

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**Διευθύντρια: Αν. Καθηγήτρια ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΠΑΠΑΙΩΑΝΝΟΥ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Διαμαντίνας Μαρούλη**

Αναισθησιολόγου - Εντατικολόγου

Επιμελήτριας Β' ΕΣΥ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

**ΠΡΩΙΜΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**  
**ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

Ηράκλειο 2019



*Στους γονείς μου*

*και στην οικογενειά μου για την συμπαράστασή τους.*

## ***Ευχαριστίες***

*Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την αγαπητή καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κα. Ασκητοπούλου η οποία στάθηκε άοκνος αρωγός και συμπαραστάτης καθ' όλη την προσπάθειά μου.*

*Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον καθηγητή Εντατικής Θεραπείας κο Γεωργόπουλο και τον καθηγητή Νεφρολογίας κο Δαφνή καθώς και τα μέλη της επταμελούς επιτροπής για τις πολύτιμες συμβουλές τους.*

*Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη διεκπεραίωση της παρούσας διατριβής και ιδιαιτέρως το Διευθυντή ΕΣΥ Νεφρολογίας κο. Στυλιανού και τη Βιολόγο Εργαστηρίου Κλινικής Ανοσολογίας Κολυβάκη Σταυρούλα για την συμβολή τους στην αποπεράτωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.*



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΣΤΑΣΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ.....	8
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	10
ΣΚΟΠΟΣ & ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	12
<i>Σκοπός</i> .....	12
<i>Μέθοδος</i> .....	12
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	14
<i>Περίληψη</i> .....	14
<i>Abstract</i> .....	16
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	18
<i>Περιεγχειρητική Οξεία Νεφρική Βλάβη</i> .....	18
Ορισμός και Διάγνωση.....	18
Επίπτωση και Επιδημιολογία ONB .....	20
Παθοφυσιολογία ONB .....	21
1. Αιμοδυναμικό σύνδρομο ONB .....	23
2. Φλεγμονώδες (DAMP-induced) σύνδρομο ONB.....	23
3. Νεφροτοξική ONB.....	24
4. Αποφρακτική ONB.....	24
Προδιαθεσικοί Παράγοντες ONB .....	24
1. Προεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου.....	24
2. Διεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου.....	25
Στρατηγικές Πρόληψης ONB .....	26
1. Έλεγχος αιμοδυναμικής κατάστασης .....	27
2. Χορήγηση υγρών .....	28
3. Φαρμακευτικές παρεμβάσεις .....	28
4. Remote Ischemic Preconditioning (RIPC).....	30
5. Δέσμη μέτρων της KDIGO (KDIGO Bundle) .....	31
Οι Βιοδείκτες στη Διάγνωση της ONB .....	32
1. Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin .....	33
2. Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2) x Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7).....	34
3. Ο αναδυόμενος ρόλος των βιοδεικτών ONB .....	35
4. Βιοδείκτες οξείας νεφρικής βλάβης .....	35
5. Προγνωστικοί Βιοδείκτες της έκβασης της ONB.....	43
6. Περιορισμοί των βιοδεικτών.....	46
7. Κλινική εφαρμογή των βιοδεικτών ONB - Από το κλινικό σύνδρομο στη μοριακή διάγνωση	46
8. Υιοθέτηση των Βιοδεικτών ONB στην κλινική πράξη .....	47
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	48
<i>ΜΕΛΕΤΗ 1: Η Προγνωστική Αξία των Βιοδεικτών Οξείας Νεφρικής Βλάβης μετά από Μείζονες Χειρουργικές Επεμβάσεις</i> .....	48

Μέθοδος 1 <sup>ης</sup> Μελέτης.....	48
Στατιστική Ανάλυση.....	49
Αποτελέσματα 1 <sup>ης</sup> Μελέτης.....	49
ΣΥΖΗΤΗΣΗ 1 <sup>ης</sup> ΜΕΛΕΤΗΣ.....	54
ΜΕΛΕΤΗ 2: Ο ρόλος των Ηλεκτρολυτών Ούρων, των Κλασματικών τους Απεκκρίσεων και της Διαφοράς των Ισχυρών Ιόντων Ούρων ως Πρώιμοι Δείκτες ONB.....	58
Μέθοδος 2 <sup>ης</sup> Μελέτης.....	59
Μελετώμενες εκβάσεις.....	60
Στατιστική ανάλυση.....	60
Αποτελέσματα 2 <sup>ης</sup> Μελέτης.....	60
ΣΥΖΗΤΗΣΗ 2 <sup>ης</sup> ΜΕΛΕΤΗΣ.....	64
ΜΕΛΕΤΗ 3: Πρώιμοι Δείκτες Μετεγχειρητικής Νεφρικής Δυσλειτουργίας.....	67
Μέθοδος 3 <sup>ης</sup> Μελέτης.....	67
1. Πληθυσμός μελέτης.....	67
2. Παράμετροι που καταγράφηκαν.....	67
3. Χρόνοι Μετρήσεων.....	68
4. Παράμετροι που υπολογίσθηκαν.....	68
5. Κριτήρια αποκλεισμού.....	68
6. Μελετώμενες εκβάσεις.....	69
Στατιστική ανάλυση.....	69
Αποτελέσματα 3 <sup>ης</sup> Μελέτης.....	71
ΣΥΖΗΤΗΣΗ 3 <sup>ης</sup> ΜΕΛΕΤΗΣ.....	76
ΤΕΛΙΚΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	81
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	84
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	107
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	109

## ΣΥΣΤΑΣΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΣΚΗΤΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

ΔΑΦΝΗΣ ΕΥΓΕΝΙΟΣ

Καθηγητής Νεφρολογίας

### ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΣΚΗΤΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

ΔΑΦΝΗΣ ΕΥΓΕΝΙΟΣ

Καθηγητής Νεφρολογίας

ΠΑΠΑΙΩΑΝΝΟΥ ΑΛΕΞΙΑ

Αν. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

ΚΟΝΔΥΛΗ ΕΥΜΟΡΦΙΑ

Αν. Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας

ΙΩΑΝΝΟΥ ΧΡΗΣΤΟΣ

Αν. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής

DE BREE ELCO

Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας





## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η **οξεία νεφρική βλάβη** (ONB) αποτελεί ένα δυνητικά αναστρέψιμο σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εντός ολίγων ωρών ή ημερών. Η ONB κατά την περιεγχειρητική περίοδο αποτελεί συχνή, πλην όμως υπο-διαγνωσμένη επιπλοκή, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις αυξημένης βαρύτητας και αποδεδειγμένα σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [1]. Η δε πιθανότητα πλήρους ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας μετά από επεισόδιο ONB στο μετεγχειρητικό ασθενή είναι πολύ μικρή, ανερχόμενη μόλις στο 15% [2, 3].

Η ανάπτυξη συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων για την ONB, όπως τα κριτήρια **RIFLE** (**R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss, **E**nd Stage Renal Disease) [4], **AKIN** (**A**cute **K**idney **I**njury **N**etwork)[5] και πιο πρόσφατα τα κριτήρια **KDIGO** (**K**idney **D**isease **I**nitiative **G**lobal **O**utcomes) [6], έχει συμβάλει καθοριστικά στην αυξημένη επαγρύπνηση για τη σοβαρή αυτή κλινική κατάσταση, με συνέπεια η ONB να διαγιγνώσκεται με ολοένα και αυξανόμενη συχνότητα τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Εκτιμάται ότι 2% έως 18% του συνόλου των νοσηλευόμενων ασθενών [7, 8] καθώς και 22% έως 57% των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) αναπτύσσουν ONB κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους [9].

Τα προαναφερθέντα διαγνωστικά κριτήρια στηρίζονται στις μεταβολές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) και της κρεατινίνης του ορού (SCr). Ο προσδιορισμός του GFR αποτελεί έως και σήμερα τη βασική εργαστηριακή παράμετρο εκτίμησης και παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας, αλλά έχει το μειονέκτημα ότι απαιτεί συλλογή ούρων για προκαθορισμένη χρονική περίοδο, γεγονός που δυσχεραίνει τη χρήση του στην καθημερινή πρακτική [10]. Ως εκ τούτου, τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού καθώς και ο υπολογισμός της κάθαρσης της κρεατινίνης αποτελούν τις πιο διαδεδομένες μεθόδους εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας και διάγνωσης τυχόν νεφρικής βλάβης [11]. Αν και η SCr θεωρείται ειδικός δείκτης, εντούτοις δεν είναι ευαίσθητος, καθώς δεν αυξάνεται ιδιαίτερα, παρά μόνο όταν η GFR μειωθεί πέραν του 50% της φυσιολογικής της τιμής [12]. Πέραν τούτου, τα επίπεδα της SCr είναι γνωστό ότι επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η μυϊκή μάζα του ασθενούς καθώς και η πρόσφατη πρόσληψη κρέατος και λευκωμάτων [12]. Κατά συνέπεια, η SCr έχει περιορισμένη αξία στην έγκαιρη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης και στην εκτίμηση των οξέων μεταβολών του ρυθμού σπειραματικής διήθησης [13, 14].

Παρά τις ερευνητικές προσπάθειες των τελευταίων δεκαετιών, η έκβαση της περιεγχειρητικής ONB και των σχετιζόμενων με αυτήν μακροπρόθεσμων συνεπειών έχουν παραμείνει σε μεγάλο βαθμό αναλλοίωτες [5]. Δεδομένου ότι οι επιλογές θεραπείας είναι

περιορισμένες, η αξιόπιστη πρόβλεψη του κινδύνου εκδήλωσης ONB, η πρόληψη αυτής, αλλά και η πρόωπη ανίχνευση της ONB με τη βοήθεια νέων δεικτών νεφρικής δυσλειτουργίας θεωρούνται οι βασικοί πυλώνες στην προσπάθεια βελτίωσης της έκβασης των ασθενών [15].

## ΣΚΟΠΟΣ & ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής μελέτης είναι:

**α)** ο προσδιορισμός της επίπτωσης της ONB μετά από μείζονες ενδοκοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις καθώς και των περιεγχειρητικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση αυτής και

**β)** η αξιολόγηση του ρόλου της κυστατίνης C του ορού (Serum Cystatin C) καθώς και άλλων βιοχημικών δεικτών (πειραματικών ή ρουτίνας) στον ορό και τα ούρα ως πρώιμοι δείκτες περιεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης (σπειραματικής ή/και σωληναριακής), πριν αυτή διαγνωσθεί με τις παραδοσιακές εργαστηριακές μεθόδους, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της περιεγχειρητικής διαχείρισης των ασθενών αυτών.

### Μέθοδος

Στα πλαίσια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής μελετήθηκαν ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη μείζονα ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, αποκλείοντας ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου IV και V [16], ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση, καθώς και ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Μετά από ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας θεωρήθηκε σκόπιμο τα ερωτήματα της μελέτης να προσεγγισθούν με τρεις ξεχωριστές μελέτες:

1. Μελέτη ορισμένων γνωστών από άλλες παθολογικές καταστάσεις δεικτών σωληναριακής ή/και σπειραματικής βλάβης, όπως η λευκωματίνη καθώς και η  $\alpha$ 1- και  $\beta$ 2- μικροσφαιρίνη ούρων, ως πιθανοί πρώιμοι δείκτες περιεγχειρητικής ONB.
2. Μελέτη των παραδοσιακών δεικτών σωληναριακής δυσλειτουργίας, όπως οι ηλεκτρολύτες ούρων, ως εργαλεία πρώιμης διάγνωσης της περιεγχειρητικής ONB, υπό το πρίσμα της φυσικοχημικής προσέγγισης της οξεοβασικής ισορροπίας κατά Stewart.
3. Μελέτη της πιθανής συσχέτισης περιεγχειρητικών μεταβλητών καθώς και συγκεκριμένων διεγχειρητικών παρεμβάσεων με την πιθανότητα εμφάνισης περιεγχειρητικής ONB.

