματικό Βάρος	68-120	60-115	55-92	55-120
Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη	14	27	23	64
Βαλβιδική Υποκατάσταση	11	2	2	15
Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη+Βαλβιδική Υποκατάσταση	3	1	3	7

Στον Πίνακα 2 του Παραρτήματος απεικονίζονται τα ποσοτικά χαρακτηριστικά (Μέση τιμή και Τυπική απόκλιση) των καταγεγραμμένων μεταβλητών.

Στον Πίνακα 9 παρατίθενται τα χαρακτηριστικά των ασθενών σε σχέση με την εμφάνιση ή μη ONB.

Πίνακας: 9 Χαρακτηριστικά των ασθενών σε σχέση με την εμφάνιση ή μη ONB.

		Χωρίς ONB	ONB	P value
Φύλο	Άρρενες: 73 Θήλυ: 13	Άρρενες: 60 Θήλυ: 12	Άρρενες: 13 Θήλυ: 1	0,329
Ηλικία (Μέση Τιμή)	68	67	72	0,055
Σωματικό Βάρος (Μέση Τιμή)	77	77	79	0,839
Κλάσμα Εξώθησης (Μέση Τιμή)	46	46	45	0,760

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρατίθενται με τα αντίστοιχα ευρήματα στα οποία βασίζονται και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως απαντήσεις στα κάτωθι τέσσερα (1^ο - 4^ο) ερευνητικά ερωτήματα:

1^ο. Επιδρά στη συχνότητα ή άλλως προλαμβάνει την εμφάνιση της ONB η ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος NaCl ή NaHCO₃ ή τίποτε εξ αυτών;

Η ΣΚΕ-ONB εμφανίστηκε σε 14 (16,3%) ασθενείς. Στον Πίνακα 10 απεικονίζεται η συχνότητα της ONB ανάλογα με την ομάδα παρέμβασης.

Πίνακας 10: Ταξινόμηση της εμφάνισης ONB και της ομάδας παρέμβασης.

Διάλυμα	Ασθενείς	ONB	Ποσοστό (%)	P value
NaCl	30	5	16,66	
NaHCO ₃	28	3	10,71	
Κανένα	28	6	21,42	
Σύνολο	86	14	16,27	0,553

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 , δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ή μη ONB στις ομάδες παρέμβασης ($p > 0,05$). Συνεπώς, στη συγκεκριμένη μελέτη δε βρέθηκαν επαρκείς ενδείξεις ότι η χορήγηση NaCl ή NaHCO₃ προλαμβάνει την εμφάνιση της ONB. (Πίνακας: 10)

2^ο. Υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές των βιοδεικτών NGAL και KIM-1 μεταξύ των δύο μετρήσεων ανάλογα με την ομάδα που εμφάνισε ή μη ONB;

Όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 11, αν και καταγράφηκε αύξηση μετεγχειρητικά των τιμών NGAL και KIM-1 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εκδήλωση ή όχι ONB.

Πίνακας 11: Διαφορές τιμών NGAL και KIM-1 προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά μεταξύ των ομάδων με και χωρίς ONB.

		Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	P value
NGAL	Χωρίς ONB	18±24	41±51	0,037
	ONB	28±25	41±42	0,136
KIM-1	Χωρίς ONB	1,85±0,87	2,33±0,78	0,020
	ONB	1,77±0,90	2,24±0,71	0,196

Μεταξύ των υπόλοιπων μεταβλητών, όσον αφορά στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ONB, όλοι οι δείκτες, εκτός του pH ορού, παρουσίασαν τιμές αυξημένες την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε σύγκριση με τις αντίστοιχες προ χειρουργείου. Όσον αφορά στους ασθενείς που εμφάνισαν ONB, μόνο η συγκέντρωση καλίου διέφερε σημαντικά παρουσιάζοντας αυξημένες τιμές σε σύγκριση με τις τιμές προ χειρουργείου.

Επίσης σε όλους τους ασθενείς είτε εμφάνισαν είτε δεν εμφάνισαν ONB παρουσιάστηκε αύξηση των τιμών CRP σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές τιμές.

Στον Πίνακα 3 του Παραρτήματος απεικονίζονται τα αποτελέσματα Wilcoxon test για τη σύγκριση τιμών μεταξύ δεικτών που μετρήθηκαν σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές και αποτελέσματα Friedman test για τη σύγκριση τιμών μεταξύ δεικτών που μετρήθηκαν σε τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές ανάλογα με το εάν οι ασθενείς εμφάνισαν ή μη ONB.

3^ο. Υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές των βιοδεικτών NGAL και KIM-1 μεταξύ των δύο μετρήσεων ανάλογα με την ομάδα παρέμβασης (το χορηγούμενο διάλυμα);

Στους Πίνακες 12 και 13 παρατίθενται οι μεταβολές των τιμών NGAL και KIM-1 αντίστοιχα, ανάλογα με την ομάδα παρέμβασης. Η αλληλεπίδραση των τιμών NGAL με την ομάδα

παρέμβασης δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,193$) ούτε η αλληλεπίδραση των τιμών KIM-1 με την ομάδα παρέμβασης ($p=0,406$).

Πίνακας: 12 Μεταβολή των τιμών NGAL ανάλογα με την ομάδα παρέμβασης.

Διάλυμα	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	P value
Κανένα	24 ± 26	79 ± 99	
NaCl 0,9%	27 ± 30	39 ± 31	
NaHCO ₃	14 ± 14	87 ± 123	
Σύνολο	21 ± 24	67 ± 92	0,193

Πίνακας: 13 Μεταβολή των τιμών KIM-1 ανάλογα με την ομάδα παρέμβασης.

Διάλυμα	Προεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά	P value
Κανένα	1,77 ± 0,96	2,16 ± 0,70	
NaCl 0,9%	1,79 ± 1,02	2,55 ± 0,62	
NaHCO ₃	1,89 ± 0,65	2,12 ± 0,87	
Σύνολο	1,82 ± 0,87	2,30 ± 0,75	0,406

Όσον αφορά στις υπόλοιπες μεταβλητές τόσο οι τιμές καλίου όσο και οι τιμές CRP παρουσίασαν αύξηση και στις τρεις ομάδες.

Στον Πίνακα 4 του Παραρτήματος παρατίθενται τα αποτελέσματα Wilcoxon test για τη σύγκριση τιμών μεταξύ δεικτών που μετρήθηκαν σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές και

αποτελέσματα Friedman test για τη σύγκριση τιμών μεταξύ δεικτών που μετρήθηκαν σε τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές ανά ομάδα παρέμβασης.

4°. Σχετίζεται κάποιος από τους βιοδείκτες (NGAL, KIM-1, ACEF score, ΔSCr) με την εμφάνιση ONB;

Στον Πίνακα 14 παρατίθενται οι τιμές των βιοδεικτών σε σχέση με την εμφάνιση ή μη ONB.

Πίνακας: 14 Παράμετροι βιοδεικτών των ασθενών σε σχέση με την εμφάνιση ή μη ONB.

	Χωρίς ONB	ONB	P value
	Μέση τιμή	Μέση τιμή	
ACEF score	1,56±0,48	1,99±0,7	0,043
ΔSCr	0,86±0,15	0,86±0,10	0,662
NGAL (μετεγχειρητική)	40,58±50,94	41,07±41,89	0,471
KIM-1 (μετεγχειρητική)	2,33±0,78	2,24±0,71	0,942

Με βάση τα ευρήματα της έρευνας η ικανότητα διάκρισης της ONB μέσω των βιοδεικτών NGAL, KIM-1 και ΔSCr δεν επαρκεί ($p > 0,05$). Αντίθετα το ACEF score παρουσίασε ικανοποιητική ικανότητα διάκρισης της ONB ($p < 0,05$).

Στον Πίνακα 5 του Παραρτήματος παρατίθενται τα αποτελέσματα σύγκρισης όλων των χαρακτηριστικών του δείγματος και των βιοδεικτών και ο έλεγχος συσχέτισης μεταξύ εμφάνισης ή μη ONB.

Στον Πίνακα 15 απεικονίζονται τα αναλυτικά αποτελέσματα που προσδιορίζουν τη διαγνωστική αξία των εξεταζόμενων βιοδεικτών και των κύριων συνδυασμών τους ενώ στον Πίνακα 6 του Παραρτήματος παρατίθενται τα αναλυτικά αποτελέσματα που προσδιορίζουν τη διαγνωστική αξία τόσο των εξεταζόμενων βιοδεικτών όσο και του συνόλου των συνδυασμών τους. Όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 15, το ACEF score παρουσίασε AUROC 0,692 (CI 95%, 0,574 - 0,794).

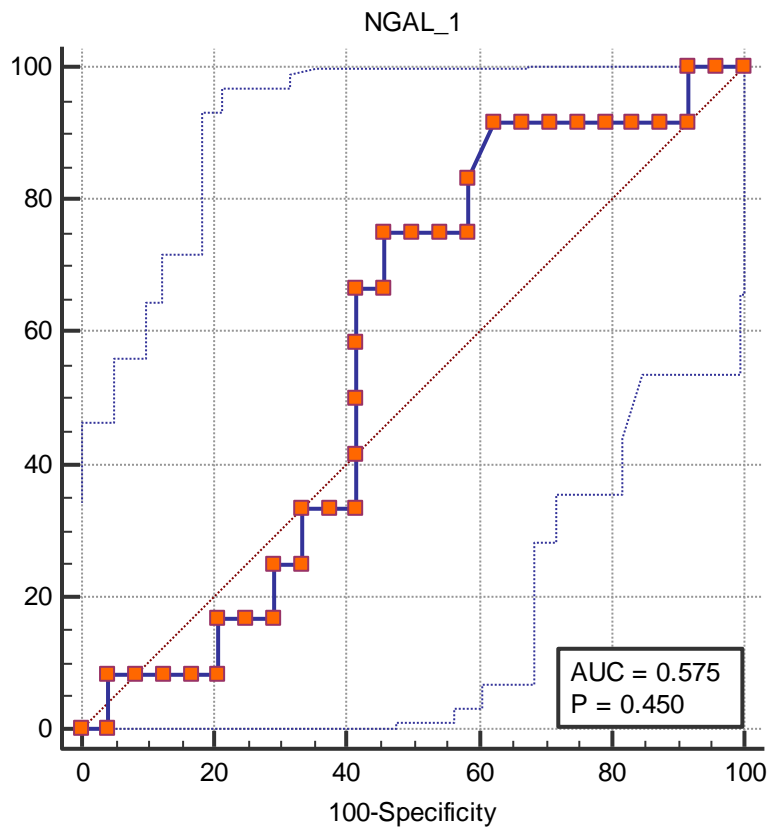
Πίνακας 15: Αποτελέσματα διαγνωστικής αξίας βιοδεικτών.

Βιοδείκτες	AUROC (95% CI)	P value	IAT	Ευ (%)	Ειδ (%)	ΘΠΑ (%)	ΑΠΑ (%)
NGAL_0	0.673 (0.507-0.813)	0.056	>9.3	78.57	65.38	33.9	93.1
KIM_0	0.512 (0.349-0.673)	0.903	≤1.5	50.00	65.38	24.6	85.3
NGAL_0-KIM_0	0.644 (0.477-0.789)	0.110	>0.39774	50.00	80.77	37.0	87.8
NGAL_1	0.575 (0.399-0.737)	0.450	>9.1	91.67	37.50	24.9	95.2
KIM_1	0.507 (0.344-0.668)	0.947	≤1.8	50.00	69.23	26.8	86.0
NGAL_1-KIM_1	0.507 (0.336-0.677)	0.954	≤0.33931	58.33	12.50	13.1	57.1
ΔSCr	0.537 (0.422-0.650)	0.655	>0.8	85.71	34.85	22.9	91.5
ACEF	0.692 (0.574-0.794)	0.046	>1.53	72.73	60.32	29.2	90.7
NGAL_0_ACEF	0.716 (0.539-0.855)	0.016	>0.20921	100.00	45.83	29.4	100.0
KIM_0_ACEF	0.727 (0.551-0.863)	0.030	>0.30149	72.73	70.83	36.0	92.0
NGAL_0_and_KIM_0_and_ACEF	0.727 (0.551-0.863)	0.011	>0.4384	54.55	83.33	42.5	89.0
NGAL_1_ACEF	0.768 (0.582-0.900)	0.006	>0.23754	77.78	72.73	39.1	93.6
KIM_1_ACEF	0.733 (0.557-0.868)	0.006	>0.21129	90.91	58.33	33.0	96.6
NGAL_1_and_KIM_1_and_ACEF	0.788 (0.604-0.913)	0.001	>0.13022	100.00	50.00	31.1	100.0

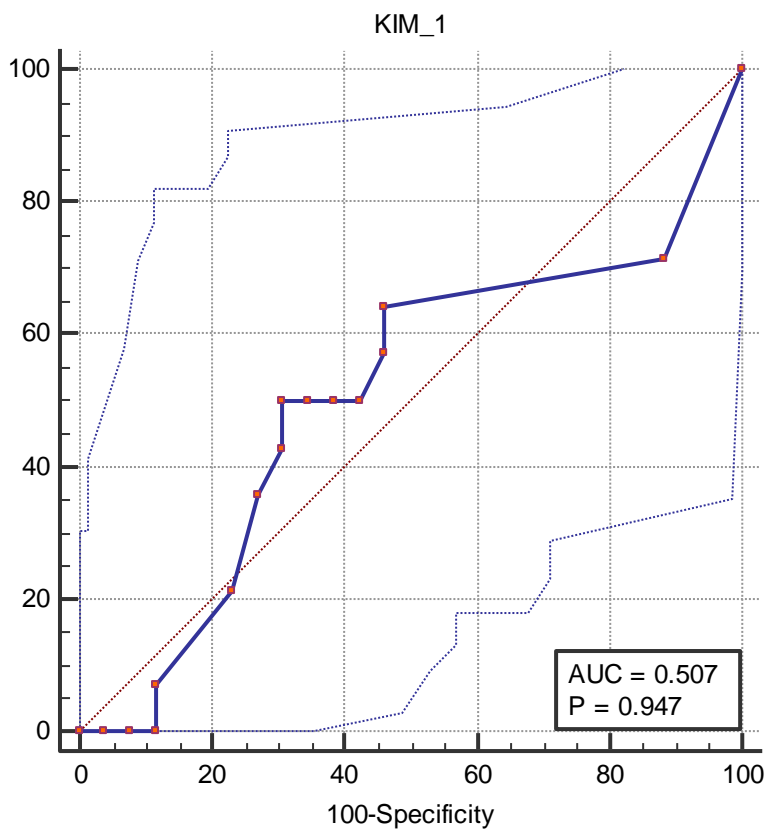
AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristic (Περιοχή κάτωθεν της καμπύλης του λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη) **IAT:** Ιδανική Διαχωριστική Τιμή (Optimal cut off) **Ευ:** Ευαισθησία (Sensitivity) **Ειδ:** Ειδικότητα (Specificity) **ΘΠΑ:** Θετική Προγνωστική Αξία (Positive Predictive Value) **ΑΠΑ:** Αρνητική Προγνωστική Αξία (Negative Predictive Value)

Ακολούθως παρατίθενται κατά σειρά τα γραφήματα 1 έως 4 που απεικονίζουν τις καμπύλες ROC των βασικών βιοδεικτών της μετεγχειρητικής NGAL, μετεγχειρητικής KIM-1, ΔSCr και ACEF score αντίστοιχα.

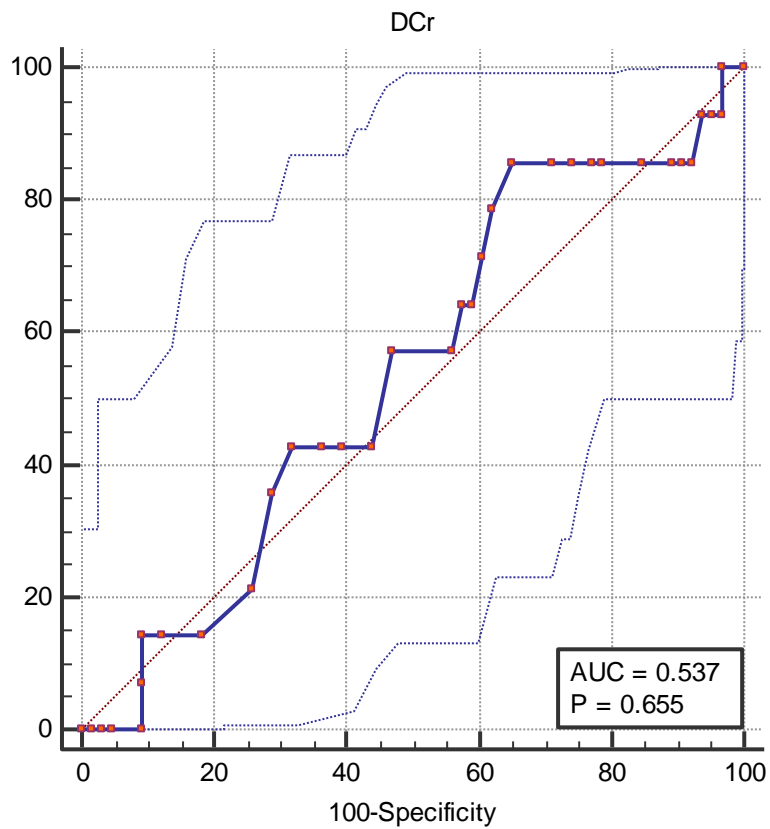
Επίσης τα γραφήματα 1 έως 6 του Παραρτήματος, αντιστοιχούν στις καμπύλες ROC των συνδυασμών των προεγχειρητικών NGAL, KIM-1, NGAL και KIM-1 με ACEF score καθώς και των συνδυασμών των αντίστοιχων μετεγχειρητικών με ACEF score.