Βάσει των ανωτέρω, αποφασίσθηκε η μέτρηση των εξής βιοχημικών παραμέτρων:

- του ορού, όπως: κυστατίνη C, κρεατινίνη, ουρία, Na, K, προλευκωματίνη, πρωτεΐνη δέσμησης της ρετινόλης, (Retinol Binding Protein, RBP), Na, K, Cl,
- των ούρων όπως: κρεατινίνη, ουρία, α1- και β2-μικροσφαιρίνη, α2-μακροσφαιρίνη, IgG, τρανσφερρίνη, λευκωματίνη, Na, K, Cl και η διαφορά ισχυρών ιόντων (Strong Ion Difference, SID) ούρων,

στις ακόλουθες προκαθορισμένες χρονικές στιγμές:

- προεγχειρητικά,
- άμεσα μετεγχειρητικά στην Αίθουσα Ανάνηψης, καθώς και
- την 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική (MTX) ημέρα.

Εκτός από τις απόλυτες τιμές, οι μετρηθέντες δείκτες των ούρων εκφράστηκαν και ως ποσοότητες αναγόμενες ανά gr κρεατινίνης ούρων (mg/gr creatinine).

Υπολογίσθηκαν επίσης η κλασματική απέκκριση νατρίου (FENa), ουρίας (FEUrea) και καλίου (FEK), ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) με τη χρήση της εξίσωσης CKD-EPI creatinine [5], καθώς και ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (Urine albumin to Creatinine Ratio, UACR). Τιμές e GFR < 90 ml/min/m<sup>2</sup> και UACR ≥ 30mg/g θεωρήθηκαν παθολογικές.

Η διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης βασίσθηκε στα κριτήρια του Acute Kidney Injury Network (AKIN) [5], οριζόμενη ως *«αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού κατά τουλάχιστον 0.3mg/dl εντός 48 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση»*.

Επιπροσθέτως, σε κάθε ασθενή υπολογίσθηκε ο δείκτης κινδύνου εμφάνισης ONB (AKI Risk Index) [17], με βάση εννέα προ- και διεγχειρητικούς δημογραφικούς παράγοντες, ήτοι: ηλικία > 65 ετών, άρρεν φύλο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, ασκίτης, κρεατινίνη ορού > 1.2mg/dl, επείγουσα χειρουργική επέμβαση, χειρουργική επέμβαση κοιλιάς. Σε κάθε παράγοντα κινδύνου δόθηκε 1 βαθμός.

Σε κάθε ασθενή καταγράφηκαν επίσης η διεγχειρητική απώλεια αίματος, ο όγκος των μεταγγισθέντων παραγώγων αίματος, ο διεγχειρητικά χορηγούμενος όγκος κολλοειδών και κρυσταλλοειδών διαλυμάτων καθώς και το χορηγούμενο φορτίο χλωρίου.

Η στατιστική επεξεργασία των συλλεχθέντων δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 19.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### Περίληψη

Η οξεία νεφρική βλάβη μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αποτελεί συχνή, πλην όμως υπο-διαγνωσμένη οντότητα, η οποία συνιστά μία από τις σημαντικότερες αιτίες περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας, γεγονός που καθιστά την έγκαιρη διάγνωσή της κεφαλαιώδους σημασίας. Πέραν τούτου, ενώ υπάρχει εκτεταμένη βιβλιογραφία ως προς την περιεγχειρητική οξεία νεφρική βλάβη σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, τα αντίστοιχα δεδομένα για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλιάς είναι περιορισμένα.

Είναι γνωστό ότι η συγκέντρωση της κρεατινίνης του ορού, που αποτελεί μέχρι και σήμερα την πιο διαδεδομένη μέθοδο εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας και ανίχνευσης τυχόν νεφρικής βλάβης, έχει περιορισμένη αξία στην έγκαιρη ανίχνευση της νεφρικής βλάβης και στην εκτίμηση των οξέων μεταβολών του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, με αποτέλεσμα να έχει μελετηθεί ένας σημαντικός αριθμός εναλλακτικών της κρεατινίνης δεικτών οξείας νεφρικής βλάβης.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν α) ο προσδιορισμός της επίπτωσης της οξείας νεφρικής βλάβης μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλιάς καθώς και των περιεγχειρητικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνισή της και β) η αξιολόγηση του ρόλου της κυστατίνης C του ορού, καθώς και άλλων βιοχημικών παραμέτρων (πειραματικών και ρουτίνας) του ορού και των ούρων ως πρώιμοι δείκτες περιεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης (σπειραματικής ή/και σωληναριακής), πριν αυτή διαγνωσθεί με τις παραδοσιακές εργαστηριακές μεθόδους, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της περιεγχειρητικής διαχείρισης των ασθενών αυτών.

Μελετήθηκαν προοπτικά 68 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη μείζονα χειρουργική επέμβαση κοιλιάς στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Αποκλείστηκαν ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου IV και V, ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση, καθώς και ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Μελετήθηκαν οι εξής βιοχημικές παράμετροι: κυστατίνη C, ουρία, κρεατινίνη, Na, K, προλευκωματίνη, πρωτεΐνη δέσμησης της ρετινόλης ορού καθώς και κρεατινίνη, ουρία, α1- και β2-μικροσφαιρίνη, α2-μακροσφαιρίνη, IgG, τρανσφερρίνη, λευκωματίνη, Na, K, Cl ούρων στις ακόλουθες προκαθορισμένες χρονικές στιγμές: προεγχειρητικά, στην Αίθουσα Ανάνηψης, καθώς και την 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα. Επίσης υπολογίσθηκαν οι κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου, ουρίας και καλίου, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, το SID ούρων καθώς και ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων. Η διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης βασίσθηκε στα κριτήρια του Acute Kidney Injury Network.

Τα κύρια αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συνοψίζονται στα εξής:

1. Περίπου 1 στους 5 ασθενείς στον μελετηθέντα πληθυσμό εμφάνισε μετεγχειρητική οξεία νεφρική βλάβη μετά από προγραμματισμένη μείζονα χειρουργική επέμβαση κοιλιάς.
2. Η προεγχειρητική λευκωματινουρία (αυξημένος λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων) αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας εμφάνισης μετεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης (OR = 5.47, 95% CI: 1.36-21.92,  $p = 0.019$ ).
3. Οι διεγχειρητικές παρεμβάσεις, που σχετίστηκαν με την εμφάνιση μετεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης ήταν η απώλεια αίματος ( $p = 0.02$ ), η μετάγγιση με παράγωγα αίματος ( $p = 0.042$  για RBCs' και  $p = 0.006$  για FFP αντίστοιχα) και το χορηγηθέν μέσω κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών φορτίο χλωρίου ( $p = 0.043$ ).
4. Οι ασθενείς που εκδήλωσαν μετεγχειρητική οξεία νεφρική βλάβη εμφάνισαν ήδη από την αίθουσα ανάνηψης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές νατρίου και χλωρίου ούρων καθώς και αυξημένη κλασματική απέκκριση καλίου, ευρήματα δηλωτικά μιας πρώιμης ελάττωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, πολύ νωρίτερα από τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης με βάση τα κριτήρια AKIN. Επίσης, η μετεγχειρητική ποσοστιαία μεταβολή του SID ούρων ( $\Delta$ SIDU) ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στην αίθουσα ανάνηψης στους ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, υποδηλώνοντας την ύπαρξη πρώιμης διαταραχής της ικανότητας αποβολής χλωρίου συνεπεία σωληναριακής βλάβης.
5. Ούτε η κυστατίνη C ορού, ούτε κανείς εκ των λοιπών μετρηθέντων ή υπολογισθέντων βιοχημικών δεικτών δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με και χωρίς οξεία νεφρική βλάβη, αποτυγχάνοντας ως διαγνωστικοί οδείκτες περιεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης.

## Abstract

Acute kidney injury following major surgery represents a common, yet under-diagnosed entity which is known to be one of the most significant causes of perioperative morbidity and mortality, a fact which underscores the importance of this syndrome's early diagnosis. While there is plenty of evidence regarding perioperative acute kidney injury in cardiac surgery patients, data for general surgery patients are limited.

It is well known that serum creatinine concentration, which is still the most widespread method in assessing renal function and detecting renal damage, has rather limited value in the early detection of post-operative acute kidney injury and the assessment of acute changes in glomerular filtration rate, a fact which has resulted in the study of numerous alternative markers of acute kidney injury.

The aim of the present study was a) to determine the incidence of acute kidney injury following major abdominal surgery and to recognize associated perioperative factors, b) to evaluate the role of serum cystatin C as well as other biochemical parameters of glomerular or tubular kidney damage as early markers of perioperative acute kidney injury, before a diagnosis by traditional laboratory methods is established, in order to optimize perioperative patient management.

Sixty-eight patients undergoing elective major abdominal surgery at the University Hospital of Heraklion were prospectively studied. Patients with chronic kidney disease stage IV or V, on hemodialysis or peritoneal dialysis as well as renal transplant patients were excluded.

At pre-defined time points (preoperatively, recovery room and on postoperative days 1, 3, 5 and 7) the following parameters were measured: serum cystatin C, urea, creatinine, Na, K, prealbumin and retinol binding protein, as well as urine creatinine, urea, Na, K, Cl, a<sub>1</sub>- and b<sub>2</sub>-microglobulin, a<sub>2</sub>-macroglobulin, IgG, transferrin and albumin, while fractional excretions of sodium, potassium and urea, glomerular filtration rate, urine albumin to creatinine ratio and urine strong ion difference were calculated. Diagnosis of acute kidney injury was based on the Acute Kidney Injury Network criteria.

This study showed that approximately one out of five elective major abdominal surgery patients developed perioperative acute kidney injury. Preoperative albuminuria, expressed as elevated urine albumin to creatinine ratio, was found to be independently associated with postoperative acute kidney injury development (OR = 5.47, 95% CI: 1.36-21.92, p = 0.019). The intraoperative factors found to be associated with perioperative acute kidney injury were blood loss



( $p = 0.002$ ), RBC and FFP transfusion ( $p = 0.042$  and  $0.006$  respectively), as well as the administered, by either crystalloid and/or colloid infusion, chloride load ( $p = 0.043$ ).

Compared to non-AKI patients, patients developing acute kidney injury had significantly lower urine sodium and chloride concentrations as well as a significantly higher fractional excretion of potassium. These differences were already evident in the recovery room, indicating an early decline in glomerular filtration rate, much earlier than AKI diagnosis by AKIN criteria can be established. Similarly, postoperative change in urine strong ion difference ( $\Delta\text{SIDU}$ ) was already in the recovery room significantly lower in AKI patients compared to non-AKI patients, indicating early impairment in chloride excretion due to tubular damage.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Περιεγχειρητική Οξεία Νεφρική Βλάβη

Η **οξεία νεφρική βλάβη (ONB)** αποτελεί ένα δυνητικά αναστρέψιμο σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εντός ολίγων ωρών ή ημερών. Η ONB κατά την περιεγχειρητική περίοδο αποτελεί συχνή, πλην όμως υπο-διαγνωσμένη επιπλοκή, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις αυξημένης επικινδυνότητας και αποδεδειγμένα σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [1]. Είναι πλέον γνωστό ότι ακόμα και μικρές οξείες αυξήσεις της συγκέντρωσης της κρεατινίνης του ορού, που παλαιότερα είχαν θεωρηθεί ασήμαντες, δύνανται να οδηγήσουν σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές, όπως λοιμώξεις και αιμορραγία [18, 19], χρόνια νεφρική νόσο (XNN) [2], καρδιαγγειακές παθήσεις [3, 20] και θάνατο [1], με σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία [21, 22]. Σε πρόσφατη μελέτη 10.518 ασθενών χωρίς ιστορικό XNN, που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, η περιεγχειρητική θνητότητα στις 30 ημέρες ήταν 1,9% στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ONB, ενώ ανήλθε στο 31% στους ασθενείς που εμφάνισαν ONB [23].

Η ανάπτυξη συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων της ONB, όπως τα **RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease)**[4], **AKIN (Acute Kidney Injury Network)**[5] και τα πιο πρόσφατα **KDIGO (Kidney Disease Initiative Global Outcomes)**[6] έχει συμβάλει καθοριστικά στην αυξημένη επαγρύπνηση για αυτήν τη σοβαρή κλινική κατάσταση, με συνέπεια η ONB να διαγιγνώσκεται με ολοένα αυξανόμενη συχνότητα τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Εκτιμάται δε ότι ποσοστό 2% έως 18% του συνόλου των νοσηλευομένων ασθενών [7, 8] καθώς και 22% έως 57% των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) αναπτύσσουν ONB κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους [9].

Παρά τις ερευνητικές προσπάθειες των τελευταίων δεκαετιών η έκβαση της περιεγχειρητικής ONB και των σχετιζόμενων με αυτήν μακροπρόθεσμων συνεπειών έχουν παραμείνει σε μεγάλο βαθμό αναλλοίωτες [5]. Δεδομένου δε ότι οι επιλογές θεραπείας είναι περιορισμένες, η αξιόπιστη πρόβλεψη του κινδύνου εκδήλωσης ONB, η πρόληψη αυτής, αλλά και η πρώιμη ανίχνευση της ONB με τη βοήθεια νέων δεικτών νεφρικής δυσλειτουργίας θεωρούνται οι βασικοί πυλώνες στην προσπάθεια βελτίωσης της έκβασης των ασθενών [15].

### **Ορισμός και Διάγνωση**

Για πολλά χρόνια η έρευνα γύρω από την ONB βασιζόταν σε ποικίλους διαγνωστικούς ορισμούς, προκαλώντας σύγχυση στα αποτελέσματα των σχετικών μελετών. Τελικά το 2004, η Acute Dialysis Quality Initiative εισήγαγε τα διαγνωστικά κριτήρια RIFLE, τα οποία αντικατέστησαν

τον όρο «οξεία νεφρική ανεπάρκεια» με τον όρο «οξεία νεφρική βλάβη» (Acute Kidney Injury) για να τονίσει την αναστρεψιμότητα της οξείας αυτής κατάστασης [4]. Τα κριτήρια RIFLE βασίζονται στη μεταβολή της κρεατινίνης του ορού σε σχέση με μία τιμή αναφοράς ή στη μεταβολή της αποβολής ούρων. Η διαγνωστική αυτή ταξινόμηση κατατάσσει την ONB σε 3 στάδια βαρύτητας (Risk-κίνδυνος, Injury-βλάβη, Failure-ανεπάρκεια) και σε 2 κατηγορίες έκβασης (Loss-απώλεια, End-Stage Renal Disease-τελικού σταδίου νεφρική νόσος) (Πίνακας 1).

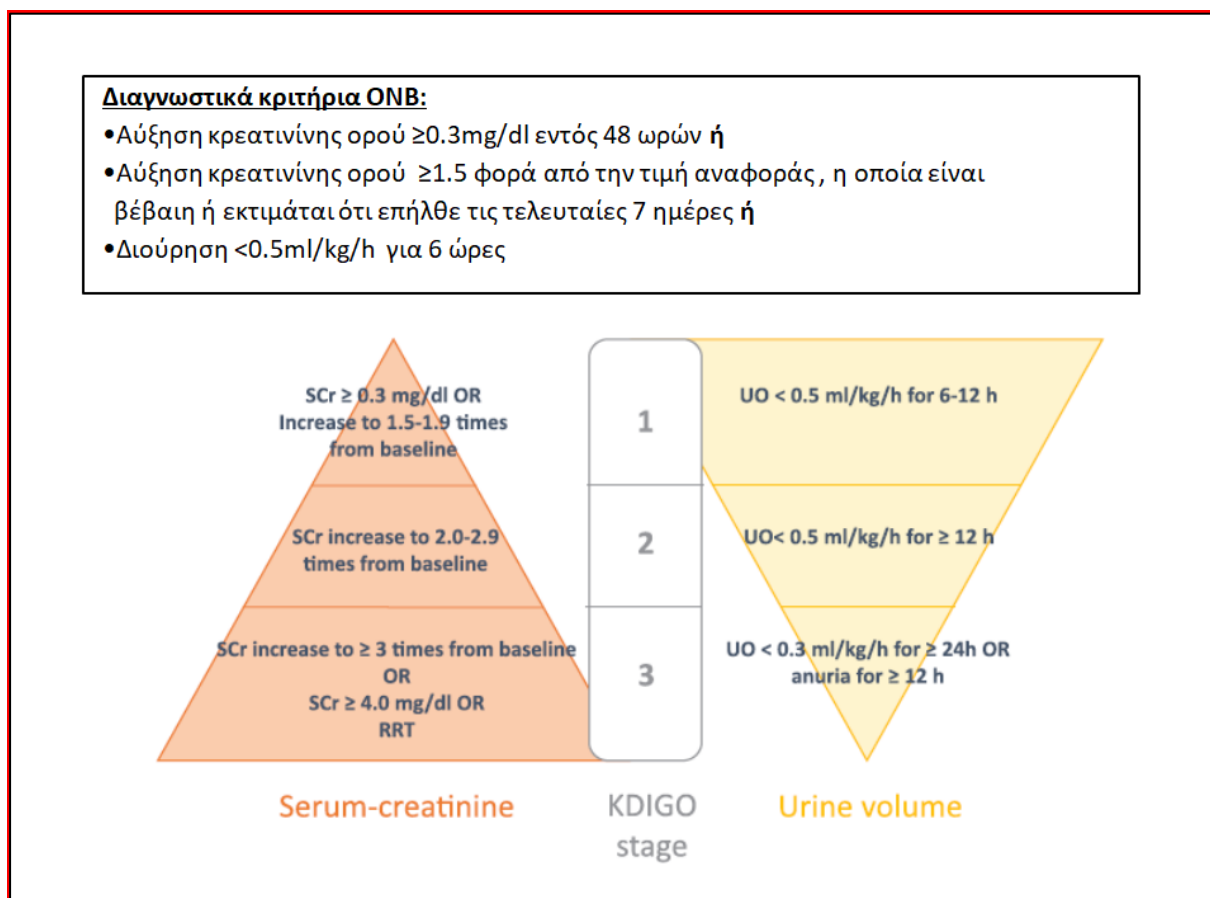
**Πίνακας 1. Ορισμοί Οξείας Νεφρικής Βλάβης (ONB)[4].**

Στάδιο ONB	Κριτήρια βάσει κρεατινίνης ορού (sCr)	Κριτήρια βάσει αποβολής ούρων (UO)
<b>RIFLE R</b> (risk-κίνδυνος)	Αύξηση sCr x 1.5 φορές ή ελάττωση GFR > 25%	UO < 0.5 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> για 6 h
<b>RIFLE I</b> (injury-βλάβη)	Αύξηση sCr x 2.0 φορές ή ελάττωση GFR > 50%	UO < 0.5 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> για 12 h
<b>RIFLE F</b> (failure-ανεπάρκεια)	Αύξηση sCr x 3.0 φορές ή ελάττωση GFR > 75% ή sCr > 4mg·dl <sup>-1</sup>	UO < 0.5 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> για 24 h ή ανουρία για 12 h
<b>RIFLE L</b> (loss-απώλεια)	Πλήρης απώλεια της νεφρικής λειτουργίας > 4 εβδομάδες	
<b>RIFLE E</b> (ESKD-τελικού σταδίου)	ESKD > 3 μήνες	
<b>AKIN στάδιο 1</b>	Αύξηση sCr ≥ 0.3 mg·dl <sup>-1</sup> ή αύξηση ≥ 150%-200% από την τιμή αναφοράς	UO < 0.5 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> για περισσότερο από 6 h
<b>AKIN στάδιο 2</b>	Αύξηση sCr > 200-300% από την τιμή αναφοράς	UO < 0.5 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> για περισσότερο από 12 h
<b>AKIN στάδιο 3</b>	Αύξηση sCr > 300% από την τιμή αναφοράς ή sCr ≥ 4.0 mg·dl <sup>-1</sup> με οξεία αύξηση ≥ 0.5	UO < 0.5 ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ή ανουρία για 12 h

**Συνομογραφίες:** **ONB:** οξεία νεφρική βλάβη, **AKIN:** Acute Kidney Injury Network, **ESKD:** end-stage kidney disease, τελικού σταδίου νεφρική νόσος, **GFR:** glomerular filtration rate, ρυθμός σπειραματικής διήθησης, **RIFLE:** Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease, Κίνδυνος, Βλάβη, Ανεπάρκεια, Απώλεια, Τελικού Σταδίου Νεφρική Νόσος, **h:** ώρες, **UO:** urine output, αποβολή ούρων.

Παρά τα πλεονεκτήματα της ταξινόμησης RIFLE, η προφανής απόκλιση μεταξύ της αύξησης της συγκέντρωσης της κρεατινίνης του ορού και της μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης την κατέστησε προβληματική [24]. Το 2007, το Acute Kidney Injury Network (AKIN) πρότεινε την τροποποίηση των κριτηρίων RIFLE σε μία προσπάθεια βελτίωσης της ευαισθησίας τους [5], μειώνοντας σημαντικά το όριο για τη διάγνωση (βλέπε **Πίνακα 1**). Το 2012, η ομάδα εργασίας της KDIGO (Acute Kidney Injury Working Group of Kidney Disease Initiative Global Outcomes) εισήγαγε την πιο πρόσφατη ταξινόμηση, με στόχο την ενοποίηση των κριτηρίων RIFLE και AKIN [6]. Στον **Πίνακα 2** απεικονίζονται τα τρέχοντα κριτήρια διάγνωσης της ONB.

**Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια ONB. Κριτήρια KDIGO για τη διάγνωση της ONB[6].**



**Συνομογραφίες:** **ONB:** Οξεία Νεφρική Βλάβη, **KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes, **RRT:** Renal Replacement Therapy, θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, **sCr:** κρεατινίνη ορού, **UO:** urine output, αποβολή ούρων.

### **Επίπτωση και Επιδημιολογία ONB**

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η συνολική ετήσια επίπτωση της ONB υπολογίζεται σε 2147 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού [25]. Αυτό μεταφράζεται σε περίπου 600.000 ασθενείς με ONB ανά έτος. Εκτιμάται ότι ποσοστό 10% έως 20% των ασθενών αυτών θα αναπτύξει

τελικού σταδίου ΧΝΝ, προσθέτοντας στον ήδη υπάρχοντα πληθυσμό που κινδυνεύει από τελικού σταδίου ΧΝΝ άλλα 120.000 περιστατικά [26]. Η επίπτωση της ΟΝΒ σε νοσηλευόμενους ασθενείς αυξάνεται συνεχώς. Από 4.9% το 1983 [27] σε 7.2% το 2002 [28] και σε 20% το 2012 [29].

Στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς η ΟΝΒ είναι ακόμα συχνότερη και ανέρχεται σε ποσοστό έως και 60% [22]. Μετά τη σήψη οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία πρόκλησης ΟΝΒ στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Στην παγκόσμια πολυκεντρική μελέτη AKI-EPI, η επίπτωση της ΟΝΒ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ ανέρχονταν σε 52% και 56% μετά από προγραμματισμένη και επείγουσα χειρουργική επέμβαση αντίστοιχα [30].