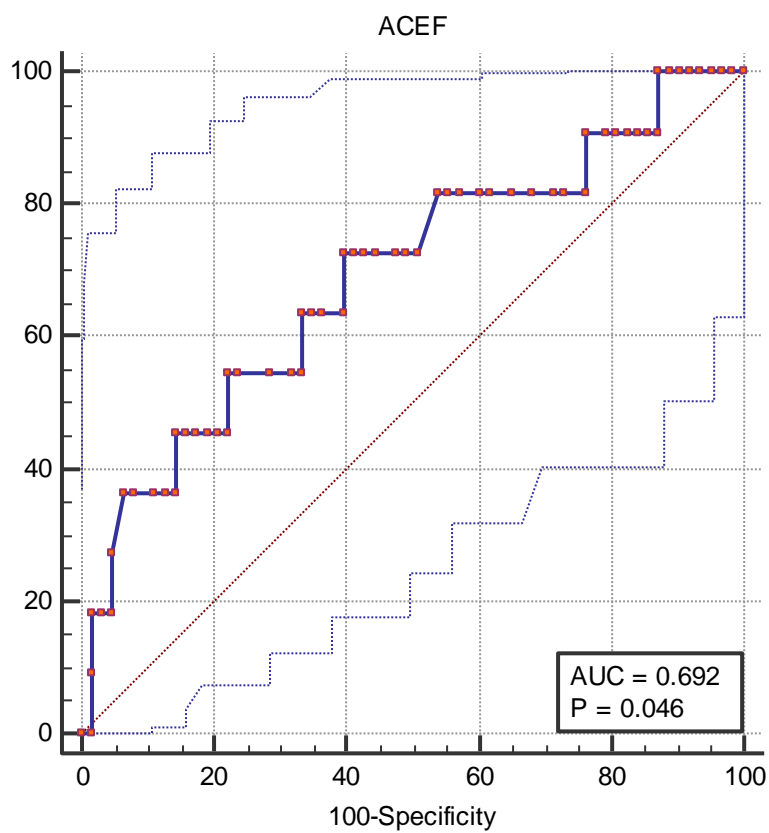
Γράφημα 1: Μετεγχειρητική NGAL – Καμπύλη ROC



Γράφημα 2: Μετεγχειρητική KIM-1 – Καμπύλη ROC



Γράφημα 3: ΔSCr – Καμπύλη ROC



Γράφημα 4: ACEF score – Καμπύλη ROC

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη με δεδομένο την αξιοποίηση στην ευρύτερη βιβλιογραφία του μοντέλου του χειρουργείου καρδιάς για τη μελέτη της μετεγχειρητικής ONB, χρησιμοποίησε ως υλικό τους ασθενείς με προγραμματισμένο χειρουργείο στο ΠΓΝΛ. Αντικείμενο της μελέτης ήταν αφενός η πρόληψη της ΣΚΕ-ONB μετά από προγραμματισμένη ενυδάτωση με NaCl ή με NaHCO₃ και αφετέρου η πρόβλεψη της ΣΚΕ-ONB μέσω βιοδεικτών όπως η κρεατινίνη, το ACEF score και η νεφρική έκκριση των δεικτών NGAL και KIM-1. Οι ανωτέρω βιοδείκτες εξετάστηκαν όσον αφορά στη συμβολή τους στην έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση των περιστατικών που θα εμφανίσουν ONB με απώτερο στόχο με κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις να αποτραπεί τόσο η εκδήλωση όσο και η εξέλιξη της βλάβης.

Οι ανωτέρω παράμετροι έχουν αναδειχθεί περιστασιακά στη βιβλιογραφία ως δείκτες ONB με αντιφατικά αποτελέσματα [397,398,400-402,404-407]. Επιπλέον η χρήση διαλυμάτων ενυδάτωσης με βάση το NaHCO₃ έχει πολύπλευρα μελετηθεί στην πρόληψη της ONB γενικά [161,169-171], και στο επίπεδο της ΣΚΕ-ONB [375-378]. Μάλιστα, οι βιοδείκτες όπως η NGAL και το KIM-1 και το ACEF score βρίσκονται σήμερα στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό συνήθως στη βάση προηγηθείσης διαστρωμάτωσης μέσω του ACEF score [301-302].

Τα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης στην έρευνα (ηλικία, προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, καρδιακή ανεπάρκεια) διαμορφώνουν μια ομάδα με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB. Για την ανάδειξη περιστατικών αμιγούς ONB χωρίς την πρόσμιξη του παράγοντα της προνεφρικής αζωθαιμίας δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς που ελάμβαναν την προεγχειρητική ημέρα AMEA ή ΑΥΑ. Επίσης αποκλείστηκαν ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς λόγω επηρεασμού των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας στα πλαίσια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Στα πλαίσια της συζήτησης και στη συνέχεια θα αναλυθούν και θα αξιολογηθούν με τη σειρά οι διακριτοί άξονες της παρούσας έρευνας με βάση τα ευρήματα καθώς και τη βιβλιογραφία.

4.1 Επίπτωση Οξείας Νεφρικής Βλάβης

Η ΣΚΕ-ONB εμφανίστηκε σε 14 (16,3%) ασθενείς. Το ποσοστό αυτό συμβαδίζει με τα βιβλιογραφικά δεδομένα τόσο παγκόσμια (6,9%-43%) [223,228] όσο και ευρωπαϊκά (18,4%). [227] Τα στάδια της ONB ήταν κατά KDIGO από 1 έως και 3 ενώ δεν παρουσιάστηκε ανάγκη υποστήριξης με εξωνεφρική κάθαρση σε κανένα περιστατικό.

Η επίπτωση δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ενυδάτωσης με NaCl ή NaHCO₃ ή μη ενυδάτωσης. [231,232]

4.2 Ενυδάτωση

Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την πρόληψη της ONB η ενυδάτωση όταν αποσκοπεί στην επίτευξη ευβολαιμίας περιεγχειρητικά είναι επωφελής. [304] Αντίθετα η υπερυδάτωση αυξάνει την επίπτωση της ONB. [305] Επίσης με βάση τη σύσταση της KDIGO πρέπει να προτιμώνται τα ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα [5] κάτι που επαναβεβαιώθηκε από την ομάδα ADQI (2018) με σύσταση για ισορροπημένα κρυσταλλοειδή διαλύματα. [221]

Στο σχεδιασμό της μελέτης ελήφθησαν υπόψη η αναγκαιότητα της ενυδάτωσης για την αποτροπή υποβολαιμίας και επιλέχθηκαν ισότονα διαλύματα με κύριο ερώτημα αν μεταξύ αυτών υπερέχει στην πρόληψη της ONB το διάλυμα NaHCO₃. Ο σχεδιασμός αυτός έγινε και υλοποιήθηκε χρονικά πολύ νωρίτερα από τις ανωτέρω οδηγίες της ομάδας ADQI. Ο ρυθμός έγχυσης (για την πρώτη ώρα 2 ml/Kg ΣΒ ενώ για τις υπόλοιπες 23 ώρες 1 ml/Kg ΣΒ/hr) δεν οδηγεί σε υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και δεν υπερυδατώνει τον ασθενή. Παράλληλα είχε προταθεί και δοκιμασθεί για την πρόληψη της ONB μετά από χορήγηση σκιαγραφικού από το 2004 [417] αλλά και αργότερα από τους Haase et al. (2009) για την πρόληψη της ΣΚΕ-ONB [375].

Στην προαναφερόμενη μελέτη των Haase et al. (2011) [375] οι ασθενείς ελάμβαναν διαφορετική ποσότητα NaHCO₃ ανάλογα με το βάρος τους αλλά διαλυμένη στον ίδιο συνολικό όγκο 1250 ml δεξτρόζης 5% με αποτέλεσμα να ενυδατώνονται όλοι με τον ίδιο όγκο των 1250 ml αλλά διαφορετικής περιεκτικότητας σε NaHCO₃. [375] Στην παρούσα μελέτη διατηρήθηκε συγκριτικά ο ίδιος ρυθμός ενυδάτωσης σε ml/h και ο κάθε ασθενής έλαβε ποσότητα NaHCO₃ αλλά και όγκο διαλύματος δεξτρόζης ανάλογο του ΣΒ. Κάθε ασθενής έλαβε συνολική δόση NaHCO₃ 3,85 mmol/Kg ΣΒ με όριο τα 4 mmol/Kg ΣΒ και ενυδατώθηκε με συνολικό όγκο 25 ml/Kg ΣΒ. Με δεδομένο ότι το ΣΒ των ασθενών κυμάνθηκε από 55-120 Kg, ο ασθενής των 55 Kg έλαβε στο 24ωρο 211,75 mmol NaHCO₃ (3,85 mmol/Kg ΣΒ) και όγκο 1375 ml, ενώ ο ασθενής των 120 Kg έλαβε στον ίδιο χρόνο 462 mmol NaHCO₃ (3,85 mmol/Kg ΣΒ) και όγκο 3000 ml.

Η χρήση διαλυμάτων NaHCO₃ για την πρόληψη της ONB ξεκινά πριν σαράντα χρόνια. [419] Έχουν δοκιμασθεί σε όλες τις περιπτώσεις ONB με κυρίαρχες τη χορήγηση σκιαγραφικών, το χειρουργείο καρδιάς, την αιμοσφαιρινουρία και τη σήψη. Πέραν της ωφέλειας που προκύπτει από την ίδια την ενυδάτωση με αύξηση της σπειραματικής διήθησης και απομάκρυνση

νεφροτοξικών παραγόντων, η ευεργετική επίδραση των διττανθρακικών βασίστηκε στις εξής δράσεις τους [420]:

- 1) Αυξάνουν το ενδοσωληναριακό pH και έτσι μειώνουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών μέσω της αντίδρασης Haber-Weiss που ενεργοποιείται σε όξινο pH.
- 2) Απομακρύνουν την υπεροξυνιτρόδη ρίζα που είναι από τις σημαντικότερες ελεύθερες ρίζες.
- 3) Αυξάνουν το ενδοσωληναριακό pH και έτσι μειώνουν την κυτταρική απόπτωση σε έδαφος παραγωγής ελεύθερων ριζών.
- 4) Μειώνουν τη βλάβη στο εγγύς σωληνάριο που προκύπτει από την ενεργοποίηση μέσω κυτοκινών διαφόρων μεσολαβητών φλεγμονής.
- 5) Μειώνουν τη μετατροπή που λαμβάνει χώρα σε όξινο περιβάλλον της αιμοσφαιρίνης σε μεθαιμοσφαιρίνη που στη συνέχεια καθιζάνει στο άπω σωληνάριο προκαλώντας απόφραξη και σωληναριακή νέκρωση.

Η πρώτη μελέτη από τους Merten et al. (2004) που υποδείκνυε την υπεροχή του διαλύματος NaHCO_3 έναντι NaCl στην πρόληψη ONB [417] ακολουθήθηκε από πληθώρα ερευνών που σύγκριναν τα δύο διαλύματα, κυρίως μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Μεταanalύσεις που ακολούθησαν κατέδειξαν για τα διττανθρακικά, άλλες υπεροχή [421,422] και άλλες όχι [423]. Παρόλα αυτά η Ευρωπαϊκή Εταιρία Εντατικής Θεραπείας αρχικά και η ομάδα KDIGO λίγο αργότερα σύστησαν σε λήψη σκιαγραφικού τη χορήγηση διαλύματος NaHCO_3 . [424,5]

Στο ανωτέρω περιβάλλον και μετά την πρώτη μελέτη σε ασθενείς χειρουργείου καρδιάς με ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη χρήση διαλύματος NaHCO_3 [375] ξεκίνησε η υλοποίηση της παρούσας μελέτης.

Ακολούθως, με εξαίρεση μία μελέτη που ανέδειξε ωφέλεια αλλά μόνο στην ομάδα των ασθενών χαμηλού κινδύνου, [377] άρχισε σταδιακά να αναδύεται πληθώρα μελετών παρουσιάζοντας αρνητικές συνέπειες από την ενυδάτωση με διττανθρακικά. Τα αίτια αποδίδονταν στην προκύπτουσα μεταβολική αλκάλωση και στις επιπτώσεις της που συνοψίζονται στις εξής [425]:

- 1) Έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση της θνησιμότητας.
- 2) Μειώνει τον αερισμό με επακόλουθη κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα.
- 3) Αυξάνει τη συγγένεια του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη μειώνοντας την αποδέσμευση οξυγόνου και αυξάνοντας την ιστική υποξία.
- 4) Μειώνει τη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου προκαλώντας πτώση της αρτηριακής πίεσης.

- 5) Αυξάνει την ενδοκυττάρια αλκαλοποίηση με συνέπεια αύξηση της κυτταρικής απόπτωσης και ενεργοποίηση μεσολαβητών φλεγμονής μέσω κυτοκινών.
- 6) Προκαλεί υποκαλαιμία με συνέπεια αρρυθμίες.

Είναι χαρακτηριστικό ότι η ίδια ομάδα ερευνητών που οργάνωσε την προαναφερόμενη μελέτη με θετική έκβαση για τη χρήση NaHCO_3 [375] ξεκίνησε αργότερα μεγαλύτερη έρευνα που υποχρεώθηκε να διακόψει λόγω αποθαρρυντικών ευρημάτων και αυξημένης ενδονοσοκομειακής θνητότητας. Τα αποτελέσματά της δημοσιεύθηκαν το 2013 και ενώ η παρούσα μελέτη ήταν σε εξέλιξη. [426] Ακολούθησαν μεταξύ άλλων δύο σημαντικές μελέτες που κατέδειξαν με σαφήνεια τη μη συμβολή των διττανθρακικών στην αποτροπή της ΣΚΕ-ONB. [427,428] Τα ίδια ευρήματα επιβεβαίωσε σειρά μεταanalύσεων παρουσιάζοντας επιπλέον ορισμένες από αυτές και επιζήμια αύξηση του χρόνου παραμονής στη ΜΕΘ. [376,378,429,430] Τη σταδιακή εδραίωση της μη ωφέλειας των διττανθρακικών ακολούθησε η εκτίμηση για αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΚΕ-ONB. [431]

Παρά τα ανωτέρω πρέπει να σημειωθεί ότι εκπεφρασμένη με οδηγία σχετική θέση της νεφρολογικής κοινότητας από την ομάδα ADQI υπήρξε μόλις το 2018 [221]. Αντίθετα μέχρι σήμερα η οδηγία της ομάδας KDIGO για ενυδάτωση με διάλυμα NaHCO_3 για την αποτροπή της ONB από σκιαγραφικά είναι σε ισχύ. [5]

Τα ευρήματα της παρούσης μελέτης ταυτίζονται σχεδόν με το σύνολο της βιβλιογραφίας που θεωρεί ότι η ενυδάτωση με διαλύματα NaHCO_3 δε συμβάλει στην αποτροπή εμφάνισης της ΣΚΕ-ONB. Συγκεκριμένα, η επεξεργασία των αποτελεσμάτων μας με διαζονική ταξινόμηση και δοκιμασία χ^2 δεν επιβεβαίωσαν ωφέλεια στην πρόληψη της ONB από την ενυδάτωση είτε με NaCl είτε με NaHCO_3 .

4.3 Μεταβολές Βιοχημικών Μεταβλητών

Σε όλους τους ασθενείς είτε εμφάνισαν είτε όχι ONB, οι μεταβλητές που μετρήθηκαν παρουσίασαν τις αναμενόμενες μεταβολές χωρίς ανάδειξη ευρημάτων που χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης. Η άνοδος της CRP μπορεί να αποδοθεί στη διενέργεια του χειρουργείου ως παράγοντα φλεγμονής όπως και της Φερριτίνης ως πρωτεΐνης οξείας φάσης. Η αύξηση του Καλίου προκύπτει πιθανόν από τους χειρουργικούς χειρισμούς, τις τομές μυών και την αιμόλυση στην εξωσωματική κυκλοφορία. Στην τελευταία μπορεί να αποδοθεί και η αύξηση του Σιδήρου ορού. Στους ασθενείς που εμφάνισαν ONB είναι προφανής η αύξηση των βιοχημικών παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας (Ουρία, Κρεατινίνη) και ιδίως την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα στα πλαίσια έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Οι ανωτέρω αναμενόμενες μεταβολές, που εμφανίστηκαν σε όλες τις μεταβλητές, ήταν ανεξάρτητες από την ομάδα παρέμβασης (τίποτε, NaCl, NaHCO₃).

4.4 Μεταβολές Βιοδεικτών NGAL και KIM-1

Οι βιοδείκτες NGAL και KIM-1 μετρήθηκαν στα ούρα σε δύο χρονικές στιγμές (προεγχειρητικά και πρώτη μετεγχειρητική ημέρα). Ουσιαστικά σημειώθηκε αύξηση των τιμών των βιοδεικτών μετεγχειρητικά αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εκδήλωση ONB. Σε επόμενες παραγράφους αναλύεται διεξοδικότερα η καταγραφείσα προβλεπτική ικανότητα του κάθε βιοδείκτη χωριστά.

Παρά τη μετεγχειρητική αύξηση των τιμών των βιοδεικτών NGAL και KIM-1 δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των τιμών του κάθε βιοδείκτη με την ομάδα παρέμβασης (τίποτε, NaCl, NaHCO₃). Βιβλιογραφικά δεν έχει καταγραφεί αντίστοιχη διερεύνηση της επίπτωσης που έχει ο τύπος του διαλύματος ενυδάτωσης στη συμπεριφορά των συγκεκριμένων βιοδεικτών.

4.5 NGAL

Κατά το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης, η επιλογή ελέγχου της NGAL ως βιοδείκτη ΣΚΕ-ONB βασίστηκε στη βιβλιογραφία που περιλάμβανε αρχικές μελέτες με AUC 0,80, [392,393] επόμενες με αναφερόμενη AUC έως και 0,96 [394] και μεταanalύσεις με AUC 0,775. [202] Παρόλα αυτά δεν είχε τεκμηριωθεί πλήρως η χρησιμότητά της ενώ πολλά ερωτήματα όπως το βιολογικό υλικό (ορός ή ούρα) και ο ενδεδειγμένος χρόνος για τη μέτρηση παρέμεναν υπό διερεύνηση. Στην παρούσα μελέτη τα αντίστοιχα ερωτήματα τέθηκαν τόσο για τις κατάλληλες επιλογές στο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου όσο και ως ερευνητικά ζητούμενα.

Ορού ή ούρων. Παρά το γεγονός ότι ορισμένες μελέτες αρχικά εμφάνισαν υψηλές AUC όπως 0,85 για τη NGAL ορού και 0,96 για τη NGAL ούρων, [394] μετέπειτα μελέτες παρουσίασαν μικρότερου ύψους AUC και μικρότερης διαφοράς μεταξύ ορού και ούρων. Η μετανάλυση των Ho et al όπως απεικονίζεται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 16, ανέδειξε για τη NGAL πλάσματος AUC 0,62-0,83 με σύνθετη AUC 0,71 και για τη NGAL ούρων AUC 0,50-0,91 με σύνθετη AUC 0,72. [436] Όπως διαπιστώνεται, αν και οι περισσότερες μελέτες επέλεξαν την ανάλυση ούρων στηριζόμενες σε πιθανή υπεροχή της NGAL ούρων, η σύνθετη NGAL ούρων όπως προκύπτει από το σύνολο των μελετών δεν καταδεικνύει αξιολογητέ υπεροχή έναντι της NGAL πλάσματος. [432]

Πίνακας 16: Μελέτες NGAL πλάσματος (p-NGAL) και NGAL ούρων (u-NGAL) με τα αντίστοιχα ευρήματα AUC καθώς και τη σύνθετη AUC. [432]

p-NGAL		u-NGAL	
Μελέτη	AUC	Μελέτη	AUC
Haase-Fielitz, 2009	0,73	Wagener, 2008	0,61
Perry, 2010	0,67	Liangos, 2009	0,50
Paarmann, 2013	0,62	Han, 2009	0,70
Parikh, 2013	0,70	Koynor, 2010	0,72
Kidher, 2014	0,83	Heise, 2011	0,73
Gaipov, 2015	0,75	Ejaz, 2012	0,62
		Matsui, 2012	0,77
		Sargentini, 2012	0,70
		Liebetrau, 2013	0,90
		Liu, 2013	0,87
		Munir, 2013	0,91
		Paarmann, 2013	0,60
		Parikh, 2013	0,67
		Meersch, 2014	0,68
		Gaipov, 2015	0,77
		Prowle, 2015	0,73
Σύνθετη p-NGAL	0,71	Σύνθετη u-NGAL	0,72

Παρόλα αυτά άλλες μελέτες στη συνέχεια έδειξαν σαφή υπεροχή της NGAL πλάσματος αλλά και άλλων βιοδεικτών στο πλάσμα έναντι των αντιστοίχων στα ούρα. [191] Η NGAL πλάσματος θα μπορούσε να αντανakλά σωληναριακή επαναρρόφηση, εξωνεφρική παραγωγή ή και μειωμένη σπειραματική διήθηση ενώ η NGAL ούρων επίσης εξωνεφρική παραγωγή ή και διαταραχή σωληναριακής επαναρρόφησης. [191] Η παρούσα μελέτη στηριζόμενη στην εγγύτητα με το σημείο της βλάβης επέλεξε την αξιολόγηση της NGAL αλλά και του KIM-1 στα ούρα.