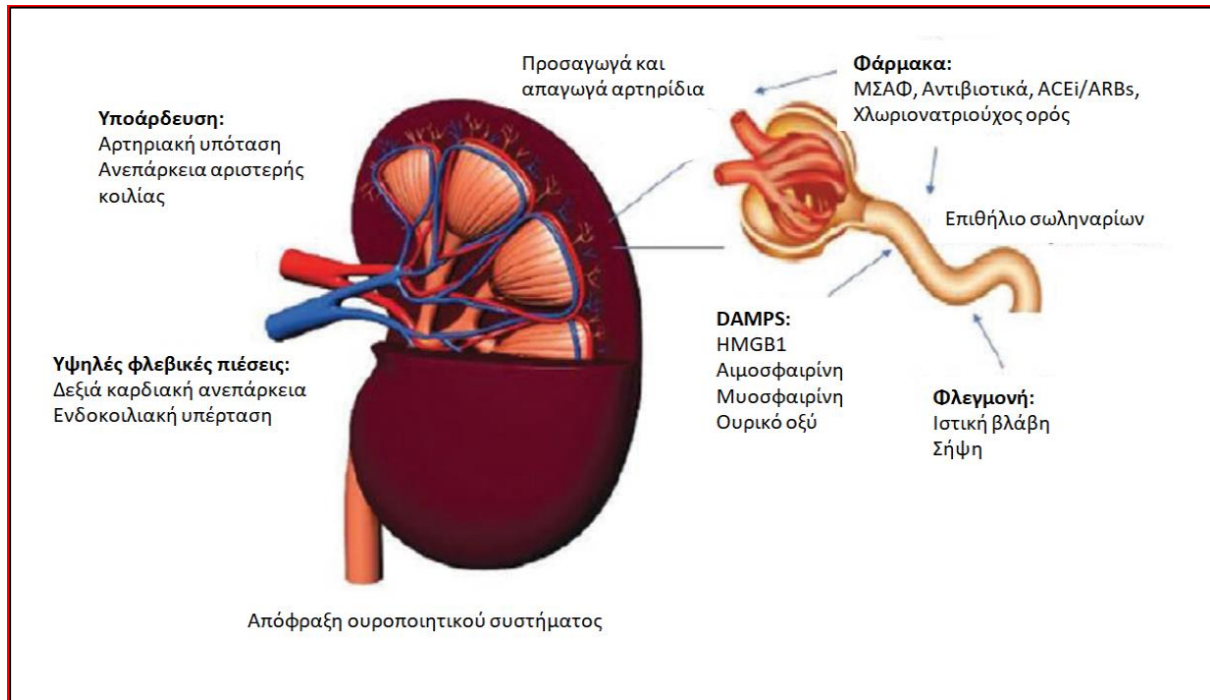
Περίπου 30-40% των περιπτώσεων ΟΝΒ συμβαίνουν μετά από χειρουργικές επεμβάσεις. Η επίπτωση της ΟΝΒ στο χειρουργικό πληθυσμό κυμαίνεται από 18 έως 47% [31-33]. Ορισμένες κατηγορίες χειρουργικών ασθενών χρήζουν αυξημένης προσοχής, επειδή εκτίθενται σε ιδιαίτερους παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με το είδος της χειρουργικής επέμβασης. Η περιεγχειρητική ΟΝΒ είναι πιο συχνή στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς [17], οι οποίοι υποβάλλονται σε εξωσωματική κυκλοφορία. Αυτή η κατηγορία ασθενών υφίσταται έναν μοναδικό συνδυασμό βλαπτικών παραγόντων, με δυσμενή επίπτωση στη νεφρική λειτουργία. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η επίπτωση της ΟΝΒ στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ανέρχεται σε 22%, με επικρατέστερη την εμφάνιση χαμηλής βαρύτητας ΟΝΒ σταδίου I και ένταξη του 3% των ασθενών σε νεφρική υποστήριξη [34]. Οι μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΟΝΒ είναι η γαστρική παράκαμψη [34] και η μεταμόσχευση ήπατος [35]. Στις μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλιάς η αναφερόμενη επίπτωση ΟΝΒ κυμαίνεται από 6.7% έως 39.3% [36]. Ασθενείς που αναπτύσσουν ΟΝΒ κατά την περιεγχειρητική περίοδο εμφανίζουν 8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της βλάβης σε ΧΝΝ [26].

Ο Prowle σε μία μετα-ανάλυση 8 μελετών με 82.514 ασθενείς μετά από μείζονες επεμβάσεις κοιλιάς διαπίστωσε ότι η επίπτωση της περιεγχειρητικής ΟΝΒ ανέρχονταν στο 13.8%. Η εμφάνιση της ΟΝΒ σχετίζονταν με αύξηση του σχετικού κινδύνου βραχυπρόθεσμης περιεγχειρητικής θνητότητας κατά 12.8 φορές (95% CI, 6.8-23.4) [37].

### ***Παθοφυσιολογία ΟΝΒ***

Η ΟΝΒ είναι ένα μη ειδικό κλινικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από οξεία ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) [38, 39]. Ακόμα και η περιεγχειρητική ΟΝΒ περιλαμβάνει πολλά διαφορετικά σύνδρομα (**Εικόνα 1**).

**Εικόνα 1: Σύνδρομα περιεγχειρητικής ONB. Μείζονες μηχανισμοί οξείας νεφρικής βλάβης κατά την περιεγχειρητική περίοδο[38].**



**Συντομογραφίες:** **ONB:** Οξεία Νεφρική Βλάβη, **ACEi:** Αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου, **ARBs:** Αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης II, **HMGB1:** High-Mobility-Group-Protein B1, **ΜΣΑΦ:** Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Η πρόκληση ONB, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1**, δεν οφείλεται σε έναν μεμονωμένο παράγοντα, αλλά δύναται να προκληθεί από πληθώρα βλαπτικών παραγόντων. Η υπο-άρδευση και η φλεγμονή αποτελούν τους σημαντικότερους μηχανισμούς που επηρεάζουν δυσμενώς τη νεφρική λειτουργία. Κατά την περιεγχειρητική περίοδο η εμφάνιση υπο-ογκαιμίας αποτελεί συχνό φαινόμενο, με συνέπεια σημαντική ελάττωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) με συνοδό υπο-άρδευση των νεφρών. Αρχικά οι νεφροί επιτυγχάνουν διατήρηση του GFR μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης και της αγγειοτενσίνης II. Η εμμένουσα όμως νεφρική υπο-άρδευση έχει ως συνέπεια ελάττωση του GFR λόγω ταυτόχρονης αγγειοσύσπασης τόσο του απαγωγού όσο και του προσαγωγού αρτηριδίου. Αυτός ο αντιρροπιστικός μηχανισμός εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την αυτορρυθμιστική ικανότητα των νεφρών, η οποία πάσχει σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΧΝΝ [40].

Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, ως απάντηση του οργανισμού στο χειρουργικό τραύμα, οδηγεί σε σωληναριακή βλάβη προκαλώντας ONB [41]. Η βλάβη των νεφρικών σωληναρίων προκαλείται από τη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας, τη μετανάστευση λευκοκυττάρων και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [42].

Πέραν των κύριων παθογενετικών μηχανισμών πρόκλησης περιεγχειρητικής ONB, όπως η υπο-άρδευση και η συστηματική φλεγμονή, έχουν αναγνωρισθεί και άλλοι επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου με δυσμενή επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Αιτιοπαθογενετικά τα σύνδρομα περιεγχειρητικής ONB διακρίνονται σε αιμοδυναμικό, φλεγμονώδες (damage associated molecular pattern, DAMP), νεφροτοξικό και αποφρακτικό σύνδρομο ONB [38].

### 1. Αιμοδυναμικό σύνδρομο ONB

Η προκύπτουσα από τη χειρουργική επέμβαση υπο-ογκαιμία, η προκαλούμενη από τα αναισθητικά φάρμακα αγγειοδιαστολή του φλεβικού δικτύου καθώς και η μειωμένη φλεβική επιστροφή συνεπεία του μηχανικού αερισμού θετικών πιέσεων αναγνωρίζονται ως οι υπεύθυνοι παράγοντες που συμβάλλουν στην ελάττωση του προφορτίου της αριστερής κοιλίας και συνεπώς της καρδιακής παροχής. Επιπροσθέτως, τα αναισθητικά φάρμακα μειώνοντας τον τόνο των αρτηριών προκαλούν περαιτέρω ελάττωση της πίεσης άρδευσης των νεφρών.

Οι αιμοδυναμικές συνθήκες της δεξιάς καρδιάς παίζουν έναν εξίσου σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ONB. Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας πολύ συχνά επηρεάζεται από την καρδιοπληγία. Στις θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις η υψηλή υπεζωκοτική πίεση μπορεί να διαταράξει τη φλεβική απορροή διαφόρων οργάνων, συμπεριλαμβανομένων του ήπατος και των νεφρών, ενώ στις επεμβάσεις κοιλίας μπορεί να αυξηθεί η ενδοκοιλιακή πίεση. Η προκύπτουσα από τις προαναφερθείσες καταστάσεις υψηλή φλεβική πίεση προκαλεί νεφρική βλάβη εξαιτίας της φλεβικής συμφόρησης και της στάσης σε ένα όργανο που αδυνατεί να εκπτυχθεί. Η υψηλή φλεβική πίεση δύναται επίσης να επηρεάσει αρνητικά την άρδευση των νεφρών, ειδικά εάν δεν αυξηθεί η αρτηριακή πίεση, για να αντισταθμίσει την υφιστάμενη ελάττωση της πίεσης άρδευσης. Κατά συνέπεια, τόσο η υπέρμετρη περιεγχειρητική χορήγηση υγρών, όσο και ο υπέρμετρος περιορισμός αυτών δύνανται να προκαλέσουν νεφρική βλάβη [43].

### 2. Φλεγμονώδες (DAMP-induced) σύνδρομο ONB

Μία άλλη συνέπεια των αιμοδυναμικών μεταβολών είναι η μειωμένη ιστική άρδευση απομακρυσμένων οργάνων, όπως οι σκελετικοί μύες. Διάφορες ουσίες [μυοσφαιρίνη, ουρικό οξύ, High-Mobility-Group Protein B1 (HMGB1)], οι οποίες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης των ιστών σε περιπτώσεις τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης, αλλά και η προκαλούμενη ιστική κάκωση, που οδηγεί στην απελευθέρωση διαφόρων μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως του Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , ενεργοποιούν στους νεφρούς μία απάντηση stress [44, 45].

### 3. *Νεφροτοξική ONB*

Τα αντιβιοτικά ασκούν νεφροτοξική δράση είτε με άμεσο (π.χ. αμινογλυκοσίδες) ή με έμμεσο μηχανισμό [46, 47]. Επίσης, συγκεκριμένα ενδοφλέβια διαλύματα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την εκδήλωση ONB. Έτσι, η χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων που περιέχουν προϊόντα αμύλου (hydroxyethyl starch) έχει συσχετισθεί με εμφάνιση ONB και μειωμένη επιβίωση σε ασθενείς με σοβαρή σήψη [48]. Η χορήγηση διαλύματος NaCl 0.9% αυξάνει την επίπτωση σοβαρών νεφρικών και μη συμβαμάτων (θάνατος, εξωνεφρική κάθαρση, εμμένουσα νεφρική δυσλειτουργία) τόσο σε χειρουργικούς ασθενείς [49], όσο και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ [50]. Άλλοι νεφροτοξικοί παράγοντες, που επιβεβαιωμένα προκαλούν ONB, είναι ορισμένες κατηγορίες αντι-υπερτασικών φαρμάκων (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, καθώς και διουρητικά της αγκύλης, ενώ επίσης ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που εκτίθενται σε ενδοφλέβιες σκιαγραφικές ουσίες εμφανίζει ONB από σκιαγραφικά [51, 52].

### 4. *Αποφρακτική ONB*

Η διεγχειρητική κάκωση των ουρητήρων στα πλαίσια γυναικολογικών, ουρολογικών ή ορθο-κολικών επεμβάσεων δεν είναι σπάνια επιπλοκή, αν και κατά κανόνα δεν συνοδεύεται από πλήρη απόφραξη αυτών.

## ***Προδιαθεσικοί Παράγοντες ONB***

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ONB σχηματικά μπορούν να διακριθούν σε προεγχειρητικούς και διεγχειρητικούς (**Πίνακας 3**). Εξ' αυτών, οι προεγχειρητικοί, δηλαδή εκείνοι που σχετίζονται με τον ασθενή, φαίνεται να εμφανίζουν ισχυρότερη συσχέτιση με τη θνητότητα σε σύγκριση με τους διεγχειρητικούς.

### 1. *Προεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου*

Η παρουσία συν-νοσηροτήτων, όπως η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ), ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση ONB. Ο σημαντικότερος εξ' αυτών των παραγόντων φαίνεται να είναι το προεγχειρητικό επίπεδο νεφρικής λειτουργίας, αφού ο κίνδυνος εμφάνισης περιεγχειρητικής ONB είναι πολλαπλάσιος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΧΝΝ [53-55].