Προεγχειρητική ή μετεγχειρητική. Πριν την έναρξη της παρούσας μελέτης η προεγχειρητική NGAL είχε μελετηθεί το 2009 χωρίς να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη ΣΚΕ-ONB. [392] Το 2013 οι Doi et al κατέδειξαν αντίθετα αποτελέσματα. [433] Οι δύο αυτές μελέτες είχαν μικρό δείγμα ασθενών και ακολουθήθηκαν το 2017 από πολύ μεγαλύτερη μελέτη που κατέδειξε για την προεγχειρητική NGAL, AUC 0,57 η οποία αυξανόταν με τη συναξιολόγηση ενός συνόλου κλινικών στοιχείων. [434] Στην παρούσα μελέτη με δεδομένη μόνο την έρευνα του 2009 αξιολογήθηκε τόσο η προεγχειρητική όσο και η μετεγχειρητική NGAL.

Επιλογή μετεγχειρητικού χρόνου. Η μελέτη των Wagener et al το 2006 κατέδειξε ότι η NGAL ούρων αυξάνεται αμέσως μετά το χειρουργείο καρδιάς και παραμένει αυξημένη έως 24 ώρες μετά ενώ η τιμή στις 18 ώρες μετεγχειρητικά παρουσιάζει την υψηλότερη ικανότητα πρόβλεψης ΣΚΕ-ONB με AUC 0,80. [393] Στηριζόμενη στα δεδομένα αυτά η παρούσα μελέτη επέλεξε ως μετεγχειρητικό χρόνο μέτρησης της NGAL ούρων το πρωί της επόμενης ημέρας του χειρουργείου (1^η μετεγχειρητική μέρα) όπου ουσιαστικά έχουν συμπληρωθεί περί τις 18 ώρες από το τέλος του χειρουργείου. Αργότερα και άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν τη μετεγχειρητική άνοδο της NGAL ούρων και τη διατήρηση αυτής σε υψηλά επίπεδα για τουλάχιστον 24 ώρες. [435]

Απόλυτη τιμή NGAL ή σε αντιστοιχία με την τιμή κρεατινίνης ούρων. Στα πλαίσια προσαρμογής της απόλυτης τιμής συγκέντρωσης των βιοδεικτών ούρων με τον ρυθμό παραγωγής ούρων, αρκετές μελέτες ιδίως παλαιότερα τόσο για τη NGAL [436] όσο και για την KIM-1 [215] προχωρούσαν σε «διόρθωση» (normalization) της τιμής του βιοδείκτη υπολογίζοντας το λόγο της τιμής βιοδείκτη ούρων προς τιμή κρεατινίνης ούρων. Η απόλυτη τιμή συγκέντρωσης του βιοδείκτη στα ούρα μπορεί να είναι παραπλανητική λόγω μη σταθερού ρυθμού παραγωγής ούρων και η «διορθωμένη» (normalized) τιμή μπορεί επίσης να είναι παραπλανητική λόγω μη σταθερού ρυθμού απέκκρισης της κρεατινίνης. [437] Η «διόρθωση» παρουσιάζεται καταλληλότερη για τη χρόνια παρά για την οξεία νεφρική βλάβη με αποτέλεσμα η απόλυτη τιμή συγκέντρωσης του βιοδείκτη ούρων να προτιμάται σε μελέτες με οξεία νεφρική βλάβη. [438] Η παρούσα μελέτη για την πρόβλεψη για ΣΚΕ-ONB εξέτασε την απόλυτη τιμή συγκέντρωσης NGAL και KIM-1 ούρων.

Κατά την εξέλιξη της παρούσας έρευνας άρχισαν να εμφανίζονται μελέτες που αμφισβητούσαν την προβλεπτική δυνατότητα της NGAL. [400-402] Επίσης εμφανίστηκε πληθώρα μελετών με αντικείμενο τη NGAL ούρων και το χειρουργείο καρδιάς ενηλίκων αλλά με ποικίλους ορισμούς για την ONB. Από αυτές, οι μελέτες με βάση τον ορισμό της KDIGO ήταν των Liebetau et al με 141 ασθενείς και AUC 0,90, Meersch et al με 50 ασθενείς και AUC 0,68, Gairon et al με 60 ασθενείς και AUC 0,77, Fanning et al με 50 ασθενείς και AUC 0,70 και Moriyama et al με 50 ασθενείς και AUC 0,87. [439]

Στην παρούσα μελέτη η διακριτική ευκρίνεια της προεγχειρητικής NGAL διαπιστώθηκε χαμηλή με AUC 0,673 και ευαισθησία και ειδικότητα 78,57% και 65,38% αντίστοιχα. Η μετεγχειρητική τιμή NGAL παρουσίασε AUC 0,575 με ευαισθησία και ειδικότητα 91,67% και 37,5% αντίστοιχα. Παρά τον ικανό αριθμό ασθενών σε σχέση με τις προαναφερθείσες μελέτες, η παρούσα έρευνα δεν επιβεβαίωσε τη δυνατότητα αξιοποίησης της τιμής NGAL ούρων για την πρόβλεψη της ΣΚΕ-ONB.

4.6 KIM-1

Όταν ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης συμπεριέλαβε την KIM-1 για τον έλεγχο ως βιοδείκτη ΣΚΕ-ONB βασίστηκε στα τότε βιβλιογραφικά δεδομένα που παρουσίαζαν AUC 0,83, 0,78 και 0,60 στις δώδεκα, δύο και δεκαοκτώ ώρες μετεγχειρητικά αντίστοιχα. [404-406] Χαρακτηριστικό των μελετών αυτών ήταν το μικρό δείγμα ασθενών που απαιτούσε περαιτέρω έρευνες προς επιβεβαίωση των ευρημάτων. Αργότερα η μετανάλυση των Ho et al όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 17, ανέδειξε για την KIM-1 μέγιστη AUC 0,60-0,88 με σύνθετη AUC 0,72. [432]

Πίνακας 17: Μελέτες KIM-1 ούρων (u-KIM-1) με τα αντίστοιχα ευρήματα μέγιστης AUC καθώς και τη σύνθετη AUC. [432]

u-KIM-1	
Μελέτη	AUC
Liangos, 2009	0,78
Han, 2009	0,65
Koyner, 2010	0,66
Liang, 2010	0,88
Paarmann, 2013	0,60
Parikh, 2013	0,71
Σύνθετη u-KIM-1	0,72

Κατά την εξέλιξη της παρούσας έρευνας εμφανίστηκε το 2013 η μελέτη των Parikh et al με AUC 0,64 δώδεκα ώρες μετεγχειρητικά [407] και το 2017 των Elmedany et al με AUC 0,72 επίσης δώδεκα ώρες μετεγχειρητικά. [408]

Στην παρούσα μελέτη η διακριτική ευκρίνεια της προεγχειρητικής KIM-1 διαπιστώθηκε χαμηλή με AUC 0,512 και ευαισθησία και ειδικότητα 50% και 65,38% αντίστοιχα. Όπως και στην περίπτωση της NGAL η μετεγχειρητική τιμή KIM-1 παρουσίασε ακόμη χαμηλότερη AUC 0,507, με ευαισθησία και ειδικότητα 50% και 69,23% αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά αντιστοιχούν στις δεκαοκτώ ώρες μετεγχειρητικά και θα μπορούσαν να συγκριθούν με εκείνα των Han et al με AUC 0,60 σε παραπλήσιο δείγμα ενενήντα ασθενών. [406] Η παρούσα έρευνα δεν επιβεβαίωσε τη χρησιμότητα της τιμής KIM-1 ούρων για την πρόβλεψη της ΣΚΕ-ONB.

4.7 Συνδυασμός NGAL, KIM-1

Στην πορεία της παρούσας έρευνας και καθώς στη βιβλιογραφία δεν παρουσιαζόταν ισχυροποίηση κανενός μεμονωμένου βιοδείκτη, άρχισε η εμφάνιση μελετών που προέκρινε το συνδυασμό βιοδεικτών με στόχο την επίτευξη ενός ιδανικού μοντέλου συνδυασμού βιοδεικτών που θα παρουσιάζει τη μέγιστη δυνατή ικανότητα πρόβλεψης. [381,440-442] Σήμερα ο συνδυασμός βιοδεικτών φαίνεται να αποτελεί πλέον μονόδρομο. [443]

Στην παρούσα μελέτη ο συνδυασμός προεγχειρητικών NGAL και KIM-1 παρουσίασε χαμηλή AUC 0,644 με ευαισθησία 50% και ειδικότητα 80,77% ενώ ο συνδυασμός μετεγχειρητικών NGAL και KIM-1 ακόμη φτωχότερα αποτελέσματα με AUC 0,507 με ευαισθησία 58,33% και ειδικότητα 12,50%. Ο συνδυασμός NGAL και KIM-1 παρουσίασε τόσο στο επίπεδο των προεγχειρητικών όσο και στο επίπεδο των μετεγχειρητικών τιμών, χειρότερη ικανότητα πρόβλεψης σε σχέση με την αντίστοιχη μεμονωμένη τιμή NGAL πιθανότατα λόγω των χαμηλών αποτελεσμάτων για την KIM-1.

4.8 ΔSCr

Στην προσπάθεια ανεύρεσης του ιδανικού βιοδείκτη ανασύρθηκε και πάλι η κρεατινίνη ορού που παρά την πάροδο δεκαετιών παραμένει διαχρονική αξία στη διάγνωση της ONB. Παρά τα πλεονεκτήματα του χαμηλού κόστους και της άμεσης εφαρμογής, τα μειονεκτήματα της εξάρτησης από ποικίλους παράγοντες όπως η ηλικία, η μυϊκή μάζα και η κατάσταση ενυδάτωσης παραγκώνισαν την αξιοποίησή της στον τομέα της πρόβλεψης-πρόληψης. Σήμερα η κρεατινίνη επανακάμπει και η μεταβολή της τιμής της, άμεσα μετεγχειρητικά σε σχέση με την προεγχειρητική τιμή βάσης (ΔSCr), εμφανίζεται ως πολλά υποσχόμενη. [388-390]

Με δεδομένο ότι η κρεατινίνη ορού παρουσιάζει χρονικά καθυστερημένη αύξηση σε σχέση με το χρόνο της νεφρικής προσβολής, στην περίπτωση της ΣΚΕ-ONB υπερεκτιμάται η προεγχειρητική τιμή αφού αφορά συνήθως ηλικιωμένα άτομα με μειωμένη σπειραματική διήθηση και υποεκτιμάται η μετεγχειρητική τιμή στα πλαίσια της ενυδάτωσης. Θεωρητικά η αξιολόγηση της μεταβολής της τιμής κρεατινίνης ορού (ΔSCr) από μία υπερεκτιμημένη σε μια υποεκτιμημένη προσφέρει έναν εν δυνάμει ισορροπημένο και αξιόπιστο δείκτη.

Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης αλλά και μετά την ολοκλήρωση της παρούσας έρευνας παρουσιάστηκαν οι παρακάτω βασικές μελέτες για την αξιολόγηση της κρεατινίνης ως βιοδείκτη ONB:

- 1) Η έρευνα των Ho et al όπου μελετήθηκε η ΔSCr οριζόμενη (%) ως $100 \times (\text{Μετεγχειρητική SCr} - \text{Προεγχειρητική SCr}) / \text{Προεγχειρητική SCr}$. Ως Προεγχειρητική καθορίστηκε η τιμή δύο εβδομάδες προ χειρουργείου και ως Μετεγχειρητική η τιμή έξι ώρες μετά τη λήξη του χειρουργείου. Διαπιστώθηκε ότι αν η παράμετρος ΔSCr > 10% προστεθεί στο προϋπάρχον πολυπαραγοντικό μοντέλο της μελέτης, αυξάνει την AUC από 0,69 σε 0,72. [388]
- 2) Η έρευνα των Karkouti et al με δείγμα άνω των 5000 ασθενών όπου μελετήθηκε η ΔSCr οριζόμενη ως ο λόγος Μετεγχειρητική SCr / Προεγχειρητική SCr. Ως Προεγχειρητική καθορίστηκε η πιο πρόσφατα διαθέσιμη τιμή προ χειρουργείου και ως Μετεγχειρητική η τιμή εντός των πρώτων τριάντα λεπτών από την ολοκλήρωση του χειρουργείου και άφιξη του ασθενούς στη ΜΕΘ. Διαπιστώθηκε ότι ο συσχετισμός ΔSCr με ΣΚΕ-ONB παρουσίαζε AUC 0,78. Με όριο το 1,30 η ΔSCr > 1,30 παρουσίαζε ευαισθησία 20%, ειδικότητα 99%, ΘΠΑ 69% και ΑΠΑ 93%. [389]
- 3) Η έρευνα των Grynberg et al όπου μελετήθηκε η Μετεγχειρητική SCr που καθορίστηκε ως η τιμή εντός των πρώτων δύο ωρών από την ολοκλήρωση του χειρουργείου και άφιξη του ασθενούς στη ΜΕΘ. Διαπιστώθηκε ότι αν η παράμετρος της μετεγχειρητικής SCr προστεθεί στο προϋπάρχον πολυπαραγοντικό μοντέλο της μελέτης, αυξάνει την AUC από 0,76 σε 0,82. Ως Προεγχειρητική καθορίστηκε η τιμή εντός μηνός προ χειρουργείου. Η ΔSCr ορίστηκε (%) ως $100 \times \text{Μετεγχειρητική SCr} / \text{Προεγχειρητική SCr}$. Διαπιστώθηκε ότι για ΔSCr=15% η πιθανότητα εμφάνισης ΣΚΕ-ONB επταπλασιάζεται. [390]

Η παρούσα μελέτη αποτελεί βιβλιογραφικά τη δεύτερη προσπάθεια ανίχνευσης σχέσης μεταξύ ΔSCr και ΣΚΕ-ONB μετά τους Karkouti et al. Τα αποτελέσματα σε αντίθεση με αυτά των Karkouti et al δεν επιβεβαίωσαν αυτή τη σχέση καθώς η AUC ήταν 0,537 (p:0,655) με ευαισθησία 85,71% και ειδικότητα 34,85%. Μάλιστα η υψηλότερη ΔSCr που καταγράφηκε ήταν 1,19. Φαίνεται ότι θα απαιτηθούν περαιτέρω μελέτες και με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών στην κατεύθυνση της ΔSCr.

4.9 Συνδυασμός ΔSCr, NGAL, KIM-1

Κατά την πορεία εξέλιξης της παρούσας έρευνας η ΔSCr μελετήθηκε σε συνδυασμό με βιοδείκτες και συγκεκριμένα με NGAL από τους McIlroy et al αυξάνοντας δεκαοκτώ ώρες μετεγχειρητικά την προβλεπτική ικανότητα της NGAL για μείζονες επιπλοκές όπως η ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. [444] Οι ίδιοι ερευνητές διαπίστωσαν σε νεότερη έρευνα ότι η προβλεπτική ικανότητα ενός βιοδείκτη για τη θνητότητα και την ανάγκη εξωνεφρικής

κάθαρσης μετά χειρουργείο καρδιάς αυξάνεται αν αυτός συνδυαστεί με NGAL και ΔSCr. [445]

Στην παρούσα μελέτη ο συνδυασμός προεγχειρητικής NGAL με ΔSCr παρουσίασε AUC 0,695 με ευαισθησία 92,86% και ειδικότητα 46,15% ενώ ο συνδυασμός μετεγχειρητικής NGAL με ΔSCr, 0,576 με 100% και 29,17% αντίστοιχα. Ο συνδυασμός προεγχειρητικής KIM-1 με ΔSCr παρουσίασε AUC 0,508 με ευαισθησία 50% και ειδικότητα 69,23% ενώ ο συνδυασμός μετεγχειρητικής KIM-1 με ΔSCr, 0,53 με 57,14% και 61,54% αντίστοιχα. Ο συνδυασμός προεγχειρητικών NGAL και KIM-1 με ΔSCr παρουσίασε AUC 0,648 με ευαισθησία 92,86% και ειδικότητα 42,31% χωρίς ουσιαστική μεταβολή έναντι του συνδυασμού προεγχειρητικών NGAL και KIM-1 χωρίς ΔSCr. Ο συνδυασμός μετεγχειρητικών NGAL και KIM-1 με ΔSCr παρουσίασε AUC 0,559 με ευαισθησία 83,33% και ειδικότητα 37,50% χωρίς βελτίωση της προβλεπτικής ικανότητας σε σχέση με το συνδυασμό NGAL και KIM-1 χωρίς ΔSCr.

Είναι φανερό ότι τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν υποστηρίζουν το συνδυασμό της ΔSCr με NGAL ή KIM-1 ή NGAL και KIM-1 για την πρόβλεψη της ΣΚΕ-ONB ενώ πρέπει να επισημανθεί ότι βιβλιογραφικά δεν διαπιστώνεται αντίστοιχη έρευνα μέχρι σήμερα. Σημειώτέο ότι στις προαναφερθείσες μελέτες η ΔSCr αξιολογήθηκε θετικά όχι για την πρόβλεψη της ίδιας της ΣΚΕ-ONB αλλά μειζόνων επιπλοκών αυτής όπως ο θάνατος και η εξωνεφρική κάθαρση.

4.10 ACEF score

Το ACEF score προτάθηκε το 2009 από τους Ranucci et al ως προγνωστικό εργαλείο θνητότητας για τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Εφαρμόστηκε μόνο σε προγραμματισμένα χειρουργεία παρουσιάζοντας υψηλή διακριτική ακρίβεια με AUC 0,80. Ο σχεδιασμός του βασίστηκε στο στατιστικό νόμο της φειδούς (law of parsimony) σύμφωνα με τον οποίο στο σχηματισμό ενός μοντέλου πρέπει να συμπεριλαμβάνονται οι ελάχιστες δυνατές και εντελώς απαραίτητες μεταβλητές ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος συγγραμμικότητας μεταξύ τους. [418]

Μετά την έναρξη και κατά τη διάρκεια εξέλιξης της παρούσας μελέτης εμφανίστηκαν νέες μελέτες με επίκεντρο το ACEF score. Αξιολογήθηκε σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις με AUC 0,727 [446] και σε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με AUC 0,66. [447] Ακολούθησε η ταυτόχρονη αξιολόγησή του σε προγραμματισμένα και μη χειρουργεία με συγκρίσιμες AUC 0,71 και 0,68 αντίστοιχα. [448] Το 2016 εκτιμήθηκε για πρώτη φορά η διακριτική του ακρίβεια στην πρόβλεψη της ΣΚΕ-

ONB σε ασθενείς με χειρουργείο αντικατάστασης μιτροειδούς βαλβίδας και AUC 0,758. [301] Επίσης σε ασθενείς με χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και AUC 0,781 όπου με όριο ACEF score το 1,2 η ευαισθησία ήταν 82% και η ειδικότητα 67%. [302]

Το 2018 κατά την τελική φάση επεξεργασίας των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης παρουσιάστηκε από την ίδια ομάδα ερευνητών που παρουσίασε τις τελευταίες δύο μελέτες, [301,302] η αξιολόγηση για την πρόβλεψη της ΣΚΕ-ONB της NGAL με χρήση του ACEF score. Οι Lee et al χρησιμοποίησαν το ACEF score για τη διαστρωμάτωση των περιστατικών ώστε να γίνει περιορισμένη χρήση της οικονομικά δαπανηρής NGAL μόνο για τα περιστατικά αυξημένης πιθανότητας για εμφάνιση ΣΚΕ-ONB. Συγκεκριμένα βρέθηκε για τη NGAL AUC 0,732 ενώ στα περιστατικά με ACEF score >1,1 η NGAL παρουσίαζε AUC 0,873. [449]

Στην παρούσα μελέτη η διακριτική ευκρίνεια του ACEF score στην πρόβλεψη της ΣΚΕ-ONB παρουσίασε AUC 0,692 (p:0,046) με ιδανικό όριο 1,53, ευαισθησία 72,73% και ειδικότητα 60,32%. Στην αξιολόγηση του αποτελέσματος αυτού πρέπει να ληφθεί υπόψη ο χαμηλότερος αριθμός ασθενών σε σχέση με τις προηγούμενες μελέτες. Παράλληλα πρέπει να επισημανθεί ότι στην παρούσα μελέτη είναι η πρώτη φορά βιβλιογραφικά που το ACEF score εξετάζεται ως μεμονωμένος δείκτης σε πληθυσμό ασθενών που έχει υποβληθεί σε όλα τα είδη των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.