**Πίνακας 3: Παράγοντες κινδύνου πρόκλησης μετεγχειρητικής ONB.**

Προεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου	Διεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου
Ηλικία	Διάρκεια χειρουργικής επέμβασης
Θήλυ φύλο	Ενδοπεριτοναϊκή επέμβαση
Δείκτης μάζας σώματος	Χειρουργική αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής
Αρτηριακή υπέρταση	Διεγχειρητική Υπόταση
Χρόνια νεφρική νόσος	Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου (πλην νεφρού)
Σακχαρώδης διαβήτης ινσουλινο-εξαρτώμενος	Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Ενδοκοιλιακή υπέρταση
Περιφερική αγγειακή νόσος	Διάρκεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (ΚΔΧ επέμβαση)
Αγγειακή εγκεφαλική νόσος	Χρόνος σύγκλεισης αορτής (ΚΔΧ επέμβαση)
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Αιμοαραίωση (ΚΔΧ επέμβαση)
Σήψη	Χρήση ενδοαορτικής αντλίας
Ασκίτης	Είδος ΚΔΧ επέμβασης
	Νεφροτοξικά φάρμακα (π.χ. αντιβιοτικά, σκιαγραφικές ουσίες)

**Συνοτομογραφίες: ONB:** οξεία νεφρική βλάβη, **ΚΔΧ:** καρδιοχειρουργική

## 2. Διεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υπό εξωσωματική κυκλοφορία εμφανίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ONB. Ακολουθούν κατά σειρά συχνότητας επεμβάσεις γενικής χειρουργικής, θωρακοχειρουργικές, αγγειοχειρουργικές και ουρολογικές επεμβάσεις [56]. Ασθενείς με σήψη καθώς και ασθενείς που υποβάλλονται σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικής ONB σε σύγκριση με ασθενείς υποβαλλόμενους σε προγραμματισμένες επεμβάσεις [54].

Στις **καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις** η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, η χαμηλή καρδιακή παροχή, οι παρατεταμένες περίοδοι υπότασης και η

χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων αποτελούν παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη ONB. Η εξωσωματική κυκλοφορία αυτή καθ' αυτή έχει συσχετισθεί με πρόκληση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, με διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού και με εμβολικά επεισόδια, ενώ η αποφυγή της έχει συσχετισθεί με σημαντικά ελαττωμένη επίπτωση ONB [57-61].

Στις **αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις** παράγοντες καθοριστικής σημασίας για την εμφάνιση μετεγχειρητικής ONB θεωρούνται όσοι προκαλούν διεγχειρητική υπόταση, με αποτέλεσμα τη νεφρική ισχαιμία. Νεότερες τεχνικές, όπως η ενδοαυλική αποκατάσταση ανευρύσματος (Endovascular Aortic Repair, EVAR), πιθανά να υπερέχουν έναντι των συμβατικών μεθόδων όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης ONB [62].

Στις **ενδοκοιλιακές επεμβάσεις** καθοριστικός παράγοντας πρόκλησης ONB θεωρείται η ενδοκοιλιακή υπέρταση. Παρατεταμένες περίοδοι αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης ως συνέπεια υπερφόρτωσης με ενδοφλέβια υγρά, τα οποία προκαλούν εκσεσημασμένο οίδημα του εντερικού τοιχώματος, οδηγούν σε σύνδρομο ενδοκοιλιακού διαμερίσματος. Η προκύπτουσα από την αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση συμπίεση των νεφρικών αγγείων οδηγεί σε νεφρική ισχαιμία και ανάπτυξη ONB [63].

Παρατεταμένα επεισόδια **υπότασης** μειώνουν τη νεφρική αιμάτωση και οδηγούν σε ONB, κυρίως σε ασθενείς με επηρεασμένο μηχανισμό αυτορρύθμισης [64]. Τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης κυμαινόμενες μεταξύ 60 και 75 mmHg βρέθηκε ότι συνοδεύονταν από βελτιωμένες τιμές κορεσμού οξυγόνου, GFR και από μειωμένη επίπτωση ONB [65]. Ως εκ τούτου, τα υποτασικά επεισόδια θα πρέπει να ελαχιστοποιούνται σε διάρκεια [66]. Η βέλτιστη πίεση άρδευσης των νεφρών ωστόσο δεν είναι εφικτό να καθορισθεί σε ατομικό επίπεδο, εξαιτίας του διαφορετικού αυτορρυθμιστικού μηχανισμού που διαθέτει ο κάθε ασθενής και ο οποίος εξαρτάται από τις υποκείμενες συν-νοσηρότητες.

Η παρουσία **αναιμίας** φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ONB, καθ' ότι συμβάλλει σε μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς, προκαλώντας ιστική υποξία του νεφρικού παρεγχύματος [67, 68]. Η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων έχει επίσης συσχετισθεί με την εμφάνιση ONB [69-71], προκαλώντας σοβαρά ερωτηματικά ως προς τον τρόπο διαχείρισης της αναιμίας.

### ***Στρατηγικές Πρόληψης ONB***

Έως και σήμερα η αναζήτηση αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης της ONB δεν έχει αποδώσει τα προσδοκώμενα αποτελέσματα. Τα προληπτικά μέτρα που έχουν δοκιμασθεί κατά καιρούς αναγράφονται στον **Πίνακα 4** και είναι τα ακόλουθα:

**Πίνακας 4: Στρατηγικές πρόληψης ONB.**

Προληπτικά μέτρα	Τεκμηρίωση
Πρόληψη υπότασης	Παρατεταμένα επεισόδια διεγχειρητικής υπότασης δύναται να προκαλέσουν ONB [64, 66, 72].
Αποφυγή χορήγησης N/S 0.9%	Η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων N/S 0.9% οδηγεί σε υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και αγγειοσύσπαση νεφρικών αγγείων, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ONB [73-75].
Remote Ischemic Preconditioning (RIPC)	Διάφορες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι το RIPC μπορεί να μειώσει την επίπτωση ONB μετά από χειρουργική επέμβαση [76, 77].
Δέσμη μέτρων της KDIGO (διακοπή όλων των νεφροτοξικών φαρμάκων, εξασφάλιση δραστικού ενδοαγγειακού όγκου και πίεσης άρδευσης, επεμβατικό αιμοδυναμικό monitoring, παρακολούθηση κρεατινίνης ορού και διούρησης, αποφυγή υπεργλυκαιμίας, διενέργεια εναλλακτικών παρεμβάσεων αντί παρεμβάσεων με σκιαγραφικές ουσίες).	Δύο μελέτες έδειξαν ότι η εφαρμογή της δέσμης μέτρων της KDIGO σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση περιεγχειρητικής ONB [78, 79].

**Συνομογραφίες :** **ONB:** Οξεία Νεφρική Βλάβη, **KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes.

#### 1. Έλεγχος αιμοδυναμικής κατάστασης

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, η παρουσία αυτορρυθμιστικών μηχανισμών ελέγχει τη νεφρική αιματική ροή με στόχο τη διατήρηση σταθερού GFR, παρά τις όποιες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης. Αυτή η ικανότητα αυτορρύθμισης επηρεάζεται δυσμενώς από διάφορους παράγοντες όπως η αρτηριακή υπέρταση, η προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσος αλλά και η σοβαρή χειρουργική επέμβαση, προκαλώντας ιστική υποξία του νεφρικού παρεγχύματος, φλεγμονή και ίνωση, με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας (microvascular dysfunction) σε συνθήκες αιμοδυναμικής αστάθειας [42, 72]. Στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς η νεφρική ισχαιμία αποτελεί τον συχνότερο και σημαντικότερο παθογενετικό παράγοντα πρόκλησης ONB [73]. Παρατεταμένα επεισόδια υπότασης κατά τη διεγχειρητική περίοδο δύναται να προκαλέσουν νεφρική

υποάρδευση, οδηγώντας σε ONB, ειδικά σε ασθενείς με διαταραγμένη ικανότητα αυτορρύθμισης της νεφρικής αιματικής ροής [64]. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη 5127 μη-καρδιοχειρουργικών ασθενών διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ONB (adjusted OR: 2.34; 95% CI: 1.35-4.05), όταν διεγχειρητικά η μέση αρτηριακή πίεση ήταν < 60mmHg για διάστημα μεγαλύτερο των 20 λεπτών ή < 55mmHg για διάστημα μεγαλύτερο των 10 λεπτών [66]. Βάσει των ευρημάτων αυτών συνιστάται η ελαχιστοποίηση της διάρκειας των επεισοδίων υπότασης. Δυστυχώς δεν υπάρχει κάποια γενική σύσταση σχετικά με το ποια ελάχιστη τιμή ΜΑΠ θεωρείται επαρκής. Όπως προκύπτει από μία πρόσφατη μελέτη [74], ο εξατομικευμένος έλεγχος της αρτηριακής πίεσης κατά την περιεγχειρητική περίοδο μπορεί να μειώσει σημαντικά την επίπτωση της ONB.

## 2. *Χορήγηση υγρών*

Ο κύριος στόχος της περιεγχειρητικής χορήγησης υγρών είναι η σταθεροποίηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς και η διατήρηση της πίεσης άρδευσης των οργάνων [75]. Διάφορες μελέτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς έδειξαν ότι η υπερφόρτωση με υγρά σχετίζεται με ιστικό οίδημα, το οποίο οδηγεί σε εμφάνιση ONB και επιδείνωση τυχόν προϋπάρχουσας νεφρικής δυσλειτουργίας [76, 77]. Η ποσότητα σε συνδυασμό με το είδος των χορηγούμενων υγρών φαίνεται πως παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της ONB. Είναι γνωστό πλέον ότι η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων φυσιολογικού ορού (NaCl 0.9%) οδηγεί σε υπερχλωραιμική οξέωση και αγγειοσυσπασση των νεφρικών αγγείων, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ONB [78-80]. Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες απέδειξαν ότι η χορήγηση φυσιολογικού ορού σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς συνοδεύτηκε από υψηλότερο ποσοστό δυσμενών εκβάσεων (θάνατος, εμμένουσα νεφρική δυσλειτουργία και χρήση εξωνεφρικής κάθαρσης) έναντι της χορήγησης ισορροπημένων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων [50, 81]. Κατά συνέπεια, η χρήση ισορροπημένων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων και ο ενδεδειγμένος περιεγχειρητικός αιμοδυναμικός έλεγχος θεωρούνται θεμελιώδους σημασίας μέτρα πρόληψης της περιεγχειρητικής ONB.

## 3. *Φαρμακευτικές παρεμβάσεις*

Παρά τις εκτεταμένες μελέτες δεκαετιών δυστυχώς δεν έχει βρεθεί φαρμακευτική ουσία ικανή να προλάβει ή να θεραπεύσει την ONB. Ο **Πίνακας 5** παρουσιάζει μία σύνοψη των διαφόρων φαρμακευτικών παραγόντων που έχουν μελετηθεί για την πρόληψη εμφάνισης της περιεγχειρητικής ONB.

**Πίνακας 5: Φαρμακευτικές παρεμβάσεις πρόληψης περιεγχειρητικής ONB.**

<b>Αγγειοδραστικά και διουρητικά φάρμακα</b>	<b>Κυτταροπροστατευτική θεραπεία</b>
Ντοπαμίνη	Δεξμεδετομιδίνη <sup>α</sup>
Φενολντοπάμη	Προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες
Θεοφυλλίνη	Στεροειδή
Ανασυνδυασμένο κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο	N-ακετυλκυστεΐνη
Αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης	Αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος
Ανταγωνιστής υποδοχέων αγγειοτενσίνης II	Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνες)
Φουροσεμίδη	Διττανθρακικό νάτριο

Όπου **α**: αρκετά υποσχόμενη φαρμακευτική ουσία, απαιτούνται περισσότερες μελέτες  
**Συντομογραφίες: ONB**: οξεία νεφρική βλάβη, **HMG-CoA**: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme: 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ συνένζυμο A.

Η **Δεξμεδετομιδίνη**, ένας εξαιρετικά εκλεκτικός αγωνιστής των α2-υποδοχέων, χρησιμοποιείται στην περιεγχειρητική πρακτική εξαιτίας της ηρεμιστικής, αναλγητικής και αγχολυτικής της δράσης. Επιπλέον, η διεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης επιτυγχάνει μείωση της απελευθέρωσης της νορεπινεφρίνης, βελτίωση της αιμοδυναμικής σταθερότητας και επίτευξη ισορροπίας μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου από το μυοκάρδιο, δράσεις με ευεργετική επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Οι νεφρο-προστατευτικές ιδιότητες της δεξμεδετομιδίνης επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα σε κλινικές μελέτες που αφορούσαν καρδιοχειρουργικούς ασθενείς με φυσιολογική ή ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία προεγχειρητικά, επιδεικνύοντας σημαντική ελάττωση της επίπτωσης της μετεγχειρητικής ONB [82-84]. Επίσης, σε τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 200 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας, η επίπτωση ONB και μείζονων επιπλοκών κατά τις πρώτες 48 ώρες μετεγχειρητικά [85] ήταν σαφώς μειωμένη στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (14% έναντι 33%; OR: 0.33; 95% CI: 0.164–0.667; p= 0.002). Οι συγγραφείς της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης, εξαιτίας της συμπαθητικολυτικής της δράσης, ενδέχεται να συμβάλει στην πρόληψη της ONB.

Οι **αναστολείς της 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ συνένζυμο Α αναγωγάσης** (στατίνες), πέραν της ελάττωσης των επιπέδων χοληστερόλης και κατά συνέπεια του καρδιαγγειακού κινδύνου, φάνηκε να μειώνουν την επίπτωση της ONB συνεπεία της πλειοτρόπου δράσης που διαθέτουν [86]. Πρόσφατες ωστόσο μελέτες δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν την παραπάνω παρατήρηση [87, 88]. Συστάσεις που να αφορούν στη χορήγηση ή όχι στατινών για την πρόληψη ONB δεν μπορούν να γίνουν λόγω έλλειψης προοπτικών μελετών [15].

Το **διττανθρακικό νάτριο** θεωρείτο ότι ασκεί προστατευτική δράση στο νεφρό μέσω της αλκαλοποίησης των ούρων [89]. Μεγάλες, ωστόσο, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν απέδειξαν κανενός είδους όφελος από τη χρήση του [90, 91].

Συνοψίζοντας, εκτός από την δεξμεδετομιδίνη δεν υπάρχει μέχρι σήμερα καμία φαρμακευτική ουσία που να έχει δοκιμασθεί σε κλινικές μελέτες και να υπόσχεται σημαντικό ρόλο στην πρόληψη εμφάνισης ONB.

#### 4. *Remote Ischemic Preconditioning (RIPC)*

Το απομακρυσμένο ισχαιμικό preconditioning (Remote Ischemic Preconditioning, RIPC) αποτελεί έναν αποτελεσματικό και άνευ επιπλοκών χειρισμό, ο οποίος εκλύει ενδογενείς προστατευτικούς μηχανισμούς έναντι της υποξικής βλάβης. Ουσιαστικά πρόκειται για παροδικά, βραχείας διάρκειας προκλητά επεισόδια ισχαιμίας, ακολουθούμενα από επαναιμάτωση. Οι δε προστατευτικές δράσεις του δεν περιορίζονται μόνο στον ιστό ή στο όργανο που εκτίθεται στο χειρισμό, αλλά επεκτείνονται και σε απομακρυσμένους ιστούς [92-94]. Ο νεφρός, εξαιτίας του υψηλού μεταβολικού του ρυθμού και της πολύπλοκης ανατομίας του αγγειακού του δικτύου, θεωρείται όργανο ιδιαίτερα επιρρεπές σε βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης [95], αφού ισχαιμία διάρκειας 20 λεπτών είναι ικανή να προκαλέσει μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη. Με σκοπό λοιπόν την προστασία των νεφρών από το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης εφαρμόζεται RIPC ερέθισμα σε ένα απομακρυσμένο όργανο, συνήθως ένα εκ των δύο άνω άκρων. Οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί του RIPC είναι πολύπλοκοι και δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Ωστόσο γνωρίζουμε ότι η μετάδοση του ερεθίσματος του RIPC έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή ανοίγματος των καναλιών διαπερατότητας των μιτοχονδρίων, με τελική κατάληξη την αποτροπή του κυτταρικού θανάτου [95]. Οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με την επίδραση του RIPC στη νεφρική λειτουργία σε χειρουργικούς ασθενείς έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα, αφού ορισμένες μελέτες κατέληξαν σε θετικά συμπεράσματα [45, 96], ενώ άλλες όχι [97, 98]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένα αναισθητικά φάρμακα, όπως η προποφόλη, αναστρέφουν την προστατευτική επίδραση του RIPC [99]. Η χρήση της προποφόλης θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει τα προαναφερθέντα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα

αντιφατικά αποτελέσματα των μελετών και δεδομένου ότι το RIPC είναι μία μέθοδος που εφαρμόζεται εύκολα, χωρίς επιπρόσθετο κόστος και χωρίς κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, η ζυγαριά κλίνει προς όφελος του RIPC [98], το οποίο θα μπορούσε να θεωρηθεί μέρος μίας στρατηγικής πρόληψης της περιεγχειρητικής ONB σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

### 5. Δέσμη μέτρων της KDIGO (KDIGO Bundle)

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της **Kidney Disease Initiative Global Outcomes (KDIGO)** συνιστούν την υιοθέτηση και εφαρμογή μίας δέσμης προληπτικών μέτρων σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ONB. Η δέσμη αυτή περιλαμβάνει τα εξής μέτρα (**Εικόνα 2**):

- Τη διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου και της πίεσης άρδευσης των νεφρών
- Τη διακοπή και αποφυγή νεφροτοξικών παραγόντων και σκιαγραφικών ουσιών
- Τη συστηματική παρακολούθηση της κρεατινίνης του ορού και της ωριαίας διούρησης
- Τη διατήρηση νορμογλυκαιμίας
- Την εφαρμογή λειτουργικού αιμοδυναμικού monitoring, όπου ενδείκνυται.

**Εικόνα 2: Προτεινόμενη δέσμη προληπτικών μέτρων της KDIGO βάσει σταδίου της ONB[6]**

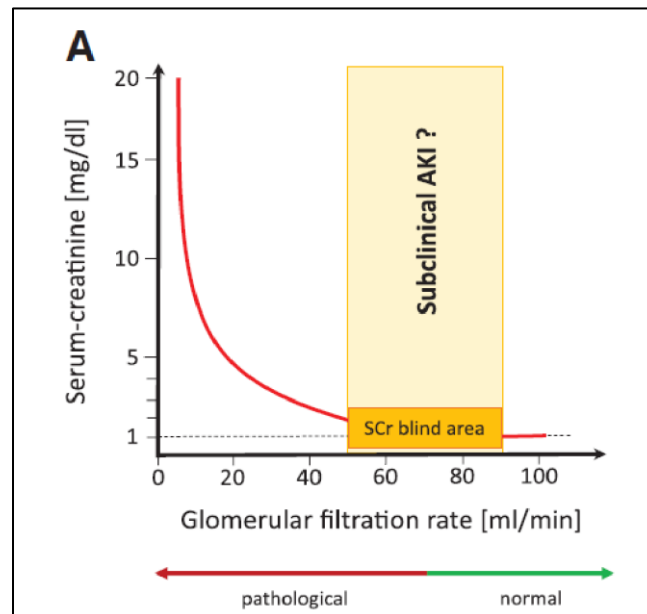
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ KDIGO ΓΙΑ ONB			
Υψηλού Κινδύνου	ΣΤΑΔΙΟ ONB		
	ΣΤΑΔΙΟ 1	ΣΤΑΔΙΟ 2	ΣΤΑΔΙΟ 3
	Διακοπή όλων των νεφροτοξικών φαρμάκων		
	Εξασφάλιση ενδαγγειακού όγκου και πίεσης άρδευσης		
	Σκέψη για χρήση λειτουργικής αιμοδυναμικής παρακολούθησης		
	Παρακολούθηση κρεατινίνης ορού και διούρησης		
	Αποφυγή υπεργλυκαιμίας		
	Σκέψη για εναλλακτικές απεικονιστικές μεθόδους άνευ σκιαγραφικού		
	Μη επεμβατική διαγνωστική διερεύνηση		
	Σκέψη για επεμβατική διαγνωστική διερεύνηση		
		Έλεγχος ορθής δοσολογίας φαρμάκων	
		Σκέψη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης	
		Σκέψη για εισαγωγή στη ΜΕΘ	
		Αποφυγή καθετηριασμού υποκλειδίου φλέβας	

Μόλις πρόσφατα δύο μονοκεντρικές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, σε καρδιοχειρουργικούς [100] και σε μη-καρδιοχειρουργικούς [101] ασθενείς υψηλού κινδύνου για περιεγχειρητική ONB, απέδειξαν ότι η διαχείριση των ασθενών βάσει μίας τέτοιας προκαθορισμένης δέσμης μέτρων συνεπάγεται ελάττωση της επίπτωσης της μέτριοις προς σοβαρού βαθμού ONB, της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ, αλλά και στο νοσοκομείο.

### Οι Βιοδείκτες στη Διάγνωση της ONB

Ακόμα και σήμερα τα παραδοσιακά διαγνωστικά εργαλεία για την ανίχνευση και παρακολούθηση της ONB στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η κρεατινίνη του ορού και η αποβολή ούρων, παράμετροι που αποτελούν δείκτες νεφρικής λειτουργίας, χωρίς ωστόσο να αποτελούν δείκτες «δομικής» νεφρικής βλάβης [102]. Η κρεατινίνη του ορού, πέραν του ότι αποτελεί έναν καθυστερημένο και μη ευαίσθητο δείκτη των μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας [103], αδυνατεί να διακρίνει μεταξύ δομικής νεφρικής βλάβης και λειτουργικής διαταραχής συνεπεία αιμοδυναμικών μεταβολών, ενώ η συγκέντρωσή της επηρεάζεται από διάφορους άλλους παράγοντες [104, 105]. Επιπροσθέτως, άτομα με ελαττωμένη μυϊκή μάζα μπορεί να μην εμφανίσουν σημαντικό βαθμού αύξηση της κρεατινίνης ορού παρά την ύπαρξη σοβαρής νεφρικής βλάβης.

**Εικόνα 3. Υποκλινική ONB. Σχέση μεταξύ GFR και κρεατινίνης ορού [106].**



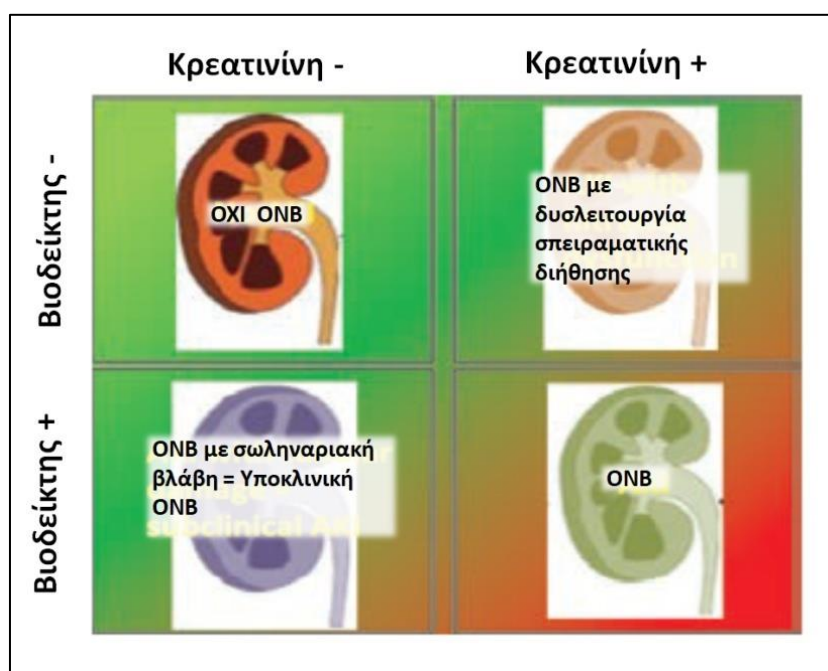
Η κρεατινίνη ορού μεταβάλλεται όταν ο GFR ελαττωθεί κατά τουλάχιστον 50%. Υπάρχει μία «τυφλή περιοχή» κρεατινίνης ορού, όπου δεν παρατηρείται μεταβολή της τιμής της SCr, αλλά έχει ήδη προκληθεί υποκλινική ONB.

**Συντομογραφίες:** **ONB:** οξεία νεφρική βλάβη, **SCr:** Serum creatinine, κρεατινίνη ορού.

Λόγω των ανωτέρω, οι ερευνητικές δραστηριότητες των τελευταίων ετών έχουν επικεντρωθεί στην αναγνώριση νέων βιοδεικτών, οι οποίοι απελευθερώνονται πριν την αύξηση της κρεατινίνης του ορού ή/και τη μείωση της αποβολής των ούρων [106, 107].



Εικόνα 4: Διάγνωση ONB βασιζόμενη σε βιοδείκτες [106].