4.11 Συνδυασμός / Διαστρωμάτωση με ACEF score

Η παρούσα μελέτη αξιοποίησε επιπρόσθετα το ACEF score για συνδυασμό και διαστρωμάτωση των περιστατικών χρησιμοποιώντας για λόγους συγκριτικής έρευνας το προτεινόμενο από τους Lee et al όριο του 1,1. [435]

Στις περιπτώσεις που δεν συμπεριλαμβάνονταν στον εξεταζόμενο συνδυασμό βιοδεικτών το ACEF score, ελέγχθηκε η προβλεπτική ικανότητα του κάθε βιοδείκτη στα περιστατικά με ACEF score >1,1. Οι προεγχειρητικές NGAL και KIM-1 παρουσίασαν AUC 0,666 και 0,645 αντίστοιχα ενώ οι μετεγχειρητικές 0,590 και 0,543 αντίστοιχα. Επίσης ο συνδυασμός προεγχειρητικών NGAL και KIM-1 παρουσίασε AUC 0,686 ενώ ο συνδυασμός μετεγχειρητικών NGAL και KIM-1 AUC 0,587. Η ΔSCr σε συνδυασμό με την προεγχειρητική NGAL και KIM-1 εμφάνισε AUC 0,677 και 0,641 αντίστοιχα ενώ σε συνδυασμό με τη μετεγχειρητική NGAL και KIM-1, 0,593 και 0,575 αντίστοιχα. Ακόμη η ΔSCr με το συνδυασμό των προεγχειρητικών NGAL και KIM-1 εμφάνισε AUC 0,648 ενώ με το συνδυασμό των μετεγχειρητικών NGAL και KIM-1, AUC 0,619. Τα ευρήματα δε μπορούν να υποστηρίξουν τη χρήση των ανωτέρω βιοδεικτών για την πρόβλεψη της ΣΚΕ-ONB στα

περιστατικά με ACEF score >1,1 και δεν επιβεβαιώνουν τα ευρήματα των Lee et al για τη NGAL. Σημειωτέο ότι στην έρευνα των Lee et al η NGAL ούρων μετρήθηκε έξι ώρες μετεγχειρητικά ενώ στην παρούσα μελέτη δεκαοκτώ. [435]

Στις περιπτώσεις που συμπεριλαμβανόταν στον εξεταζόμενο συνδυασμό βιοδεικτών το ACEF score, οι προεγχειρητικές NGAL και KIM-1 παρουσίασαν AUC 0,716 (p:0,016) και 0,727 (p:0,03) αντίστοιχα. Ο συνδυασμός τους δεν προσέφερε ουσιαστική βελτίωση καθώς παρουσίασε AUC 0,727 (p:0,011). Η διαστρωμάτωση με ACEF score >1,1 βελτίωσε τις AUC ιδίως στις περιπτώσεις KIM-1 και NGAL + KIM-1. Οι μετεγχειρητικές NGAL και KIM-1 παρουσίασαν ακόμη καλύτερη εικόνα από τις προεγχειρητικές με AUC 0,768 (p:0,006) και 0,733 (p:0,006) αντίστοιχα. Επίσης ο συνδυασμός μετεγχειρητικών NGAL και KIM-1 παρουσίασε AUC 0,788 (p:0,001). Η διαστρωμάτωση με ACEF score >1,1 βελτίωσε τις AUC ιδίως στις περιπτώσεις KIM-1 και NGAL + KIM-1 αποδίδοντας στη δεύτερη περίπτωση τα ανώτερα αποτελέσματα με AUC 0,794 (p:<0,001).

Είναι φανερό ότι τόσο στις προεγχειρητικές όσο και στις μετεγχειρητικές τιμές των βιοδεικτών NGAL και KIM-1 ο συνδυασμός με ACEF score αυξάνει την προβλεπτική τους ικανότητα προσφέροντας τις υψηλότερες τιμές AUC.

Βιβλιογραφικά δεν υφίσταται αντίστοιχη μελέτη με συνδυασμό προεγχειρητικής τιμής βιοδείκτη με ACEF score. Το κλινικό πλεονέκτημα συνίσταται στην έγκαιρη προεγχειρητική εκτίμηση μέσω του άμεσου και εύκολου προσδιορισμού του ACEF score και στη συνέχεια μέτρηση του βιοδείκτη NGAL ή KIM-1 ούρων μόνο στα διαχωρισθέντα περιστατικά με ACEF score >1,1.

Σε επίπεδο μετεγχειρητικών τιμών ο συνδυασμός NGAL με ACEF score παρουσιάζει υψηλή προβλεπτικότητα με AUC 0,768 (p:0,006) ευαισθησία 77,78% και ειδικότητα 72,73% αποτελώντας εξαιρετικό μοντέλο πρόβλεψης ΣΚΕ-ONB δεκαοκτώ ώρες μετεγχειρητικά. Ειδικότερα με δεδομένη τη σταδιακή υποχώρηση των τιμών για τη NGAL καθίσταται όλο και πιο εφικτή η μέτρησή της και ο ακόλουθος συνδυασμός της με ACEF score.

Βέβαια ο συνδυασμός των μετεγχειρητικών NGAL και KIM-1 με ACEF score ενισχύει περαιτέρω την AUC σε 0,788 (p:0,001) αλλά προϋποθέτει τον υπολογισμό και των δύο βιοδεικτών με άνοδο του κόστους ακόμη και στην περίπτωση που εφαρμοστεί μόνο σε περιστατικά με ACEF score >1,1.

4.12 Πλεονεκτήματα μελέτης

Η παρούσα μελέτη ενέταξε σε ενιαίο ερευνητικό σχεδιασμό ένα σύνολο παραμέτρων με στόχο την εκτίμηση της ωφέλειας στην κατεύθυνση της πρόληψης της ΣΚΕ-ONB συγκρίνοντας τα αποτελέσματά της με σειρά μονοθεματικών μελετών. Ως ισχυρά σημεία της μελέτης αξιολογούνται με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία τα κάτωθι:

1. Αποτελεί την πρώτη προσπάθεια ελέγχου της επίδρασης της ενυδάτωσης με ισότονο διάλυμα NaCl ή NaHCO₃ στους βιοδείκτες NGAL και KIM-1.
2. Αποτελεί τη δεύτερη προσπάθεια προσδιορισμού της σχέσης μεταξύ ΔSCr και ΣΚΕ-ONB μετά τους Karkouti et al. (2017) [389]
3. Αποτελεί την πρώτη προσπάθεια εξέτασης ως δείκτη πρόβλεψης ΣΚΕ-ONB του συνδυασμού ΔSCr με NGAL, με KIM-1 καθώς και με NGAL + KIM-1.
4. Αποτελεί την πρώτη προσπάθεια εξέτασης του ACEF score ως μεμονωμένου δείκτη πρόβλεψης ΣΚΕ-ONB σε πληθυσμό ασθενών που έχει υποβληθεί σε όλα τα είδη των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.
5. Αποτελεί την πρώτη προσπάθεια εξέτασης ως δείκτη πρόβλεψης ΣΚΕ-ONB του συνδυασμού προεγχειρητικής τιμής βιοδείκτη ΣΚΕ-ONB με ACEF score.

4.13 Μειονεκτήματα μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα μόνο κέντρο με περιορισμένο αριθμό ασθενών. Ο ορισμός της ONB έγινε με βάση την αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 0,3 mg/dl το πρώτο διήμερο μετά το χειρουργείο. Η Κρεατινίνη ορού είναι μια μόνο παράμετρος του ορισμού της KDIGO, δηλαδή δεν προσμετρήθηκαν οι άλλες παράμετροι, που προϋπέθεταν την παρακολούθηση της κρεατινίνης ορού για τις πρώτες επτά μετεγχειρητικές ημέρες και του όγκου των αποβαλλομένων ούρων. Επίσης η νεφρική λειτουργία βασίστηκε μόνο στην Κρεατινίνη ορού. Συνεπώς επειδή τα περισσότερα περιστατικά αφορούσαν σε ηλικιωμένα άτομα με μειωμένη μυϊκή μάζα η σπειραματική διήθηση προεγχειρητικά υπερεκτιμήθηκε, ενώ παράλληλα στα πλαίσια ενυδάτωσης υποεκτιμήθηκε μετεγχειρητικά.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη έθεσε υπό το ερευνητικό μικροσκόπιο μια σειρά παραμέτρων που αφορούν τη ΣΚΕ-ONB και δεν έχουν μέχρι σήμερα αποσαφηνισθεί πλήρως τόσο σε επίπεδο πρόβλεψης μέσω βιοδεικτών όσο και σε επίπεδο πρόληψης μέσω διαλυμάτων ενυδάτωσης. Καθώς και στα δύο επίπεδα αναγκαστεί η αποσαφήνιση θέσεων και η δημιουργία οδηγιών η έρευνα αυτή προσπάθησε να αυξήσει τα υπάρχοντα μέχρι σήμερα τεκμηριωμένα στοιχεία.

Αρχικά επιβεβαίωσε ότι η ευρεθείσα επίπτωση 16,3% της ΣΚΕ-ΟΝΒ κινείται εντός τόσο των ευρωπαϊκών όσο και των διεθνών δεδομένων. Όσον αφορά στο διάλυμα ενυδάτωσης ως μέσο πρόληψης της ΣΚΕ-ΟΝΒ δεν επιβεβαιώθηκε ωφέλεια των ισότονων διαλυμάτων NaHCO_3 ή NaCl . Το αποτέλεσμα αυτό είναι συμβατό με την τρέχουσα βιβλιογραφία και τις διαμορφωθείσες οδηγίες της ομάδας ADQI.

Όσον αφορά στην αναζήτηση βιοδείκτη για τη ΣΚΕ-ΟΝΒ, η ΔSCr και το ACEF score που εξετάστηκε και ως μεμονωμένος βιοδείκτης και μάλιστα για πρώτη φορά σε πληθυσμό ασθενών με όλα τα είδη των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων δεν ανέδειξαν ικανοποιητική διακριτική ικανότητα. Επίσης οι βιοδείκτες NGAL, KIM-1 αλλά και ο συνδυασμός NGAL και KIM-1 είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με ΔSCr δεν ανέδειξαν ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Η αξιοποίηση του ACEF score σε συνδυασμό με τους βιοδείκτες NGAL και KIM-1 καθώς και για διαστρωμάτωση των περιστατικών απέδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Τόσο οι προεγχειρητικές όσο και οι μετεγχειρητικές τιμές των βιοδεικτών NGAL και KIM-1 σε συνδυασμό με ACEF score αύξησαν την προβλεπτική τους ικανότητα προσφέροντας τις υψηλότερες AUC τιμές.

Ο συνδυασμός μετεγχειρητικής NGAL με ACEF score αναδείχθηκε δεκαοκτώ ώρες μετεγχειρητικά, εξαιρετικό μοντέλο πρόβλεψης ΣΚΕ-ΟΝΒ με απτή κλινική εφαρμογή και ειδικότερα με δεδομένη την πολύ απλή μέτρηση του ACEF score και την ολοένα και φθινότερη πλέον εμπορική τιμή της NGAL.

Συμπερασματικά η μελέτη κατατείνει στην κλινική αξιοποίηση της μετεγχειρητικής NGAL σε συνδυασμό με ACEF score ιδιαίτερος και λόγω του ολοένα και χαμηλότερου κόστους.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, and the Acute Dialysis Quality Initiative 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 Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R12.
2. Srisawat N, Kellum JA. Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. *Current Opinion in Critical Care* 2011; 17: 548-555.
3. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-514.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
5. 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): 1-138.
6. Eknoyan G. The origins of nephrology - Galen, the founding father of experimental renal physiology. *Am J Nephrol* 1989; 9: 66-82.
7. Eknoyan, G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2002; 22 (2-3): 225-230.
8. Eknoyan G. Emergence of the concept of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15 (3): 308-313.
9. Frank HA, Seligman, AM, Fine J. Treatment of uremia after acute renal failure by peritoneal irrigation. *J Am Med Assoc* 1946; 130: 703-705.
10. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818.
11. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective,

- multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-198.
12. Brady HR, Singer GG. Acute Renal Failure. *Lancet* 1995; 346: 1533-1540.
13. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute Renal Failure. *Lancet* 2005; 365: 417-430.
14. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8): 2178-2187.
15. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1685-1688.
16. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999; 9: 1602-1613.
17. DuBose TD Jr, Warnock DG, Mehta RL, Bonventre JV, Hammerman MR, Molitoris BA, et al. Acute renal failure in the 21st century: recommendations for management and outcomes assessment. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 793-799.
18. American Society of Nephrology. American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1886-1903.
19. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J* 2013; 6: 8-14.
20. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 10-16.
21. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2007; 33: 409-413.
22. Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int* 2007; 71: 971-976.
23. Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010; 29: 300-307.

24. Chen YC, Jenq CC, Tian YC, Chang MY, Lin CY, Chang CC, et al. Rife classification for predicting in-hospital mortality in critically ill sepsis patients. *Shock* 2009; 31: 139-145.
25. Lopes JA, Jorge S, Neves FC, Caneira M, da Costa AG, Ferreira AC et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in severely burned patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 285.
26. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: Physiological principles. *Intensive Care Med* 2004; 30: 33-37.
27. Ostermann M, Chang RWS. Challenges of defining acute kidney injury. *Q J Med* 2011; 104: 237-243.
28. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 531-537.
29. Pickering JW, Endre ZH. GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury. *Lancet* 2009; 373 (9672): 1318-1319.
30. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-3370.
31. Rossaint J, Zarbock A. Acute kidney injury: Definition, diagnosis and epidemiology. *Minerva Urol Nefrol* 2016; 68: 49-57.
32. Srisawat N, Kellum JA. Definition and Classification of Acute Kidney Injury. *US Nephrology* 2010; 5 (2): 45-49.
33. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569-1574.
34. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35 (10): 1692-1702.
35. Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, Endre ZH. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Crit Care* 2013, 17 (3): R112.
36. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: c179–c184.

37. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C: Kidney attack. *JAMA* 2012; 307: 2265-2266.
38. Ronco C, Chawla LS, McCullough PA: Kidney attack versus heart attack: evolution of classification and diagnostic criteria. *Lancet* 2013; 382 (9896): 939-940.
39. Ronco C Chawla LS. Acute kidney injury: Kidney attack must be prevented. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9 (4): 198-199.
40. Goldstein SL, Chawla LS. Renal Angina. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 943-949.
41. Gheissari A. Acute kidney injury and renal angina. *J Renal Inj Prev* 2013; 2 (2): 33-34.
42. Johnson XD, Liu KD. Acute Renal Syndrome/Renal Angina: A New Paradigm for Studies of Acute Kidney Injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 753-755.
43. Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Critical Care* 2015; 19: 93.
44. Palevsky PM. Renal Angina: Right Concept. . .Wrong Name? *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 633-634.
45. Ronco C. Kidney Attack: Overdiagnosis of Acute Kidney Injury or Comprehensive Definition of Acute Kidney Syndromes? *Blood Purif* 2013; 36: 65-68.
46. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, et al. 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.
47. Ronco C. Acute kidney injury: from clinical to molecular diagnosis. *Crit Care* 2016; 20: 201.
48. Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1817-1831.
49. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care* 2012; 16 (3): 313.
50. 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): R25.
51. Katz N, Ronco C. Acute kidney stress-a useful term based on evolution in the understanding of acute kidney injury. *Crit Care* 2016; 20: 23.

52. Srisawat N, Hoste EEA, Kellum JA. Modern Classification of Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2010; 29: 300-307.
53. Zhou J, Liu Y, Tang Y, Liu F, Zhang L, Zeng X, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys- C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 125-132.
54. Kellum JA. Defining and classifying AKI: one set of criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1471-1472.
55. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008; 12: R110.
56. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013; 382: 170-79.
57. Perico N, Remuzzi G. Acute kidney injury: more awareness needed, globally. *Lancet* 2015; 386 (10): 1425-1426.
58. Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: global health alert. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 253-258.
59. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 538-546.
60. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al: Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1292-1298.
61. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 208-212.
62. 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): 1482-1493.
63. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10 (3): R73.

64. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 420-428.
65. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-1843.
66. Bihorac A, Delano MJ, Schold JD, Lopez MC, Nathens AB, Maier RV, et al. Incidence, clinical predictors, genomics, and outcome of acute kidney injury among trauma patients. *Ann Surg* 2010; 252 (1): 158-165.
67. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013: 479730.
68. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG. Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality. *Burns* 2010; 36 (2): 205-211.
69. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913-1917.
70. Zeng X, Mahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 12-20.
71. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML: Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: A Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2552-2558.
72. Mandelbaum T, Scott DJ, Lee J, Mark RG, Malhotra A, Waikar SS, et al. Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Network criteria. *Crit Care Med* 2011; 39 (12): 2659-2664.
73. Fang Y, Ding X, Zhong Y, Zou J, Teng J, Tang Y, et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population. *Blood Purif* 2010; 30: 120-126.
74. Yang L, Xing G, Wang L, Wu Y, Li S, Xu G. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet* 2015; 386: 1465-71.
75. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM: Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143-1150.

76. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135-1142.
77. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, Kimm H, Kovesdy CP, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015; 66 (4): 591-601.
78. Chang JW, Jeng MJ, Yang LY, Chen TJ, Chiang SC, Soong WJ, et al. The epidemiology and prognostic factors of mortality in critically ill children with acute kidney injury in Taiwan. *Kidney Int* 2015; 87 (3): 632-639.
79. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 860-869.
80. Bienholz A, Wilde B, Kribben A. From the nephrologist's point of view: diversity of causes and clinical features of acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2015; 8 (4): 405-414.
81. 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: 505-515.
82. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *New Engl J Med* 2014; 371 (1): 58-66.
83. National Institute for Health and Care Excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management: NICE Clinical Guidance 169. London: NICE 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg169>. [Accessed 18 February 2018]
84. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med* 2010; 38 (1): 1-15.
85. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, Tonelli M, Garcia-Garcia G, Jha V, et al. International society of nephrology's 0 by 25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet* 2015; 385 (9987): 2616-2643.
86. Ftouh S, Lewington A. Prevention, detection and management of acute kidney injury: concise guideline. *Clin Med* 2014; 14 (1): 61-5.

87. Hoste EA, Doom S, De Waele J, Delrue LJ, Defreyne L, Benoit DD, et al. Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: a retrospective cohort analysis. *Intens Care Med* 2011; 37: 1921-1931.
88. Nie S, Tang L, Zhang W, Feng Z, Chen X. Are There Modifiable Risk Factors to Improve AKI? *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5605634.
89. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* 2016; 37 (2): 85-98.
90. Bellomo R, Bagshaw SM, Langenberg C, Ronco C. Pre-renal azotemia: a flawed paradigm in critically ill septic patients? *Contrib Nephrol* 2007; 156: 1-9.
91. Bellomo R, Kellum JA. Acute Kidney Injury. *Lancet* 2012; 380: 756-766.
92. Bonventre JV. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Nephrology Rounds* 2008; 6 (7)
93. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004; 66 (2): 480-485.
94. Kanagasundaram NS. Pathophysiology of ischaemic acute kidney injury. *Ann_Clin Biochem* 2015; 52 (2): 193-205.
95. Kumar S, Molitoris BA. Renal Endothelial Injury and Microvascular Dysfunction in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol* 2015; 35 (1): 96-107.
96. Evenepoel P. Acute toxic renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 37-52.
97. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians. *Crit Care* 2005; 9: 158-69.
98. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney Int Suppl* 2006; 100: S8-10.
99. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Russo D, Michael A. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy through a Knowledge of Its Pathogenesis and Risk Factors. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 823169.
100. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 555- 65.

101. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 80-91.
102. Silver SS, Long J, Zheng Y, Chertow GM. Cost of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Hosp Med* 2017; 2: 70-76.
103. Collister D, Pannu N, Ye F, James M, Hemmelgarn B, Chui B, Manns B, Klarenbach S on behalf of the Alberta Kidney Disease Network. Health Care Costs Associated with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1733-1743.
104. Silver SA, Chertow GM. The Economic Consequences of Acute Kidney Injury *Nephron* 2017; 137: 297-301.
105. Kerr M, Bedford M, Matthews B, O'Donoghue D: The economic impact of acute kidney injury in England. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1362-1368.
106. Rewa, O, Bagshaw SM. Acute kidney injury - epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 193-207.
107. Honeycutt, AA, Segel JE, Zhuo X, Hoerger TJ, Imai K, Williams D. Medical costs of CKD in the medicare population. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1478-1483.
108. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose control in the ICU-how tight is too tight? *N Engl J Med* 2009; 360: 1346-1349.
109. Bagshaw SM, Wald R. Strategies for the optimal timing to start renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury *Kidney Int* 2017; 91 (5): 1022-1032.
110. Macedo E, Mehta RL. When should renal replacement therapy be initiated for acute kidney injury? *Semin Dial* 2011; 24: 132-137.
111. Ostermann M, Wald R, Bagshaw SM. Timing of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol* 2016; 187: 106-20.
112. Bagshaw SM, Wald R. Indications and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy Application *Contrib Nephrol* 2018; 194: 25-37.
113. Karakala N, Tolwani AJ. Timing of Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *J Intensive Care Med* 2018; doi: 10.1177/088506661877425

114. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36: 610-617.
115. Liang KV, Sileanu FE, Clermont G, Murugan R, Pike F, Palevsky PM, et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11 (1): 30-38.
116. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39 (6): 987-997.
117. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, 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): 868-877.
118. Palevsky PM. Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20: 76-84.
119. Farese S, Jakob SM, Kalicki R, Frey FJ, Uehlinger DE. Treatment of acute renal failure in the intensive care unit: lower costs by intermittent dialysis than continuous venovenous hemodiafiltration. *Artif Organs* 2009; 33: 634-640.
120. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, Bellomo R, Kellum JA. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Crit Care* 2010; 14: R46.
121. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
122. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20.
123. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-1638.

124. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1833-1839.
125. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 961-73.
126. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 209-217.
127. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012; 81: 442-448.
128. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 275-279.
129. Van Berendoncks AM, Elseviers MM, Lins RL. Outcome of acute kidney injury with different treatment options: long-term follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1755-1762.
130. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 81: 477-485.
131. Goldstein SL, Chawla L, Ronco C, Kellum JA. Renal recovery. *Critical Care* 2014; 18 (1): 301.
132. Szerlip HM, Chawla LS. Predicting acute kidney injury prognosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25 (3): 226-231.
133. Stewart J, Findlay G, Smith N, Kelly K, Mason M: Adding Insult to Injury: A Review of the Care of Patients Who Died in Hospital with a Primary Diagnosis of Acute Kidney Injury (Acute Renal Failure). A Report by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death, 2009.
134. Colpaert K, Hoste E, Van Hoecke S, Vandijck D, Danneels C, Steurbaut K, et al. Implementation of a realtime electronic alert based on the RIFLE criteria for acute kidney injury in ICU patients. *Acta Clin Belg Suppl* 2007; 2: 322-325.

135. Colpaert K, Hoste EA, Steurbaut K, Benoit D, Van Hoecke S, De Turck F, et al. Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Crit Care Med* 2012; 40: 1164-1170.
136. Thomas M, Sitch A, Dowswell G. The initial development and assessment of an automatic alert warning of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2161-2168.
137. Porter CJ, Juurlink I, Bisset LH, Bavakunji R, Mehta RL, Devonald MAJ. A real-time electronic alert to improve detection of acute kidney injury in a large teaching hospital. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (10): 1888-1893.
138. Sawhney S, Fluck N, Marks A, Prescott G, Simpson W, Tomlinson L, et al. Acute kidney injury-how does automated detection perform? *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (11): 1853-1861.
139. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmouder R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; 28: (5): 436-440.
140. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA et al. Current Use of Biomarkers in Acute Kidney Injury: Report and Summary of Recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Kidney Int* 2014; 85 (3): 513-521.
141. Parikh CR, Moledina DG, Coca SG, Thiessen-Philbrook HR, Garg AX. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. *Kidney Int* 2016; 89 (6): 1372-1379.
142. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009; 28 (3): 165-74.
143. Lisowska-Myjak B. Serum and Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2010; 29: 357-365.
144. Cruz DN, Soni S, Slavin L, Ronco C, Maisel A: Biomarkers of cardiac and kidney dysfunction in cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol* 2010, 165:83-92.
145. Goldstein SL. Acute kidney injury biomarkers: renal angina and the need for a renal troponin I. *BMC Medicine* 2011; 9: 135.
146. Ronco C. AKI Biomarkers www (Who, Where, When): You Cannot Treat What You Do Not Know. *Blood Purif* 2014; 38: I-II.

147. Ding X, Cheng Z, Qian Q. Intravenous Fluids and Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2017; 43:163-172.
148. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 20013; 28 (2): CD000567.
149. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-1911.
150. Morgan TJ. The ideal crystalloid – what is ‘balanced’? *Curr Opin Crit Care* 2013; 19 (4): 299-307.
151. Guidet B, Soni N, Rocca GD, Kozek S, Vallet B, Annane D, et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care* 2010; 14 (5): 325.
152. 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 Medicine* 2017; 43 (6): 730-749.
153. Prowle JR, Chua HR, Bagshaw SM, Bellomo R. Clinical review: volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury - a systematic review. *Crit Care* 2012; 16: 230.
154. Ejaz AA, Mohandas R. Are diuretics harmful in the management of acute kidney injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 155-160.
155. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisramé-Helms J, Darmon M, et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Annals of Intensive Care* 2017; 7: 49.
156. Mao S, Huang S. Statins use and the risk of acute kidney injury: a meta-analysis. *Ren Fail* 2014; 36 (4): 651-657.
157. Zhang J, McCullough PA. Lipoic Acid in the Prevention of Acute Kidney Injury. *Nephron* 2016;134: 133-140.
158. Kim J. Spermidine rescues proximal tubular cells from oxidative stress and necrosis after ischemic acute kidney injury. *Arch Pharm Res* 2017; 40(10): 1197-1208.

159. Tang CY, Lai CC, Huang PH, Yang AH, Chiang SC, Huang PC et al. Magnolol Reduces Renal Ischemia and Reperfusion Injury via Inhibition of Apoptosis. *Am J Chin Med* 2017; 45 (7): 1421-1439.
160. Zamorskii II, Shchudrova TS, Lin'kova NS, Nichik TE, Khavinson VK. Nephroprotective Effect of EDL Peptide at Acute Injury of Kidneys of Different Genesis. *B Exp Biol Med* 2017; 163 (3): 389-393.
161. Mas-Font S, Ros-Martinez J, Perez-Calvo C, Villa-Dvaz P, Aldunate-Calvo S, Moreno-Clari E. Prevention of acute kidney injury in Intensive Care Units. *Med Intensiva* 2017; 41 (2): 116-126.
162. Peer S, Choh NA, Gojwari TA. Incidence of contrast-induced nephropathy a prospective study. *J Renal Inj Prev* 2017; 6 (3): 192-198.
163. Caiazza A, Russo L, Sabbatini M, Russo D. Hemodynamic and Tubular Changes Induced by Contrast Media. *BioMed Res Int* 2014; Article ID 578974.
164. Bucher AM, De Cecco CN, Schoepf UJ, Meinel FG, Krazinski AW, Spearman JV et al. Is Contrast Medium Osmolality a Causal Factor for Contrast-Induced Nephropathy? *BioMed Res Int* 2014; Article ID 931413.
165. Mawad H, Laurin L-P, Naud J-F, Leblond FA, Henley N, Vallée et al. Changes in Urinary and Serum Levels of Novel Biomarkers after Administration of Gadolinium-based Contrast Agents. *Biomarker Insights*. 2016; 11: 91-94.
166. Keaney JJ, Hannon CM, Murray PT. "Contrast-induced acute kidney injury: how much contrast is safe?" *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (6): 1376-1383.
167. Mruk B. Renal Safety of Iodinated Contrast Media Depending on Their Osmolarity - Current Outlooks. *Pol J Radiol* 2016; 81: 157-165.
168. Ludwig U, Keller F. Prophylaxis of Contrast-Induced Nephrotoxicity. *BioMed Res Int* 2014; Article ID 308316.
169. Serafino M, Severino R, Scavone C, Gioioso M, Coppola V, Brigida R, et al. Prevention Strategies of Contrast Medium Induced Nephropathy (CIN): A Review of the Current Literature. *Open J Nephrol* 2016; 6: 98-110.

170. Dong Y, Zhang B, Liang L, Lian Z, Liu J, Liang C, et al. How Strong Is the Evidence for Sodium Bicarbonate to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiography and Percutaneous Coronary Intervention? *Medicine* 2016; 95 (7): 1-14.
171. Zhang B, Liang L, Chen W, Liang C, Zhang S. The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006989. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006989.
172. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett BJ. Canadian Association of Radiologists Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: Update 2012. *Can Assoc Radiol J* 2014; 65: 96-105.
173. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Van Biesen W. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet* 2017; 389: 2139-51.
174. Naeem M, McEntegart GE, Murphy TP, Prince E, Ahn S, Soares G. Fenoldopam for the prevention of contrast-induced nephropathy (CIN)-do we need more trials? A meta-analysis. *Clin Imag* 2015; 39: 759-764.
175. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Edmonds PJ, O'Corragain OA, Srivali N, et al. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail* 2015; 37 (4): 664-671.
176. Vanmassenhove J, Vanholder R, Lameire N. Statins for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25: 508-517.
177. Liu GL, Lei R, Duan SB, Tang MM, Luo M, Xu Q. Atorvastatin alleviates iodinated contrast media-induced cytotoxicity in human proximal renal tubular epithelial cells. *Exp Ther Med* 2017; 14: 3309-3313.
178. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of Radiocontrast-Media-Induced Nephrotoxicity by the Calcium Channel Blocker Nitrendipine: A Prospective Randomised Clinical Trial. *Nephro] Dial Transplant* 1989; 4: 1030-1036.
179. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Does Ascorbic Acid Protect Against Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Angiography A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *JACC* 2013; 62 (23): 2167-75.

180. Cho MH, Kim SN, Park HW, Chung S, Kim KS. Could Vitamin E Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci* 2017; 32 (9): 1468-1473.
181. Ye Z, Lu H, Su Q, Guo W, Dai W, Li H, et al. Clinical effect of trimetazidine on prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96 (9): e6059.
182. Markota D, Markota I, Starčević B, Tomić M, Prskalo Z, Brizić I. Prevention of contrast-induced nephropathy with Na/K citrate. *Eur Heart J* 2013; 34 (30): 2362-2367.
183. Kassis HM, Minsinger KD, McCullough PA, Block CA, Sidhu MS, Brown JR. A Review of the Use of Iloprost, A Synthetic Prostacyclin, in the Prevention of Radiocontrast Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography and Intervention. *Clin. Cardiol* 2015; 38 (8): 492-498.
184. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69 (3): 89-95.
185. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 203-212.
186. Ostermann M, Philips BJ, Forni LG. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Critical Care* 2012; 16: 233.
187. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn* 2008; 2(4): 387-398.
188. Liu X, Guan Y, Xu S, Li Q, Sun Y, Han R, et al. Early Predictors of Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41: 680-700.
189. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1301-1311.
190. McMahon GM, Waikar SS. Biomarkers in Nephrology: Core Curriculum 2013. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(1): 165-178.
191. Schley G, Köberle C, Manuilova E, Rutz S, Forster C, Weyand M et al. Comparison of Plasma and Urine Biomarker Performance in Acute Kidney Injury. *PLoS ONE*. 2015; 10 (12): e0145042. doi: 10.1371/journal.pone.0145042.

192. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017; 31: 331-344.
193. Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of Acute Kidney Injury: Beyond Serum Creatinine. *Semin Nephrol* 2018; 138 (1): 3-11.
194. Uchino S. "Creatinine". *Curr Opin Crit Care* 2010; 16 (6): 562-567.
195. Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: Structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482: 9-24.
196. Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 2010; 15: 419-428.
197. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK: The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002; 10: 1033-1043.
198. Virzi GM, Clementi A, De Cal M, Brocca A, Cruz DN, Ronco C. Genomics and Biological Activity of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Several Clinical Settings. *Blood Purif* 2013; 35: 139-143.
199. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Yin C, Chionh CY, Nalesso F et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 141-150.
200. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543.
201. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-315.
202. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz 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: 1012-1024.
203. 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 (3): 335-351.

204. Lacquantiti A, Buemi F, Lupica R, Giardina C, Murè G, Arena A, et al. Can neutrophil gelatinase-associated lipocalin help predict early contrast material-induced nephropathy? *Radiology* 2013; 267: 86-93.
205. Filiopoulos V, Biblaki D, Vlassopoulos D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker of contrast-induced nephropathy after computed tomography. *Ren Fail* 2014; 36 (6): 979-986.
206. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008; 108 (3): c176-81.
207. Kafkas N, Liakos C, Zoubouloglou F, Dagadaki O, Dragasis S, Makris K. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Marker of Contrast-Induced Nephropathy After Elective Invasive Cardiac Procedures. *Clin Cardiol* 2016; 39 (8): 464-470.
208. Fan H, Zhao Y, Zhu JH, Song FC. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic patients with and without acute kidney injury. *Ren Fail* 2014; 36 (9): 1399-1403.
209. Portal A, McPhail MJW, Bruce M, Coltart I, Slack A, Sherwood R, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Predicts Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16: 1257-1266.
210. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. 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: 246-255.
211. Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1: A Translational Journey. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014; (125): 293-299.
212. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 3265-3268.
213. Bonventre JV, Yang L. Kidney Injury Molecule-1. *Current Opinion in Critical Care* 2010; (16): 556-561.
214. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. 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 (7): 4135-4142.
215. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 237-244.
216. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 9 (1): e84131.
217. Zhang PL, Rothblum LI, Han WK, Blasick TM, Potdar S, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int* 2008; 73: 608-614.
218. van Timmeren MM, Vaidya VS, van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Gans RO. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84: 1625-1630.
219. Tu Y, Wang H, Sun R, Ni Y, Ma L, Xv F, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Ren Fail* 2014; 36: (10): 1559-1563.
220. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, Wang Y, Clement MB, Ramirez V. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 108-114.
221. 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: e008834.
222. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al: Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (9): 1748-1757.
223. Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int* 2015; 87: 46-61.
224. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac

surgery–associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(6): 1370-1376.

225. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Helm RE, et al. Cardiac surgery–associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1939-1943.

226. Bastin A, Ostermann M, Slack A, Diller G, Finney S, Evans T. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care* 2013; 28: 389-396.

227. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients with Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 30 (1): 82-89.

228. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I, et al. Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2016; 6: 116-28.

229. Wen J, Cheng Q, Zhao J, Ma Q, Song T, Liu S et al. Hospital-acquired acute kidney injury in Chinese very elderly persons. *J Nephrol* 2013; 26 (3): 572-579.

230. Coppolino G, Presta P, Saturno L, Fuiano G. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Nephrol* 2013; 26 (01): 32-40.

231. Mitter N, Shah A, Yuh D, Dodd-O J, Thompson RE, Cameron D, et al. Renal injury is associated with operative mortality after cardiac surgery for women and men. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140 (6): 1367-1373.

232. Thakar CV, 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): 162-168.

233. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M, Shaw A, Stafford-Smith M, Patel UD. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 12: 320-330.

234. Popov AF, Schulz EG, Schmitto JD, Coskun KO, Tzvetkov MV, Kazmaier S, et al. Relation between renal dysfunction requiring renal replacement therapy and promoter polymorphism of the erythropoietin gene in cardiac surgery. *Artif Organs* 2010; 34: 961-968.

235. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009; 119 (4): 495-502.
236. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95 (4): 878-884.
237. Rosner MH, Okusa MD: Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32.
238. Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, Kilgo P, Kerendi F, Song HK, et al: Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 631-640.
239. Hudson CC, Welsby IJ, Phillips-Bute B, Mathew JP, Lutz A, Chad Hughes G, et al: Glycosylated hemoglobin levels and outcome in non-diabetic cardiac surgery patients. *Can J Anaesth* 2010; 57: 565-572.
240. Palomba H, deCastro I, Neto ALC, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS score. *Kidney Int* 2007; 72 (5): 624-631.
241. De Santo L, Romano G, Della Corte A, de Simone V, Grimaldi F, Cotrufo M, et al. Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 965-970.
242. Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (1): 153-160.
243. Joung KW, Jo JY, Kim WJ, Choi DK, Chin JH, Lee EH, et al. Association of preoperative uric acid and acute kidney injury following cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28 (6): 1440-1447.
244. Lee EH, Choi JH, Joung KW, Kim JY, Baek SH, Ji SM, et al. Relationship between Serum Uric Acid Concentration and Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Surgery. *J Korean Med Sci* 2015; 30 (10): 1509-1516.
245. Gaipov A, Solak Y, Turkmen K, Toker A, Baysal AN, Cicekler, et al. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery. *Ren Fail* 2015; 37 (1): 96-102.

246. Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, Kolli H, Singh M, Venuto R, et al. Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (5): 1266-1273.
247. Arora P, Kolli H, Nainani N, Nader N, Lohr J. Preventable Risk Factors for Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26 (4): 687-697.
248. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, et al. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1112- 1118.
249. Medalion B, Cohen H, Assali A, Vaknin Assa H, Farkash A, Snir E, et al: The effect of cardiac angiography timing, contrast media dose, and preoperative renal function on acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1539-1544.
250. Hoste EAJ, Vandenberghe W. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017; 31: 299-303.
251. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 413-423.
252. Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM, Poon AH, Jaber BL. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1734-1744.
253. Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, Weide GD, Tarasi M. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 64-69.
254. Poswal P, Mehta Y, Juneja R, Khanna S, Meharwal ZS, Trehan N: Comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow during cardio-pulmonary bypass. *Ann Card Anaesth* 2004; 7: 44-50.
255. Presta P, Onorati F, Fuiano L, Mastroberto P, Santarpino G, Tozzo C, et al: Can pulsatile cardiopulmonary bypass prevent perioperative renal dysfunction during myocardial revascularization in elderly patients? *Nephron Clin Pract* 2009; 111: 229-235.

256. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Study Group: On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 1827-1837.
257. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009; 119: 2444-2453.
258. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, Renzulli A, Sala A. Acute Kidney Injury: A Relevant Complication After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1539-1547.
259. Khan UA, Coca SG, Hong K, Koyner JL, Garg AX, Passik CS, et al. Blood transfusions are associated with urinary biomarkers of kidney injury in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 726-732.
260. Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adýbelli Z, Giuliani A, et al. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 178-199.
261. de Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, Aloiso T, Van Nooten GJ, Ranucci M. O₂ delivery and CO₂ production during cardiopulmonary by pass as determinants of acute kidney injury: Time for a goal-directed perfusion management? *Crit Care* 2011; 15 (4): R192.
262. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care* 2016; 20: 187.
263. Chew STH, Hwang NC. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Narrative Review of the Literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; (7). doi: 10.1053/ j.jvca.2018.08.003.
264. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Peri-operative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203.
265. Wald R, Quinn RR, Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Garg AX et al. Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury. *Am J Med* 2012; 125: 585-593.
266. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1970-1974.

267. Liu Y, Davari-Farid S, Arora P, Porhomayon J, Nader ND. Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28 (3): 557-563.
268. Zou H, Hong Q, Gaosi X. Early versus late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: a meta-analysis. *Crit Care* 2017; 21: 150.
269. Ostermann M, Joannidis M, Pani A, Floris M, De Rosa S, Kellum JA, et al. 17th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Patient selection and timing of continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2016; 42: 224-237.
270. Vidal S, Richebe P, Barandon L, Calderon J, Tafer N, Pouquet O, et al. Evaluation of continuous veno- venous hemofiltration for the treatment of cardiogenic shock in conjunction with acute renal failure after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 572-579.
271. Bianchi F, Sala E, Donadei C, Capelli I, La Manna G. Potential advantages of acute kidney injury management by mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells* 2014; 6 (5): 644-650.
272. Du T, Zhu YJ. The regulation of inflammatory mediators in acute kidney injury via exogenous mesenchymal stem cells. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 261697.
273. Toyohara T, Mae S, Sueta S, Inoue T, Yamagishi Y, Kawamoto T, et al. Cell therapy using human induced pluripotent stem cell-derived renal progenitors ameliorates acute kidney injury in mice. *Stem Cells Transl Med* 2015; 4 (9): 980-992.
274. Tögel FE, Westenfelder C. Kidney protection and regeneration following acute injury: progress through stem cell therapy. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 1012-1022.
275. Swaminathan M, Stafford-Smith M, Chertow GM, Warnock DG, Paragamian V, Brenner RM, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 260-267.
276. Peters E, Masereeuw R, Pickkers P. The potential of alkaline phosphatase as a treatment for sepsis-associated acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2014; 127 (1-4): 144-148.

277. Peters E, Geraci S, Heemskerk S, Wilmer MJ, Bilos A, Kraenzlin B, et al. Alkaline phosphatase protects against renal inflammation through dephosphorylation of lipopolysaccharide and adenosine triphosphate. *Br J Pharmacol* 2015; 172 (20): 4932-4945.
278. Helgadottir S, Sigurdsson MI, Palsson R, Helgason D, Sigurdsson GH, Gudbjartsson T. Renal recovery and long-term survival following acute kidney injury after coronary artery surgery: a nationwide study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60: 1230-1240.
279. Pickering JW, James MT, Palmer SC. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a metaanalysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 283-293.
280. Maganti M, Rao V, Brister S, Ivanov J. Decreasing mortality for coronary artery bypass surgery in octogenarians. *Can J Cardiol* 2009; 25: e32-e35.
281. Engoren M, Habib RH, Arslanian-Engoren C, Kheterpal S, Schwann TA. The effect of acute kidney injury and discharge creatinine level on mortality following cardiac surgery. *Crit Care Med* 2014; 42: 2069-2074.
282. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-348.
283. Kandler K, Jensen ME, Nilsson JC, Møller CH, Steinbrüchel DA. Acute Kidney Injury Is Independently Associated with Higher Mortality After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 128 (6): 1448-1452.
284. Corredor C, Thomson R, Al-Subaie N. Long-Term Consequences of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 130 (1): 69-75.
285. Shi Q, Hong L, Mu X, Zhang C, Chen X. Meta-analysis for outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery. *Medicine* 2016; 95: 49.
286. Borracci RA, Miranda JM, Ingino CA. Transient acute kidney injury after cardiac surgery does not independently affect postoperative outcomes. *J Card Surg* 2018; 33: 727-733.
287. Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 239-46.

288. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Gayton RA, Bridges CR, Szczech LA, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006; 113: 1063-1070.
289. Huen SC, Parikh CR. Predicting Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 337-347.
290. Aronson S, Fontes ML, Miao Y, Mangano DT. Risk index for perioperative renal dysfunction/failure: critical dependence on pulse pressure hypertension. *Circulation* 2007; 115: 733-742.
291. Brown JR, Cochran RP, Leavitt BJ, Dacey LJ, Ross CS, MacKenzie TA et al. Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: I 139-143.
292. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 2000; 57: 2594-2602.
293. Eriksen BO, Hoff KRS, Solberg S. Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 77-81.
294. Candela-Toha A, Elias-Martin E, Abaira V, Tenorio MT, Parise D, de Pablo A, et al. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: external validation of two new clinical scores. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1260-1265.
295. Heise D, Sundermann D, Braeuer A, Quintel M. Validation of a clinical score to determine the risk of acute renal failure after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 710-716.
296. Rao SN, Shenoy M P, Gopalakrishnan M, Kiran B A. Applicability of the Cleveland clinic scoring system for the risk prediction of acute kidney injury after cardiac surgery in a South Asian cohort. *Indian Heart J* 2018; 70: 533-537.
297. 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: 2208-2216.

298. Englberger L, Suri RM, Li Z, Dearani JA, Park SJ, Sundt TM 3rd, et al. Validation of clinical scores predicting severe acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 623-631.
299. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA* 2007; 297: 1801-1809.
300. Knapik P, Rozentryt P, Nadziakiewicz P, Polonski L, Zembala M. Retrospective cross-validation of simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 1101-1106.
301. Chang CH, Lee CC, Chen SW, Fan PC, Chen YC, Chang SW, et al. Predicting Acute Kidney Injury Following Mitral Valve Repair. *Int J Med Sci* 2016; 13 (1): 19-24.
302. Chen SW, Chang CH, Fan PC, Chen YC, Chu PH, Chen TH, et al. Comparison of contemporary preoperative risk models at predicting acute kidney injury after isolated coronary artery bypass grafting: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2016; 6 (6): e010176.
303. Birnie K, Verheyden V, Pagano D, Bhabra M, Tilling K, Sterne JA, et al. Predictive models for kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Crit Care* 2014; 18 (6): 606.
304. Shaw A. Update on acute kidney injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 676-681.
305. Kambhampati G, Ross EA, Alsabbagh MM, Asmar A, Pakkivenkata U, Ejaz NI et al. Perioperative fluid balance and acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 730-738.
306. Marathias KP, Vassili M, Robola A, Alivizatos PA, Palatianos GM, Geroulanos S, et al. Preoperative intravenous hydration confers renoprotection in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery. *Artif Organs* 2006; 30: 615-621.
307. Bayer O, Reinhart K. Acute kidney injury in cardiac surgery patients receiving hydroxyethyl starch solutions. *Crit Care* 2015; 19: 209.
308. Alsabbagh MM, Asmar A, Ejaz NI, Aiyer RK, Kambhampati G, Ejaz AA. Update on clinical trials for the prevention of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Surg* 2013; 206: 86-95.

309. Lee EH, Kim WJ, Kim JY, Chin JH, Choi DK, Sim JY, et al. Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 g/dl. *Anesthesiology* 2016; 124: 1001-1011.
310. Yacoub R, Patel N, Lohr JW, Rajagopalan S, Nader N, Arora P. Acute kidney injury and death associated with renin angiotensin system blockade in cardiothoracic surgery: A meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 1077-1086.
311. Coca SG, Garg AX, Swaminathan M, Garwood S, Hong K, Thiessen-Philbrook H, et al. Consortium T-A. Preoperative angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker use and acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2787-2799.
312. Barodka V, Silvestry S, Zhao N, Jiao X, Whellan DJ, Diehl J, et al. Preoperative renin-angiotensin system inhibitors protect renal function in aging patients undergoing cardiac surgery. *J Surg Res* 2011; 167: e63-e69.
313. Ouzounian M, Buth KJ, Valeeva L, Morton CC, Hassan A, Ali IS. Impact of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor use on clinical outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 559-564.
314. Drenger B, Fontes ML, Miao Y. Patterns of use of perioperative angiotensin converting enzyme inhibitors in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass: Effects on in-hospital morbidity and mortality. *Circulation* 2012; 126: 261-269.
315. Hu Y, Li Z, Chen J, Shen C, Song Y, Zhong Q. The effect of the time interval between coronary angiography and on-pump cardiac surgery on risk of postoperative acute kidney injury: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 178.
316. Zhang Y, Ye N, Chen YP, Cheng H. Relation between the interval from coronary angiography to selective off-pump coronary artery bypass grafting and postoperative acute kidney injury. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1571-1575.
317. Garcia S, Ko B, Adabag S. Contrast-induced nephropathy and risk of acute kidney injury and mortality after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 772-776.
318. McIlroy DR, Epi MC, Argenziano M, Farkas D, Umann T. Acute kidney injury after cardiac surgery: does the time interval from contrast administration to surgery matter? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 804-812.

319. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology* 2004; 101: 1313-1324.
320. Yoo YC, Shim JK, Song Y, Yang SY, Kwak YL. Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int* 2014; 86: 414-422.
321. Cai J, Xu R, Yu X, Fang Y, Ding X. Volatile anesthetics in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 3127-3136.
322. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 489-495.
323. Newland RF, Baker RA, Mazzone AL, Quinn SS, Chew DP, Perfusion Downunder Collaboration. Rewarming temperature during cardiopulmonary bypass and acute kidney injury: a multicenter analysis. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1655-1662.
324. Abramov D, Tamariz M, Serrick CI, Sharp E, Noel D, Harwood S, et al. The influence of cardiopulmonary bypass flow characteristics on the clinical outcome of 1820 coronary bypass patients. *Can J Cardiol* 2003; 19:237-243.
325. Baraki H, Gohrbandt B, Del Bagno B, Haverich A, Boethig D, Kutschka I. Does pulsatile perfusion improve outcome after cardiac surgery? A propensity-matched analysis of 1,959 patients. *Perfusion* 2012; 27: 166-174.
326. Sievert A, Sistino J. A meta-analysis of renal benefits to pulsatile perfusion in cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2012; 44: 10-14.
327. Nam MJ, Lim CH, Kim HJ, Kim YH, Choi H, Son HS, et al. A metaanalysis of renal function after adult cardiac surgery with pulsatile perfusion. *Artif Organs* 2015; 39: 788-794.
328. Farid S, Povey H, Anderson S, Nashef SA, Abu-Omar Y. The effect of pulsatile cardiopulmonary bypass on the need for haemofiltration in patients with renal dysfunction undergoing cardiac surgery. *Perfusion* 2016; 31: 477-481.
329. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 391-400.

330. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med* 2005; 33: 1749-1756.
331. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313 (21): 2133-2141.
332. Zuk A, Bonventre JV. Acute kidney injury: Can remote ischaemic preconditioning prevent AKI? *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 512-513.
333. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, et al. A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1397-1407.
334. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, et al. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 373 (15): 1408-1417.
335. Yang Y, Lang XB, Zhang P, Lv R, Wang YF, Chen JH. Remote ischemic preconditioning for prevention of acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 574-583.
336. Zarbock A, Kellum JA, Van Aken H, Schmidt C, Kullmar M, Rosenberger P, et al. Long-term effects of remote ischemic preconditioning on kidney function in high-risk cardiac surgery patients: followup results from the RenalRIP Trial. *Anesthesiology* 2017; 126: 787-798.
337. 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: 1551-1561.
338. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussieres J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2012; 116: 1072-1082.

339. Han HJ, Lee YJ, Park SH, Lee JH, Taub M. High glucose-induced oxidative stress inhibits Na⁺/glucose cotransporter activity in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 988-996.
340. Baines A, Ho P. Glucose stimulates O₂ consumption, NOS, and Na/H exchange in diabetic rat proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 286-293.
341. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
342. Lecomte P, Van Vlem B, Coddens J, Cammu G, Nollet G, Nobels F, et al. Tight perioperative glucose control is associated with a reduction in renal impairment and renal failure in non-diabetic cardiac surgical patients. *Crit Care* 2008; 12: R154.
343. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-1297.
344. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 543-551.
345. Song JW, Shim JK, Yoo KJ, Oh SY, Kwak YL. Impact of intraoperative hyperglycaemia on renal dysfunction after off-pump coronary artery bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 473-478.
346. Bansal B, Carvalho P, Mehta Y, Yadav J, Sharma P, Mithal A, et al. Prognostic significance of glycemic variability after cardiac surgery. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 613-617.
347. Ji F, Li Z, Young JN, Yeranossian A, Liu H. Post-bypass dexmedetomidine use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *PLoS One* 2013; 8: e77446.
348. Balkanay OO, Goksedef D, Omeroglu SN, Ipek G. The dose-related effects of dexmedetomidine on renal functions and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin values after coronary artery bypass grafting: A randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 20: 209-214.

349. Cho JS, Shim JK, Soh S, Kim MK, Kwak YL. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int* 2016; 89: 693-700.
350. Soliman R, Hussien M. Comparison of the renoprotective effect of dexmedetomidine and dopamine in high-risk renal patients undergoing cardiac surgery: A double-blind randomized study. *Ann Card Anaesth* 2017; 20: 408-415.
351. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology* 2011; 115: 523-530.
352. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, et al. Advance targeted transfusion in anemic cardiac surgical patients for kidney protection: an unblinded randomized pilot clinical trial. *Anesthesiology* 2012; 116: 613-621.
353. Oprea AD, Del Rio JM, Cooter M, Green CL, Karhausen JA, Nailor P, et al. Preand postoperative anemia, acute kidney injury, and mortality after coronary artery bypass grafting surgery: a retrospective observational study. *Can J Anaesth* 2018; 65: 46-59.
354. Kim KB, Kang CH, Chang WI, Lim C, Kim JH, Ham BM, et al. Off-pump coronary artery bypass with complete avoidance of aortic manipulation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: S1377-S1382.
355. Zhao DF, Edelman JJ, Seco M, Bannon PG, Wilson MK, Byrom MJ, et al. Coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the ascending aorta: a network metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 924-936.
356. Lev-Ran O, Loberman D, Matsa M, Pevni D, Nesher N, Mohr R, et al. Reduced strokes in the elderly: the benefits of untouched aorta off-pump coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 102-107.
357. Bolotin G, Shapira Y, Gotler Y, Frolkis IV, Ben-Gal Y, Nesher N, et al. The potential advantage of “no-touch” aortic technique in off-pump complete arterial revascularization. *Int J Cardiol* 2007; 114: 11-15.
358. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. CORONARY Investigators: Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012; 366: 1489-1497.

359. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, O'Corragain OA, Edmonds PJ et al. Comparison of renal outcomes in off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology* 2015; 20 (10): 725-735.
360. Abu-Omar Y, Taghavi FJ, Navaratnarajah M, Ali A, Shahir A, Yu LM, et al. The impact of off-pump coronary artery bypass surgery on postoperative renal function. *Perfusion* 2012; 27: 127-131.
361. Reents W, Hilker M, Borgermann J, Albert M, Plotze K, Zacher M, et al. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 9-15.
362. Schopka S, Diez C, Camboni D, Floerchinger B, Schmid C, Hilker M. Impact of cardiopulmonary bypass on acute kidney injury following coronary artery bypass grafting: a matched pair analysis. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 20. doi: 10.1186/1749-8090-9-20.
363. Di Mauro M, Gagliardi M, Iaco AL, Contini M, Bivona A, Bosco P, et al. Does off-pump coronary surgery reduce postoperative acute renal failure? The importance of preoperative renal function. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1496-1502.
364. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, et al. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass. *N Engl J Med* 2017; 377: 623-632.
365. Takagi H, Ando T, Mitta S. Meta-analysis comparing \geq 10-year mortality of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2017; 120: 1933-1938.
366. Filardo G, Hamman BL, da Graca B, Sass DM, Machala NJ, Ismail S, et al. Efficacy and effectiveness of on- versus off-pump coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of mortality and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 172-179.
367. McCullough PA, Bennett-Guerrero E, Chawla LS, Beaver T, Mehta RL, Molitoris BA, et al. ABT-719 for the prevention of acute kidney injury in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized phase 2b clinical trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003549. DOI: 10.1161/JAHA.116.003549.
368. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18: 4.

369. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, Deppe AC, Slottosch I, Choi YH, et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90 000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013 Apr 5;45(1):17-26.
370. Putzu A, Capelli B, Belletti A, Cassina T, Ferrari E, Gallo M, et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2016; 20: 395 DOI 10.1186/s13054-016-1560-6.
371. Nigwekar SU, Kandula P. N-acetylcysteine in cardiovascular-surgery associated renal failure: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:139-147.
372. Adabag AS, Ishani A, Bloomfield HE, Ngo AK, Wilt TJ: Efficacy of N-acetylcysteine in preventing renal injury after heart surgery: a systematic review of randomized trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 1910-1917.
373. Song JW, Shim JK, Soh S, Jang J, Kwak YL. Double-blinded, randomized controlled trial of N-acetylcysteine for prevention of acute kidney injury in high risk patients undergoing off-pump coronary artery bypass. *Nephrology* 2015; 20: 96-102.
374. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: A pigment nephropathy? *Contrib Nephrol* 2007; 156: 340-53.
375. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G et al. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: A pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37(1): 39-47.
376. Bailey M, McGuinness S, Haase M, Haase-Fielitz A, Parke R, Hodgson CL, et al. Sodium bicarbonate and renal function after cardiac surgery: a prospectively planned individual patient metaanalysis. *Anesthesiology* 2015; 122: 294-306.
377. Wetz AJ, Brauer A, Quintel M, Heise D. Does sodium bicarbonate infusion really have no effect on the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery? A prospective observational trial. *Crit Care* 2015; 19: 183.
378. Kim JH, Kim HJ, Kim JY, Ahn H, Ahn IM, Choe WJ, et al. Meta-analysis of sodium bicarbonate therapy for prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29 (5): 1248-1256.

379. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, et al. CHEETAH Study Group. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2017; 376: 2021-2031.
380. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R, et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 2017; 376: 2032-2042.
381. Arthur JM, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA, Janech MG, et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2014; 85: 431-438.
382. Evans RG, Smith JA, Gardiner BS, Smith DW, Thrift AG, May CN et al. Hypoxia as a biomarker of kidney disease. In: VB, Patel, VR, Preedy (eds). *Diseases of the Kidney. Biomarkers of Disease: Methods, Discoveries and Applications*. Berlin: Springer-Verlag 2016; 83-105.
383. Zhu MZL, Martin A, Cochrane AD, Smith JA, Thrift AG, Harrop GK, et al. Urinary hypoxia: an intraoperative marker of risk of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2018; (14): 1-10.
384. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359 (17): 1811-1821.
385. Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jimenez CA, Andres- Hernando A, et al. Elevated serum uric acid level predicts rapid decline in kidney function. *Am J Nephrol* 2017; 45 (4): 330-337.
386. Ejaz AA, Beaver TM, Shimada M, Sood P, Lingegowda V, Schold JD, et al. Uric acid: a novel risk factor for acute kidney injury in high-risk cardiac surgery patients. *Am J Nephrol* 2009; 30 (5): 425-429.
387. Kaufeld T, Foerster KA, Schilling T, Kielstein JT, Kaufeld J, Shrestha M, et al. Preoperative serum uric acid predicts incident acute kidney injury following cardiac surgery. *BMC Nephrol* 2018; 19: 161.
388. Ho J, Reslerova M, Gali B, Nickerson PW, Rush DN, Sood MM, et al. Serum creatinine measurement immediately after cardiac surgery and prediction of acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(2): 196-201.

389. Karkouti K, Rao V, Chan CT, Wijeyesundera DN, TACS Investigators. Early rise in postoperative creatinine for identification of acute kidney injury after cardiac surgery. *Can J Anesth* 2017; 64: 801-809.
390. Grynberg K, Polkinghorne KR, Ford S, Stenning F, Lew TE, Barrett JA, et al. Early serum creatinine accurately predicts acute kidney injury post cardiac surgery. *BMC Nephrol* 2017; 18: 93 DOI 10.1186/s12882-017-0504-y.
391. Belley-Côté EP, Parikh CR, Shortt CR, Coca SG, Garg AX, Eikelboom JW, et al. Association of cardiac biomarkers with acute kidney injury after cardiac surgery: A multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152 (1): 245-251.
392. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009; 37: 553-560.
393. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105 (3): 485-491.
394. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 261-266.
395. 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: 1101-1106.
396. Jayaraman R, Sunder S, Sathi S, Gupta VK, Sharma N, Kanchi P, et al. Post Cardiac Surgery Acute Kidney Injury: A Woebegone Status Rejuvenated by the Novel Biomarkers. *Nephro Urol Mon* 2014; 6(4): e19598.
397. 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* 2016; 49 (3): 746-755.
398. Shaw AD, Chalfin DB, Kleintjens J. The economic impact and cost effectiveness of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiac surgery. *Clin Ther* 2011; 33: 1713-1725.

399. McIlroy DR, Wagener G, Thomas Lee H. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 211-219.
400. Martensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif* 2014; 37: 304-310.
401. Garcia-Alvarez M, Glassford NJ, Betbese AJ, Ordoñez J, Baños V, Argilaga M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Predictor of Short- or Long-Term Outcomes in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29 (6): 1480-1488.
402. Delcroix G, Gillain N, Moonen M, Radermacher L, Damas F, Minon JM, et al. NGAL Usefulness in the Intensive Care Unit Three Hours after Cardiac Surgery. *ISRN Nephrol.* 2012; 2013: 865164.
403. De Geus HRH, Ronco C, Haase M, Jacob L, Lewington A, Vincent JL. The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: A potential tool to monitor acute tubular damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 1476-1481.
404. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73 (7): 863-869.
405. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Waldet R, al., Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009; 14 (6): 423-431.
406. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary Biomarkers in the Early Detection of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 873-882.
407. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Kadiyala D, Shlipak MG, Koyner JL, et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8 (7): 1079-1088.
408. Elmedany SM, Naga SS, Elsharkawy R, Mahrous RS, Elnaggar AI. Novel urinary biomarkers and the early detection of acute kidney injury after open cardiac surgeries. *Journal of Crit Care* 2017; 40: 171–177.

409. Liu C, Lu X, Mao Z, Kang H, Liu H, Pan L, et al. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]*[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine* 2017; 96 (27): e7484.
410. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis* 2016; 68 (1): 19-28.
411. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbart K et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as Early Biomarkers of Acute Kidney Injury and Renal Recovery following Cardiac Surgery. *Plos One* 2014; 9 (3): e93460.
412. Wetz AJ, Richardt EM, Wand S, Kunze N, Schotola H, Quintel M, et al. Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? *Crit Care* 2015; 19: 3.
413. Pilarczyk K, Edayadiyil- Dudasova M, Wendt D, Demircioglu E, Benedik J, Dohle DS, et al. Urinary [TIMP- 2]*[IGFBP7] for early prediction of acute kidney injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Intensive Care* 2015; 5: 50.
414. Oezkur M, Magyar A, Thomas P, Stork T, Schneider R, Bening C, et al. TIMP-2*IGFBP7 (Nephrocheck®) Measurements at Intensive Care Unit Admission After Cardiac Surgery are Predictive for Acute Kidney Injury Within 48 Hours. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42: 456-467.
415. Wang Y, Zou Z, Jin J, Teng J, Xu J, Shen B, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery. *BMC Nephrology* 2017; 18: 177.
416. Kellum JA, Chawla LS. Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and the dark sides. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 16-22.
417. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-2334.
418. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009; 119 (24): 3053-3061.

419. Eneas JF, Schoenfeld PY, Humphreys MH. The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Intern Med* 1979; 139: 801-805.
420. Burgess WP, Walker PJ. Mechanisms of contrast-induced nephropathy reduction for saline (NaCl) and sodium bicarbonate (NaHCO₃). *Biomed Res Int* 2014; 2014: 510385. doi:10.1155/2014/510385.
421. Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim TH, et al. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis –. *Circ J* 2012; 76 (9): 2255-2265.
422. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA, Uchino S, Kellum JA. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (3): 747-758.
423. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (10): 1584-1592. doi: 10.2215/CJN.03120509.
424. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the Working Group for Nephrology, ESICM. *Intensive Care Med* 2010; 36(3): 392-411.
425. Weisberg LS. Sodium bicarbonate for renal protection after heart surgery: let's wait and see. *Crit Care Med* 2009; 16: 333-334.
426. Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, et al. Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter doubleblinded randomized controlled trial. *PLoS Med* 2013; 10(4): e1001426.
427. McGuinness SP, Parke RL, Bellomo R, Van Haren FM, Bailey M. Sodium bicarbonate infusion to reduce cardiac surgery-associated acute kidney injury: a phase II multicenter doubleblind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2013; 41: 1599-1607.
428. Heringlake M, Heinze H, Schubert M, Nowak Y, Guder J, Kleinebrahm M, et al. A perioperative infusion of sodium bicarbonate does not improve renal function in cardiac surgery patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2012; 16: R156.

429. Tian ML, Hu Y, Yuan J, Zha Y. Efficacy and safety of perioperative sodium bicarbonate therapy for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; 65 (2): 130-136.
430. Tie HT, Luo MZ, Luo MJ, Zhang M, Wu QC, Wan JY. Sodium bicarbonate in the prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18 (5): 517.
431. Schiffl H. Sodium bicarbonate infusion for prevention of acute kidney injury: No evidence for superior benefit, but risk for harm? *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 321-326.
432. Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 993-1005.
433. Doi K, Urata M, Katagiri D, Inamori M, Murata S, Hisagi M, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury superimposed on chronic kidney disease after cardiac surgery: a multicenter prospective study. *Crit Care* 2013; 17: R270.
434. Bulluck H, Maiti R, Chakraborty B, Candilio L, Clayton T, Evans R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin prior to cardiac surgery predicts acute kidney injury and mortality. *Heart*, 2018; 104 (4): 313-317.
435. Bignami E, Frati E, Meroni R, Simonini M, Di Prima AL, Manunta P, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin time course during cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2015; 18 (1): 39-44.
436. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
437. Waikar SS, Sabbiseti VS, Bonventre JV. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2010; 78: 486-94.
438. Tang KWA, Toh QC, Teo BW. Normalisation of urinary biomarkers to creatinine for clinical practice and research-when and why. *Singapore Med J* 2015; 56 (1): 7-10.
439. Vandenberghe W, De Loor J, Hoste EA. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury from functional to damage biomarkers. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017; 30 (1): 66-75.

440. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 577-583.
441. Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, Bagshaw SM, et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail* 2015; 37 (3): 408-416.
442. Yang CH, Chang CH, Chen TH, Fan PC, Chang SW, Chen CC, et al. Combination of urinary biomarkers improves early detection of acute kidney injury in patients with heart failure. *Circ J* 2016; 80: 1017-1023.
443. Bolliger D, Siegemund M. The More, the Merrier?-Urinary Biomarkers for Prediction of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32 (5): 2201-2202.
444. McIlroy DR, Farkas D, Matto M, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin combined with delta serum creatinine provides early risk stratification for adverse outcomes after cardiac surgery: a prospective observational study. *Crit Care Med* 2015; 43 (5): 1043-1052.
445. McIlroy D, Farkas D, Pan K, Pickering JW, Lee HT. Combining novel renal injury markers with delta serum creatinine early after cardiac surgery and risk-stratification for serious adverse outcomes: An exploratory analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32 (2): 190-200.
446. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Goedhart D, Morel MA, et al. Value of Age, Creatinine, and Ejection Fraction (ACEF Score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the 'all-comers' LEADERS Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4 (1): 47-56.
447. Laurent M, Fournet M, Feit B, Oger E, Donal E, Thébault C, et al. Simple bedside clinical evaluation versus established scores in the estimation of operative risk in valve replacement for severe aortic stenosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106 (12): 651-660.
448. Barili, F, Pacini D, Rosato F, Roberto M, Battisti A, Grossi C, et al. In-hospital mortality risk assessment in elective and non-elective cardiac surgery: a comparison between EuroSCORE II and age, creatinine, ejection fraction score. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46 (1): 44-48.

449. Lee CC, Chang CH, Chen SW, Fan PC, Chang SW, Chen YT, et al. Preoperative risk assessment improves biomarker detection for predicting acute kidney injury after cardiac surgery. *PloS one* 2018; 13 (9): e0203447.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1: Επεξηγήσεις συντμήσεων

Urea-0	Τιμές Ουρίας ορού, Κρεατινίνης ορού, Σιδήρου ορού, Φερριτίνης ορού, CRP, Νατρίου ορού, Καλίου ορού, pH αίματος, pH ούρων, Κρεατινίνης ούρων, NGAL ούρων, KIM-1 ούρων αντίστοιχα, την ημέρα προ χειρουργείου
Cr b-0	
Fe-0	
Ferritin-0	
CRP-0	
Na-0	
K-0	
pH b-0	
pH u-0	
Cr u-0	
NGAL_0	
KIM-1_0	
Cr b-6	
ΔCreat	Κρεατινίνη ορού 6 ώρες από έναρξη χειρουργείου / Κρεατινίνη ορού προ χειρουργείου
Urea-1	Τιμές Ουρίας ορού, Κρεατινίνης ορού, Σιδήρου ορού, Φερριτίνης ορού, CRP, Νατρίου ορού, Καλίου ορού, pH αίματος, pH ούρων, Κρεατινίνης ούρων, NGAL ούρων, KIM-1 ούρων αντίστοιχα, την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα
Cr b-1	
Fe-1	
Ferritin-1	
CRP-1	
Na-1	
K-1	
pH b-1	
pH u-1	
Cr u-1	
NGAL_1	
KIM-1_1	
Urea-2	Τιμές Ουρίας ορού, Κρεατινίνης ορού, Σιδήρου ορού, Φερριτίνης ορού, CRP, Κρεατινίνης ούρων αντίστοιχα, την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα
Cr b-2	
Fe-2	
Ferritin-2	
CRP-2	
Cr u-2	

Πίνακας 2: Ποσοτικά χαρακτηριστικά μεταβλητών.

	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση
ACEF	1,62	0,53832
Cr_6h	1,07	0,37373
ΔSCr	0,86	0,11250
Ηλικία	67,56	9,341
BW	77,06	11,304
EF	45,63	12,442
Ουρία_0	52,30	26,74997
Cr ορού_0	1,25	0,37309
Fe_0	74,59	29,99442
Ferritin_0	230,46	195,12886
CRP_0	0,80	0,70329
Νάτριο_0	138,17	5,420
Κάλιο_0	3,69	0,451
pH αίματος_0	7,44	0,049
pH ούρων_0	6,20	0,931
Cr ούρων_0	125,03	74,71
NGAL_0	21,38	24,34
KIM-1_0	1,82	0,869
Ουρία_1	43,88	23,81
Cr ορού_1	1,32	0,521
Fe_1	24,06	23,70
Ferritin_1	574,59	607,30
CRP_1	10,13	3,67
Νάτριο_1	139,26	3,10
Κάλιο_1	4,02	0,356
pH αίματος_1	7,45	0,049
pH ούρων_1	6,54	1,38
Cr ούρων_1	72,85	32,94
NGAL_1	66,96	91,50
KIM-1_1	2,30	0,747
Ουρία_2	48,43	30,24
Cr ορού_2	1,25	,623
Fe_2	24,80	31,876
Ferritin_2	962,04	2907,66
CRP_2	19,05	6,13505
Cr ούρων_2	83,83	41,592

Πίνακας 3: Αποτελέσματα Wilcoxon test για τη σύγκριση τιμών μεταξύ δεικτών που μετρήθηκαν σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές και αποτελέσματα Friedman test για τη σύγκριση τιμών μεταξύ δεικτών που μετρήθηκαν σε τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές ανάλογα με το εάν οι ασθενείς εμφάνισαν ή μη ONB.

Βιοδείκτες	Προεγχειρητικά Μέση τιμή	1^η Μετεγχειρητική Ημέρα Μέση τιμή	3^η Μετεγχειρητική Ημέρα Μέση τιμή	P-value¹
Χωρίς ONB				
Νάτριο	138,08±2,78	139,52±2,56	na	0,007
Κάλιο	3,67±0,39	3,99±0,33	na	0,000
pH b	7,44±0,04	7,45±0,04	na	0,051
pH u	6,18±0,89	6,74±1,35	na	0,004
NGAL	17,95±23,85	40,58±50,94	na	0,037
KIM-1	1,85±0,87	2,33±0,78	na	0,020
Χωρίς ONB				P-value²
Ουρία	47,83±17,31	38,43±14,37	40,22±17,82	<0,001
Κρεατινίνη ορού	1,20±0,24	1,16±0,27	1,08±0,38	<0,001
Κρεατινίνη ούρων	115,40±54,58	75,38±33,47	83,49±42,54	<0,001
Σίδηρος	75,62±30,53	17,12±11,82	21,07±19,33	<0,001
Φεριττίνη	205,84±142,95	417,66±308,16	577,09±551,06	<0,001
CRP	0,65±0,45	9,92±3,34	18,21±5,71	<0,001
ONB				P-value¹
Νάτριο	137,77±3,14	139,07±2,87	na	0,323
Κάλιο	3,64±0,48	4,15±0,46	na	0,011
pH s	7,42±0,03	7,41±0,06	na	0,562
pH u	6,27±1,15	5,58±1,15	na	0,153
NGAL	27,75±24,82	41,07±41,89	na	0,136
KIM-1	1,77±0,90	2,24±0,71	na	0,196
ONB				P-value²
Ουρία	57,08±22,99	61,08±19,53	85,36±45,15	0,027
Κρεατινίνη ορού	1,25±0,16	1,87±0,36	2,03±0,91	0,001
Κρεατινίνη ούρων	127,25±77,34	60,57±28,09	85,58±37,87	0,003
Σίδηρος	69,54±27,76	17,64±10,52	44,82±65,73	0,021
Φεριττίνη	183,42±113,95	738,60±450,33	2662,25±6624,70	0,005
CRP	1,06±0,62	9,82±2,75	22,48±6,85	<0,001

1: Wilcoxon test 2: Friedman test

Πίνακας 4: Αποτελέσματα Wilcoxon test για τη σύγκριση τιμών μεταξύ δεικτών που μετρήθηκαν σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές και αποτελέσματα Friedman test για τη σύγκριση τιμών μεταξύ δεικτών που μετρήθηκαν σε τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές ανά ομάδα παρέμβασης.

Βιοδείκτες	Προεγχειρητικά Μέση τιμή	1^η Μετεγχειρητική Ημέρα Μέση τιμή	3^η Μετεγχειρητική Ημέρα Μέση τιμή	P-value¹
Καμία Παρέμβαση				
Νάτριο	138,08 ± 2,95	139,58±2,98	na	0,285
Κάλιο	3,62 ± 0,53	4,11±0,39	na	0,004
pH_s	7,43 ±0,03	7,44±0,05	na	0,403
pH_ur	6,10 ± 0,89	5,85±1,11	na	0,621
NGAL_0	23,50 ±25,86	79,11±99,17	na	0,093
KIM_0	1,77 ± 0,96	2,16±0,70	na	0,185
Καμία Παρέμβαση				P-value²
Ουρία	53,79 ± 20,43	48,13±19,88	51,92±24,55	0.021
Κρεατινίνη ορού	1,21 ± 0,22	1,31±0,36	1,19±0,46	0.008
Κρεατινίνη ούρων	128,42±68,77	75,26±33,41	69,68±33,80	0.006
Σίδηρος	69,36±36,59	18,75±11,64	27,25±48,08	<0,001
Φερριτίνη	221,11±143,96	448,62±336,34	496,49±287,78	<0,001
CRP	0,94 ± 0,70	10,74±2,60	21,74±5,35	<0,001
NaCl				P-value¹
Νάτριο	137,93 ± 3,15	139,96±2,33	na	0,004
Κάλιο	3,72 ± 0,28	4,11±0,32	na	0
pH s	7,43 ± 0,04	7,43±0,04	na	0,987
pH u	6,13± 0,85	6,06±1,01	na	0,844
NGAL	27,07±30,02	39,37±30,72	na	0,281
KIM-1	1,79±1,02	2,55±0,62	na	0,027
NaCl				P-value²
Ουρία	51,23±17,33	44,27±17,59	50,32±32,03	0,016
Κρεατινίνη ορού	1,29±0,28	1,32±0,37	1,34±0,65	0,039
Κρεατινίνη ούρων	110,17±50,61	72,17±37,37	95,26±33,71	0,042
Σίδηρος	78,43±28,89	14,14±8,84	26,00±25,63	<0,001
Φερριτίνη	163,20±94,11	523,14±342,46	711,79±646,35	<0,001
CRP	0,68±0,30	9,21±2,41	20,21±6,25	<0,001
NaHCO₃				P-value¹
Νάτριο	138,08±2,38	138,82±2,44	na	0,361
Κάλιο	3,65±0,38	3,85±0,30	na	0,029
pH s	7,44±0,03	7,47±0,05	na	0,01
pH u	6,37±1,05	7,70±1,23	na	0,001

NGAL	13,61±13,63	86,98±122,88	na	0,075
KIM-1	1,89±0,65	2,12±0,87	na	0,421
NaHCO₃				P-value²
Ουρία	45,48±16,60	36,12±12,77	37,88±15,38	<0,001
Κρεατινίνη αίματος	1,15±0,17	1,20±0,44	1,07±0,32	0,003
Κρεατινίνη ούρων	119,00±49,20	66,43±26,84	77,87±51,43	0,006
Σίδηρος	74,40±23,84	14,90±11,42	22,90±28,89	<0,001
Φερριτίνη	242,21±168,39	449,05±396,86	507,79±363,95	<0,001
CRP	0,66±0,52	10,47±3,44	15,03±4,89	<0,001

1: Wilcoxon test 2: Friedman test

Πίνακας 5: Αποτελέσματα σύγκρισης χαρακτηριστικών του δείγματος και των βιοδεικτών και έλεγχος συσχέτισης μεταξύ εμφάνισης ή μη ONB.