Διάγνωση ONB βασιζόμενη σε λειτουργικούς δείκτες (κρεατινίνη ορού) και δείκτες βλάβης (νέοι βιοδείκτες). Η χρήση των βιοδεικτών βλάβης επιτρέπει την πρώιμη διάγνωση υποκλινικής ONB.

**Συνομογραφίες: ONB:** οξεία νεφρική βλάβη.

Θα αναφερθούν αναλυτικά οι διάφοροι βιοδείκτες ONB που έχουν μελετηθεί τα τελευταία χρόνια, τα πλεονεκτήματά τους καθώς και οι περιορισμοί τους ως διαγνωστικά εργαλεία της ONB. Δύο εκ των βιοδεικτών αυτών, η Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), αλλά κυρίως το γινόμενο του Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2) και της Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7), έχουν θεωρηθεί αρκετά υποσχόμενοι [108] και ως εκ τούτου έχουν σχετικά πρόσφατα εισαχθεί στην κλινική πράξη.

### 1. *Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin*

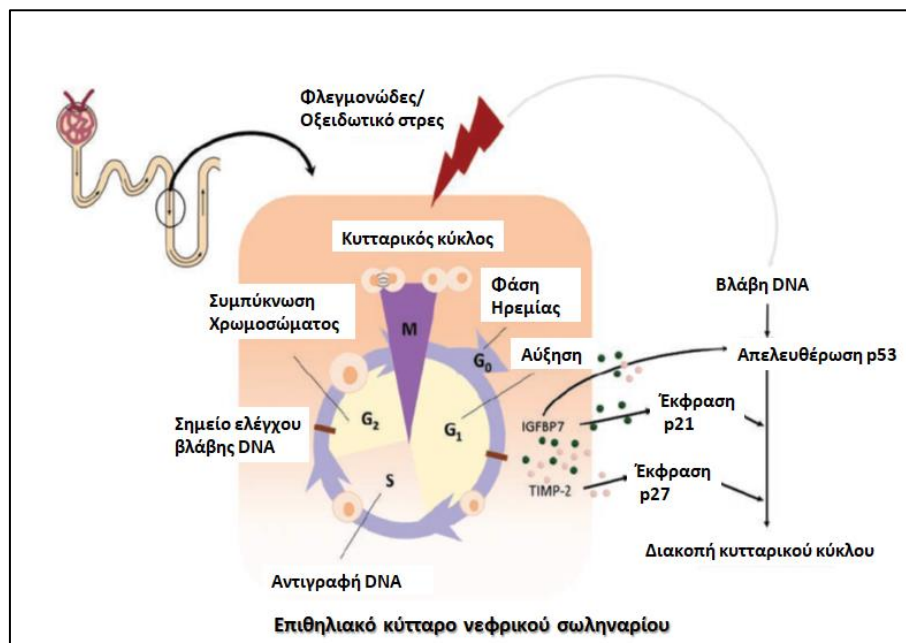
Η Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) είναι μία πρωτεΐνη μοριακού βάρους 25 kDa, πρακτικά μη ανιχνεύσιμη στα ούρα των υγιών ατόμων. Μετά όμως από ισχαιμική ή τοξική προσβολή των νεφρών παρατηρείται σημαντική αύξησή της στον ορό και στα ούρα, δίνοντας γένεση στη θεωρία ότι η NGAL αποτελεί την «τροπονίνη» των νεφρών [109]. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες αναφορικά με τον προγνωστικό ρόλο της NGAL κατέληξαν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα, με κάποιους ερευνητές να υποστηρίζουν το ρόλο της ως σχεδόν ιδανικό για την πρώιμη αναγνώριση της ONB, ενώ άλλοι να την θεωρούν περιορισμένης διαγνωστικής αξίας [110, 111]. Η εξήγηση για τη σημαντική απόκλιση των συμπερασμάτων των

μελετών αυτών είναι ότι δεν έχει ορισθεί η βέλτιστη χρονική στιγμή προσδιορισμού της συγκεκριμένης ουσίας καθώς και η επίδραση ορισμένων συν-νοσηροτήτων του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη ότι η NGAL είναι ικανή να προβλέψει την εμφάνιση ONB μόνο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα φυσιολογική νεφρική λειτουργία [112]. Επιπρόσθετο μειονέκτημα της NGAL είναι η ύπαρξη διαφόρων ισο-μορφών της NGAL, που απελευθερώνονται από διαφορετικούς ιστούς [113], και τις οποίες τα διαθέσιμα διαγνωστικά tests αδυνατούν να διαχωρίσουν. Κατά συνέπεια η κλινική χρησιμότητα της NGAL έχει αμφισβητηθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια.

## 2. *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2) x Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)*

Η διακοπή του κυτταρικού κύκλου των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων εμπλέκεται στην παθογένεση της ONB [114], υποδηλώνοντας ότι η ανίχνευση των σχετιζόμενων με τη διαδικασία αυτή πρωτεϊνών θα μπορούσε να συμβάλει στην πρώιμη διάγνωση της ONB (**Εικόνα 5**). Το φλεγμονώδες ή οξειδωτικό stress οδηγεί σε βλάβη του DNA των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων, προκαλώντας απελευθέρωση των TIMP-2 και IGFBP7. Ο TIMP-2 ενισχύει την έκφραση του p27, ενώ ο IGFBP7 ευοδώνει την έκφραση των p53 και p21, με αποτέλεσμα την παύση της G1 φάσης του κυτταρικού κύκλου.

**Εικόνα 5: Κυτταρικός κύκλος και [TIMP-2]x[IGFBP7][114].**



**Συνομογραφίες:** **G<sub>0</sub>**: φάση ηρεμίας, **G<sub>1</sub>**, **G<sub>2</sub>**: φάσεις κυτταρικής αύξησης, **M**: φάση μίτωσης, **S**: φάση σύνθεσης DNA, **p**: πρωτεΐνη.

Ο κυτταρικός κύκλος αποτελείται από 2 φάσεις: την **ενδιάμεση φάση** και τη **μίτωση**. Η ενδιάμεση φάση -που συνιστά την προπαρασκευαστική φάση σύνθεσης του DNA- αποτελείται από τις φάσεις **gap-1 (G1)**, **synthesis (S)** και **gap-2 (G2)**, ενώ κατά τη διάρκεια της μίτωσης **[(M) φάση]** το κύτταρο διαιρείται. Σε συνθήκες stress των σωληναριακών κυττάρων παρατηρείται αναστολή του κυτταρικού κύκλου στην G1 φάση, γεγονός που λειτουργεί ως προστατευτικός μηχανισμός του κυττάρου για την αποφυγή πιθανής βλάβης του DNA κατά την επόμενη φάση της κυτταρικής διαίρεσης [115]. Ουσίες όπως ο **TIMP-2** και η **IGFBP7** απελευθερώνονται κατά τη διακοπή της G1 φάσης και συνεπώς ανιχνεύονται σε πολύ πρώιμο στάδιο της ONB [108, 116]. Φαίνεται δε ότι ο TIMP-2 και η IGFBP7 συνιστούν επίσης προγνωστικούς δείκτες τόσο ανάκαμψης της νεφρικής λειτουργίας, όσο και δείκτες βαρύτητας της ONB και θνητότητας [117].

Βάσει των ανωτέρω, η Αμερικανική Νεφρολογική Εταιρεία συνέστησε τη χρήση του συνδυασμού των TIMP-2 και IGFBP7 για τη διάγνωση ONB σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, τουτέστιν βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ, ηλικίας  $\geq 21$  ετών με έναν τουλάχιστον επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για ONB, όπως καρδιοχειρουργική ή άλλη μείζονα χειρουργική επέμβαση ή παρουσία σήψης [118].

### 3. Ο αναδυόμενος ρόλος των βιοδεικτών ONB

Εν αντιθέσει με την κρεατινίνη του ορού, οι βιοδείκτες της ONB διαθέτουν την ικανότητα της πρώιμης ανίχνευσης της δομικής -σωληναριακής κατά κανόνα- νεφρικής βλάβης και κατ' επέκταση της έγκαιρης αναγνώρισης των ασθενών που πρόκειται να αναπτύξουν ONB [119, 120]. Πέραν τούτου, οι βιοδείκτες μπορούν δυνητικά να συμβάλουν στην αξιολόγηση της βαρύτητας της βλάβης, στη διαφοροδιάγνυσή της καθώς και στην ανίχνευση της αναστροφής της προκληθείσας βλάβης [121]. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν αναγνωρισθεί αρκετοί πιθανοί νέοι βιοδείκτες, οι οποίοι δύνανται να ανιχνευθούν στον ορό ή στα ούρα ασθενών με ONB [122]. Μεταξύ των δεικτών αυτών περιλαμβάνονται η **neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)** [123-125], το **kidney injury molecule 1 (KIM-1)** [126, 127], η **interleukin 18 (IL-18)** [128], η **liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)** [129], η **insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)** [108], η **calprotectin** [130], το **urine angiotensinogen (AGT)** [131] και τα **urine microRNAs** [132, 133].

### 4. Βιοδείκτες οξείας νεφρικής βλάβης

#### 4.1. Κυστατίνη C ορού – Ένας λειτουργικός δείκτης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης

Η κυστατίνη C είναι μία πρωτεΐνη 122 αμινοξέων χαμηλού μοριακού βάρους (13 kDa), η οποία διηθείται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα και επανααρροφάται πλήρως στο εγγύς σωληνάριο, όπου καταβολίζεται σχεδόν πλήρως. Σε αντίθεση δε με την κρεατινίνη, η κυστατίνη C δεν απεκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάρια. Εξαιτίας των παραπάνω ιδιοτήτων τα

επίπεδα της κυστατίνης C στον ορό καθορίζονται σχεδόν εξ ολοκλήρου από τη σπειραματική διήθηση, και επιπρόσθετα, πολλοί από τους περιορισμούς της κρεατινίνης ορού, όπως η επίδραση της διατροφής, της μυϊκής μάζας και του φύλου δεν ισχύουν για την κυστατίνη C. Επειδή η κυστατίνη C εκκρίνεται από τα κύτταρα του οργανισμού, ο όγκος κατανομής της είναι κατά κύριο λόγο εξωκυττάριος και αντιστοιχεί στο ένα τρίτο περίπου του όγκου κατανομής της κρεατινίνης ορού. Κατά συνέπεια, ο χρόνος ημίσειας ζωής της κυστατίνης C είναι περίπου το ένα τρίτο εκείνου της κρεατινίνης ορού, που σημαίνει ότι steady state συγκεντρώσεις της κυστατίνης C επιτυγχάνονται τρεις φορές ταχύτερα σε σύγκριση με την κρεατινίνη ορού. Αυτά τα χαρακτηριστικά επιτρέπουν τη χρήση της κυστατίνης C ορού εναλλακτικά της κρεατινίνης ορού ή σε συνδυασμό με αυτήν ως εναλλακτικό δείκτη της νεφρικής λειτουργίας. Πράγματι, παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι η κυστατίνη C ορού υπερτερεί σαφώς της κρεατινίνης ορού ως δείκτης νεφρικής λειτουργίας [134], ενώ ως αποτέλεσμα μετέπειτα μελετών, η χρήση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) με βάση την κυστατίνη C έχει εδραιωθεί πλέον ως το πλέον αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση και παρακολούθηση της χρόνιας νεφρικής νόσου [135], καθώς και για την πρόβλεψη δυσλειτουργίας του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού [136].

### **Η κυστατίνη C στην ONB**

Η κυστατίνη C ορού φάνηκε να υπερέχει της κρεατινίνης στις περισσότερες μελέτες που αφορούσαν την έγκαιρη διάγνωση της ONB, με την κυστατίνη C να ανιχνεύει την ONB 24 με 48 h νωρίτερα από την κρεατινίνη [137]. Η επίδοση της κυστατίνης C ως δείκτης νεφρικής δυσλειτουργίας έχει μελετηθεί σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη ONB. Σε μία μετα-ανάλυση 30 προοπτικών μελετών, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 4247 ενήλικες, με 982 εξ' αυτών να αναπτύσσουν ONB, η κυστατίνη C ορού φάνηκε να διαθέτει υψηλή προγνωστική αξία για τη διάγνωση ONB ανεξαρτήτου αιτίας, με τιμή AUC 0.89 [137].