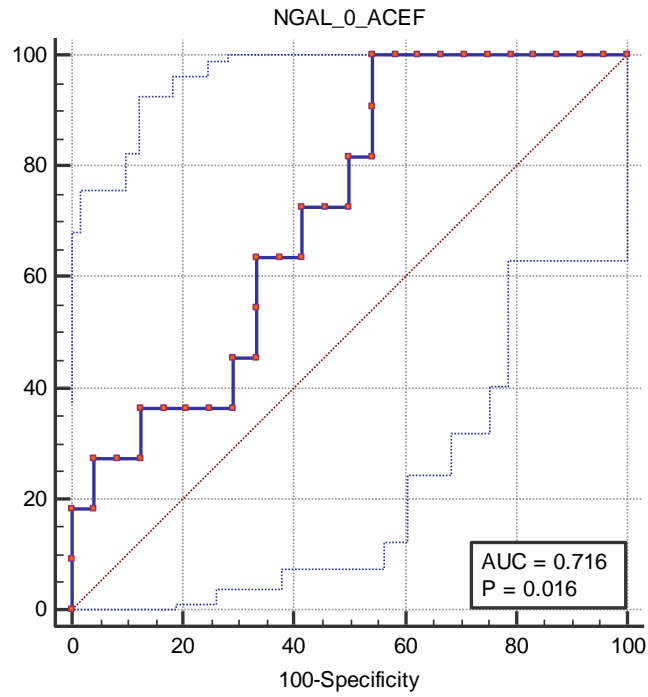
Ασθενείς				
	Περιγραφική Στατιστική	Χωρίς ONB	ONB	
	Μέση τιμή+Τυπική απόκλιση	Μέση τιμή	Μέση τιμή	P-value Asymp. Sig. (2-tailed)
Ηλικία	67,56+9,34	66,78	72,00	0,055
BW	77,06+11,30	76,72	78,83	0,839
EF	45,63+12,44	45,68	45,38	0,760
ACEF	1,62+0,54	1,56	1,99	0,043
Cr b-6	1,07+0,37	1,01	1,33	0,091
ΔSCr	0,86+0,11	0,86	0,86	0,662
Urea_0	49,35+18,52	47,83	57,08	0,175
Cr b-0	1,21+0,23	1,20	1,25	0,248
Fe_0	74,59+29,99	75,62	69,54	0,532
Ferritin_0	202,05+138,00	205,84	183,42	0,524
CRP-0	0,72+0,50	0,65	1,06	0,015
Natrio_0	138,03+2,82	138,08	137,77	0,818
Kalio_0	3,66+0,40	3,67	3,64	0,744
pH_s_0	7,44+0,04	7,44	7,42	0,080
pH_ur_0	6,20+0,93	6,18	6,27	0,952
Cr_u_0	117,32+58,40	115,40	127,25	0,639
NGAL_0	21,38+24,34	17,95	27,75	0,074
KIM_0	1,82+0,87	1,85	1,77	0,898
Urea_1	42,06+17,32	38,43	61,08	0,000

Cr b-1	1,27+0,38	1,16	1,87	0,000
Fe-1	17,22+11,51	17,12	17,64	0,709
Ferritin-1	470,27+352,00	417,66	738,60	0,029
CRP-1	9,90+3,22	9,92	9,82	0,679
Na1	139,44+2,60	139,52	139,07	0,624
K1	4,02+0,36	3,99	4,15	0,214
pHs1	7,45+0,05	7,45	7,41	0,039
pHu1	6,54+1,38	6,74	5,58	0,003
Cr u-1	72,85+32,94	75,38	60,57	0,109
NGAL_1	40,74+47,51	40,58	41,07	0,471
KIM-1_1	2,30+0,75	2,33	2,24	0,942
Urea-2	48,43+30,24	40,22	85,36	0,000
Cr b-2	1,25+0,62	1,08	2,03	0,000
Fe-2	24,80+31,88	21,07	44,82	0,853
Ferritin-2	962,04+2907,66	577,09	2662,25	0,037
CRP-2	19,05+6,14	18,21	22,48	0,041
Cr u-2	83,83+41,59	83,49	85,58	0,702

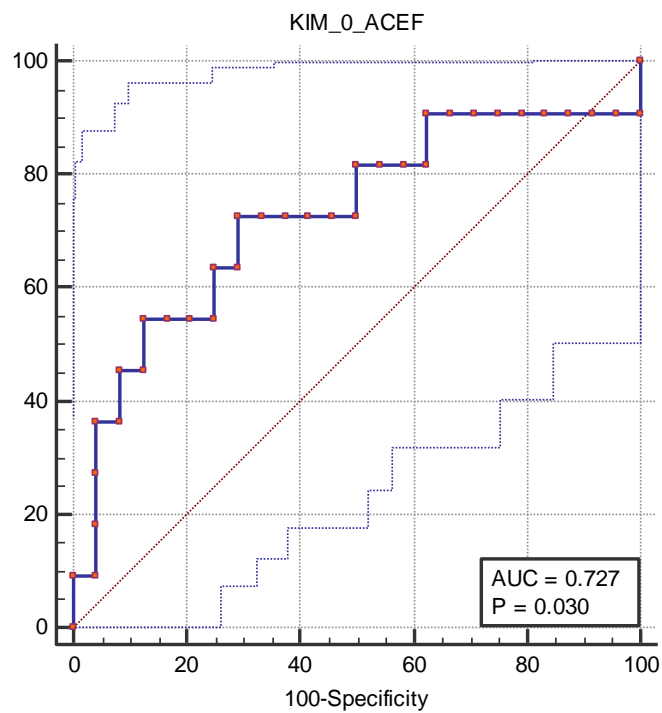
Πίνακας 6: Συνολικά αποτελέσματα διαγνωστικής αξίας βιοδεικτών.

Βιοδείκτης	AUROC (95% CI)	P value	ΙΑΤ	Ευ (%)	Ειδ (%)	ΘΠΑ (%)	ΑΠΑ (%)
NGAL_0	0.673 (0.507-0.813)	0.056	>9.3	78.57	65.38	33.9	93.1
NGAL_0 ACEF≥1.1	0.666 (0.478-0.822)	0.126	>9.3	90.00	68.18	38.9	96.8
NGAL_1	0.575 (0.399-0.737)	0.450	>9.1	91.67	37.50	24.9	95.2
NGAL_1 ACEF≥1.1	0.590 (0.396-0.765)	0.395	>9.1	100.00	33.33	25.3	100.0
KIM_0	0.512 (0.349-0.673)	0.903	≤1.5	50.00	65.38	24.6	85.3
KIM_0 ACEF≥1.1	0.645 (0.457-0.806)	0.198	≤1.5	70.00	72.73	36.7	91.5
KIM_1	0.507 (0.344-0.668)	0.947	≤1.8	50.00	69.23	26.8	86.0
KIM_1 ACEF≥1.1	0.543 (0.359-0.720)	0.740	≤1.7	50.00	77.27	33.2	87.3
ACEF	0.692 (0.574-0.794)	0.046	>1.53	72.73	60.32	29.2	90.7
ACEF ACEF≥1.1	0.706 (0.579-0.814)	0.035	>1.77	60.00	74.07	34.3	89.1
ΔSCr	0.537 (0.422-0.650)	0.655	>0.8	85.71	34.85	22.9	91.5
ΔSCr ACEF≥1.1	0.548 (0.414-0.677)	0.623	>0.8	90.00	34.00	23.5	93.8
NGAL_0-KIM_0	0.644 (0.477-0.789)	0.110	>0.39774	50.00	80.77	37.0	87.8
NGAL_0-KIM_0 ACEF≥1.1	0.686 (0.499-0.838)	0.048	>0.33622	80.00	63.64	33.2	93.4
NGAL_1-KIM_1	0.507 (0.336-0.677)	0.954	≤0.33931	58.33	12.50	13.1	57.1
NGAL_1-KIM_1 ACEF≥1.1	0.587 (0.394-0.763)	0.544	>0.33931	44.44	95.24	67.8	88.4
ΔSCr_NGAL_0	0.695 (0.530-0.830)	0.019	>0.28725	92.86	46.15	28.0	96.6
ΔSCr_NGAL_0 ACEF≥1.1	0.677 (0.489-0.831)	0.066	>0.30394	80.00	63.64	33.2	93.4
ΔSCr_NGAL_1	0.576 (0.401-0.739)	0.457	>0.28017	100.00	29.17	24.1	100.0
ΔSCr_NGAL_1 ACEF≥1.1	0.593 (0.399-0.767)	0.440	>0.28017	100.00	28.57	24.0	100.0
ΔSCr_KIM_0	0.508 (0.346-0.670)	0.936	>0.35756	50.00	69.23	26.8	86.0
ΔSCr_KIM_0 ACEF≥1.1	0.641 (0.453-0.802)	0.210	>0.35173	70.00	72.73	36.7	91.5
ΔSCr_KIM_1	0.530 (0.366-0.690)	0.753	>0.34495	57.14	61.54	25.1	86.4
ΔSCr_KIM_1 ACEF≥1.1	0.575 (0.388-0.747)	0.529	>0.34495	60.00	68.18	29.8	88.3
NGAL_0_ACEF	0.716 (0.539-0.855)	0.016	>0.20921	100.00	45.83	29.4	100.0
NGAL_0_ACEF ACEF≥1.1	0.695 (0.508-0.845)	0.048	>0.20921	100.00	40.91	27.6	100.0
NGAL_1_ACEF	0.768 (0.582-0.900)	0.006	>0.23754	77.78	72.73	39.1	93.6
NGAL_1_ACEF ACEF≥1.1	0.757 (0.566-0.894)	0.011	>0.23754	77.78	71.43	38.0	93.4
KIM_0_ACEF	0.727 (0.551-0.863)	0.030	>0.30149	72.73	70.83	36.0	92.0
KIM_0_ACEF ACEF≥1.1	0.782 (0.601-0.908)	0.002	>0.30149	80.00	68.18	36.2	93.8
KIM_1_ACEF	0.733 (0.557-0.868)	0.006	>0.21129	90.91	58.33	33.0	96.6
KIM_1_ACEF ACEF≥1.1	0.757 (0.573-0.890)	0.003	>0.21129	100.00	59.09	35.5	100.0
NGAL_0_and_KIM_0_and_ΔSCr	0.648 (0.481-0.792)	0.097	>0.26681	92.86	42.31	26.6	96.3
NGAL_0_and_KIM_0_and_ΔSCr ACEF≥1.1	0.648 (0.480-0.824)	0.079	>0.26681	100.00	45.45	29.2	100.0
NGAL_1_and_KIM_1_and_ΔSCr	0.559 (0.384-0.724)	0.557	>0.30673	83.33	37.50	23.1	90.9
NGAL_1_and_KIM_1_and_ΔSCr ACEF≥1.1	0.619 (0.425-0.789)	0.317	>0.3529	55.56	71.43	30.5	87.7
NGAL_0_and_KIM_0_and_ACEF	0.727 (0.551-0.863)	0.011	>0.4384	54.55	83.33	42.5	89.0
NGAL_0_and_KIM_0_and_ACEF ACEF≥1.1	0.736 (0.551-0.876)	0.012	>0.4384	60.00	81.82	42.7	90.1
NGAL_1_and_KIM_1_and_ACEF	0.788 (0.604-0.913)	0.001	>0.13022	100.00	50.00	31.1	100.0
NGAL_1_and_KIM_1_and_ACEF ACEF≥1.1	0.794 (0.607-0.919)	<0.001	>0.13022	100.00	52.38	32.1	100.0

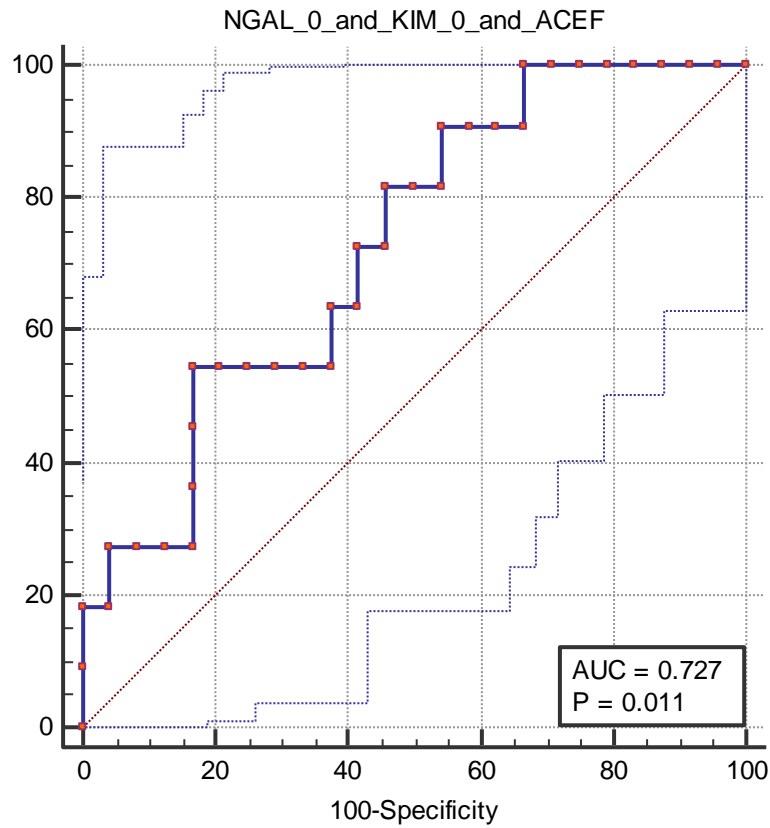
AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristic (Περιοχή κάτωθεν της καμπύλης του λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη) **ΙΑΤ:** Ιδανική Διαχωριστική Τιμή (Optimal cut off) **Ευ:** Ευαισθησία (Sensitivity) **Ειδ:** Ειδικότητα (Specificity) **ΘΠΑ:** Θετική Προγνωστική Αξία (Positive Predictive Value) **ΑΠΑ:** Αρνητική Προγνωστική Αξία (Negative Predictive Value)



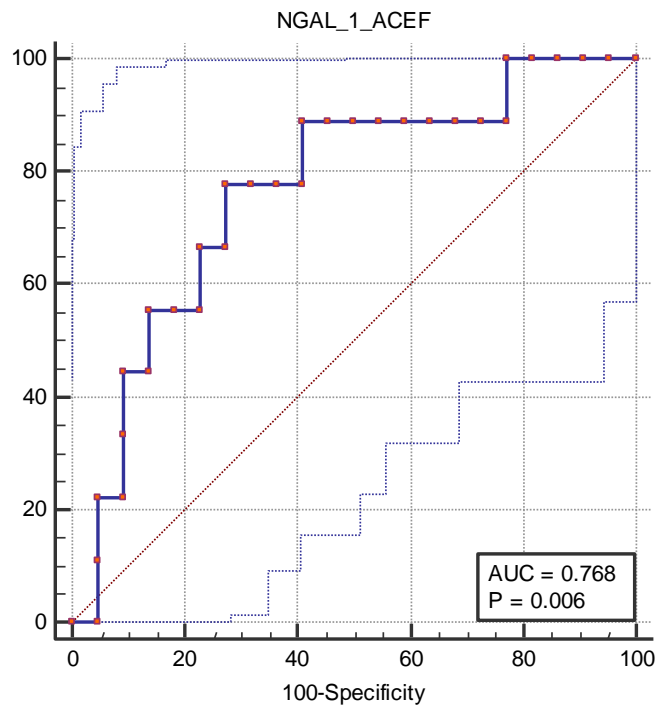
Γράφημα 1: Προεγχειρητική NGAL με ACEF score – Καμπύλη ROC



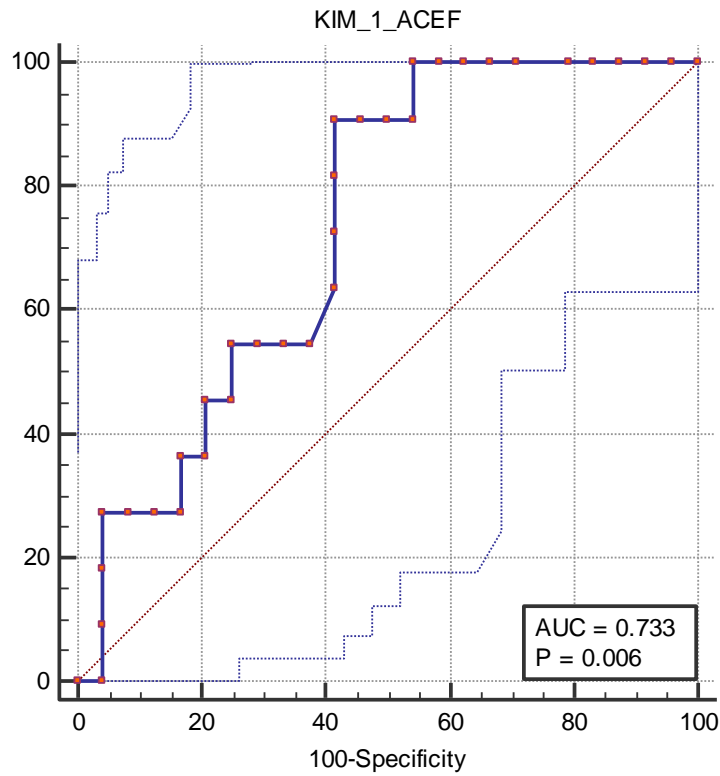
Γράφημα 2: Προεγχειρητική KIM-1 με ACEF score – Καμπύλη ROC



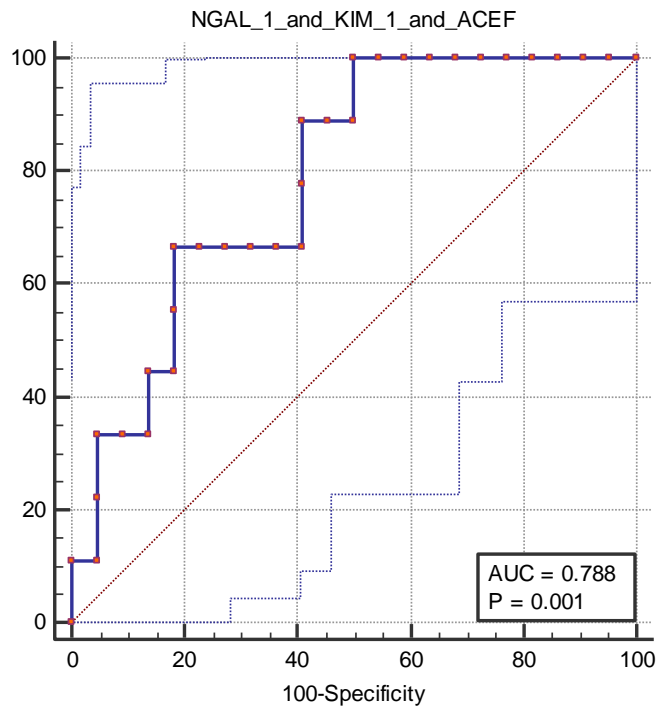
Γράφημα 3: Προεγχειρητικές NGAL και KIM-1 με ACEF score – Καμπύλη ROC



Γράφημα 4: Μετεγχειρητική NGAL με ACEF score – Καμπύλη ROC



Γράφημα 5: Μετεγχειρητική KIM-1 με ACEF score – Καμπύλη ROC



Γράφημα 6: Μετεγχειρητικές NGAL και KIM-1 με ACEF score – Καμπύλη ROC