Ένα ενδιαφέρον στοιχείο της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης είναι η διαφορετική επίδοση της κυστατίνης C ως διαγνωστικού δείκτη στα διαφορετικά χρονικά σημεία μετά την επέλευση της νεφρικής βλάβης. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η τιμή AUC αυξήθηκε από 0.80 στο χρονικό διάστημα 1-12 ώρες σε 0.89 στις χρονικές στιγμές των 24 και 48 ωρών μετά τη βλάβη, ενώ μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση η τιμή AUC αυξήθηκε από 0.77 στο χρονικό διάστημα των 0-6 h σε 0.90 στο χρονικό διάστημα των 12-24 h από το πέρας της επέμβασης. Σε μία άλλη μελέτη καρδιοχειρουργικών ασθενών ο Haase-Fielitz έδειξε ότι η κυστατίνη C ορού, μετρούμενη εντός 6 ωρών από το πέρας της επέμβασης, διέθετε 71% ευαισθησία και 53% ειδικότητα για τη διάγνωση ONB [138](Πίνακας 6).

Αυτή η «καθυστερημένη» επίδοση της κυστατίνης C στη διάγνωση της ONB αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι υπό μη σταθερές συνθήκες η κυστατίνη C αδυνατεί -όπως εξάλλου και η κρεατινίνη- να εκτιμήσει τον GFR σε πραγματικό χρόνο. Σε μελέτη ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ, η κυστατίνη C ορού ήταν ισχυρός προγνωστικός δείκτης εμφάνισης ONB κατά τις ημέρες 1 έως 3 από την εισαγωγή, με τιμές AUC 0.885, 0.893 και 0.901, αντίστοιχα [139]. Ενώ σε ασθενείς με τραυματικής αιτίας αιμορραγική καταπληξία η τιμή AUC της κυστατίνης C ορού για την ανίχνευση ONB ήταν 0.728 (95% CI: 0.570-0.886) υποδηλώνοντας έτσι μέτρια ικανότητα πρόβλεψης της ONB στα πρώιμα στάδια της αιμορραγικής καταπληξίας [140].

**Πίνακας 6: Απόδοση βιοδεικτών σε διαφορετικά χρονικά σημεία μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση ή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς βάσει πολυκεντρικών μελετών.**

	Καρδιοχειρουργική επέμβαση			Βαρέως πάσχοντες ασθενείς		
	Προεγχειρητική αξιολόγηση κινδύνου ONB	Πρώιμη μετεγχειρητική διάγνωση ONB	Εξέλιξη ONB	Πρώιμη διάγνωση ONB	Ταξινόμηση ONB (παροδική vs εμμένουσας ONB)	Πρόβλεψη εξωνεφρικής κάθαρσης
<b>U NGAL</b>	N/A	+	-	+	+	+
<b>NGAL ορού</b>	-	+	+	+	?	-
<b>U Κυστατίνη C</b>	N/A	-	-	+	+	+
<b>Κυστατίνη C ορού</b>	+	?	N/A	?	N/A	?
<b>U IL-18</b>	N/A	+	+	+	+	+
<b>U KIM-1</b>	N/A	+	-	+	-	-
<b>U πρωτεΐνη/αλβουμίνη</b>	+	+	+	?	?	?
<b>BNP ορού</b>	+	N/A	+	N/A	N/A	N/A

**Συντομογραφίες: ONB:** Οξεία νεφρική βλάβη, **NGAL:** neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **KIM-1:** kidney injury molecule-1, **U:** ούρων, **vs:** έναντι.

**Όπου: N/A** = δεν εφαρμόζεται, **+** = δημοσιευμένα στοιχεία υποστηρίζουν την ικανότητα ανίχνευσης αυτής της παραμέτρου, **-** = δημοσιευμένα στοιχεία δεν υποστηρίζουν την ικανότητα ανίχνευσης αυτής της παραμέτρου, **?** = χωρίς στοιχεία από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες για αυτό το βιοδείκτη/αυτή την παράμετρο.

Σε άλλες μελέτες φάνηκε ότι η κυστατίνη C ορού αποτελεί χρήσιμο δείκτη για την έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση της ONB οφειλόμενης σε σκιαγραφικές ουσίες (contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI), τόσο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο όσο και σε υγιή άτομα. Στις περισσότερες εκ των μελετών αυτών η κυστατίνη C ορού ήταν σε θέση να διαγνώσει την CI-AKI στις 24 ώρες μετά την έκθεση, δηλαδή 24 ώρες νωρίτερα σε σχέση με την κρεατινίνη ορού [141, 142], ενώ αύξηση της συγκέντρωσης της κυστατίνης C μεγαλύτερη του 10% αποτελούσε από μόνη της

ισχυρό προγνωστικό δείκτη δυσμενούς έκβασης (OR: 4.0; 95% CI: 1.7-8.5 για κίνδυνο θανάτου ή ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης στους 12 μήνες) [141].

Η εξαιρετική επίδοση της κυστατίνης C ως προγνωστικού δείκτη ONB μετά από χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού θα πρέπει μάλλον να αποδοθεί στην σχετικά καθυστερημένη δειγματοληψία, τουτέστιν 24 ώρες μετά την έκθεση στο σκιαγραφικό, χρονικό διάστημα ικανό να επιτρέψει σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της κυστατίνης στον ορό. Οι 24 ώρες ωστόσο, αν και χρήσιμες για την καθημερινή κλινική πράξη, ως χρονικό διάστημα από την επέλευση της νεφρικής βλάβης θεωρούνται ήδη σημαντική καθυστέρηση υπό το πρίσμα της οποιασδήποτε θεραπευτικής παρέμβασης.

Για την πρωιμότερη ανίχνευση της ελάττωσης του GFR θα απαιτηθεί κάποιος βιοδείκτης με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής ή, κατά προτίμηση, η χρησιμοποίηση μίας άμεσης μεθόδου μέτρησης του GFR, όπως π.χ. η φθοριωμένη διήθηση [143, 144]. Η δε χρήση βιοδεικτών δομικής βλάβης (damage biomarkers) -εν αντιθέσει με τους λειτουργικούς δείκτες- αποτελεί μία ενδεχόμενη εναλλακτική λύση.

#### **4.2. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)**

Η NGAL είναι μία πρωτεΐνη μοριακού βάρους 25 kDa, που ανήκει στην οικογένεια των λιποκαλινών και η οποία έχει διαπιστωθεί ότι υπερεκφράζεται στο νεφρό πρῶιμα μετά από ONB ισχαιμικής, σηπτικής ή τοξικής αιτιολογίας, τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και στον άνθρωπο, γεγονός που υποδηλώνει το ρόλο της ως πρῶιμου δείκτη δομικής βλάβης των νεφρικών σωληναρίων [145-147]. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι κύριες έδρες παραγωγής της NGAL στο νεφρό εδράζονται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στα κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου [148-150].

Η αύξηση στη συγκέντρωση της NGAL στα ούρα ανιχνεύεται ήδη 3 ώρες μετά την εγκατάσταση της σωληναριακής βλάβης, φθάνοντας στο μέγιστό της περίπου 6 έως 12 ώρες μετά τη βλάβη [109, 151] και μπορεί να διατηρηθεί έως και 5 ημέρες, αναλόγως της βαρύτητας της βλάβης [152, 153], ενώ φαίνεται ότι η έκφρασή της ακολουθεί μία «δοσο-εξαρτώμενη» καμπύλη αναλόγως της βαρύτητας νεφρικής βλάβης [107, 154, 155]. Επιπροσθέτως, υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η αυξημένη συγκέντρωση της NGAL στα ούρα μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ μίας «δομικής» νεφρικής βλάβης και μίας «λειτουργικής» βλάβης οφειλόμενης σε αιμοδυναμικές μεταβολές, εξαιτίας μειωμένου δραστικού αγγειακού όγκου αίματος [123, 151, 156, 157].

Από όλους τους βιοδείκτες του **Πίνακα 6** η NGAL αποτελεί τον δείκτη εκείνο που έχει μελετηθεί εκτενέστερα. Η επίδοση της NGAL ως προγνωστικός δείκτης ONB έχει μελετηθεί σε

διάφορους πληθυσμούς ασθενών: Σε παιδιατρικά περιστατικά [158], σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς [153, 159], σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς [119, 160], σε ασθενείς στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών [151, 156], καθώς και σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού [161-163].

Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 16 μελετών με συνολικά 2906 ενήλικες ασθενείς ο Ho μελέτησε την NGAL των ούρων ως προγνωστικό δείκτη ONB μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για την NGAL ούρων ήταν 0.72 [164].

Ο προσδιορισμός κατάλληλων cut-off τιμών για τη συγκέντρωση της NGAL αναλόγως του κλινικού σεναρίου φαίνεται να αποτελεί το επόμενο σημαντικό βήμα για την επικύρωση της NGAL ως διαγνωστικού δείκτη στην καθημερινή κλινική πράξη [156].

#### **4.3. Kidney injury molecule 1 (KIM-1)**

Το KIM-1 είναι μία γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 38.7 kDa, η οποία παράγεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στον υγιή νεφρό και σε άλλα όργανα. Μετά από βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης [165], καθώς και σε ONB οφειλόμενη σε φάρμακα [166, 167] αυξάνεται η παραγωγή της από τα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου [168, 169], ενώ θεωρείται ότι συμμετέχει τόσο στη διαδικασία της νεφρικής βλάβης, όσο και στην επιδιόρθωσή της [170, 171].

Μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει ότι το KIM-1 των ούρων μπορεί να συμβάλει στη διάκριση ασθενών με ή χωρίς οξεία σωληναριακή νέκρωση, προβλέποντας τυχόν δυσμενείς εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για εξωνεφρική κάθαρση και της θνητότητας [172, 173].

Οι κλινικές μελέτες αναφορικά με το KIM-1 ως βιοδείκτη ONB έχουν καταλήξει σε ποικίλα αποτελέσματα [126, 127, 174, 175]. Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ο Damman έδειξε ότι το KIM-1 αποτελεί εξαιρετικό προγνωστικό δείκτη εμφάνισης ONB, ενώ αυξημένες συγκεντρώσεις KIM-1 στα ούρα συσχετίζονταν επίσης με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, ανεξαρτήτως του εκτιμώμενου GFR [176].

Σε μία μελέτη 32 βιοδεικτών ούρων ενδεικτικών ONB σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, ο συνδυασμός του KIM-1 με την IL-18 φάνηκε να έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία με τιμή AUC 0.92, σαφώς υψηλότερη των άλλων βιοδεικτών [175]. Αντιθέτως, σε παιδιατρικό πληθυσμό ο Hazle δεν διαπίστωσε ιδιαίτερη προγνωστική αξία του KIM-1, αφού το KIM-1 δεν κατάφερε να αναγνωρίσει τους ασθενείς με δυσμενή έκβαση [177].

#### **4.4. Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)**

Η L-FABP, γνωστή και ως πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων 1 (Fatty Acid binding protein 1, FABP1), είναι μία πρωτεΐνη μοριακού βάρους 14 kDa, που ανήκει στην υπερ-οικογένεια των

πρωτεϊνών δέσμευσης λιπιδίων [178], κύρια αποστολή της οποίας είναι η δέσμευση και μεταφορά λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια με σκοπό την παραγωγή ενέργειας [179].

Στο νεφρό, η L-FABP εδράζεται στο εγγύς σωληνάριο και εκκρίνεται στον αυλό των σωληναρίων μαζί με τοξικά προϊόντα του  $H_2O_2$  [180, 181]. Πρώιμα αυξημένη έκφραση και απέκκριση στα ούρα της L-FABP πριν από την αύξηση της κρεατινίνης ορού έχει περιγραφεί σε διάφορα ζωικά μοντέλα ONB, συμπεριλαμβανομένων μοντέλων ONB στα πλαίσια συνδρόμου ισχαιμίας-επαναιμάτωσης καθώς και χορήγησης σισπλατίνης [182, 183].

Ο Susantitaphong πρόσφατα διεξήγαγε μία συστηματική μετα-ανάλυση αξιολογώντας την επίδοση της L-FABP ως προγνωστικού δείκτη ONB. Η εκτιμώμενη ευαισθησία και ειδικότητα του L-FABP ούρων ήταν 75% και 78% αντίστοιχα για τη διάγνωση της ONB, 69% και 43% για την πρόγνωση ανάγκης εξωνεφρικής κάθαρσης, καθώς και 93% και 79% για την πρόγνωση νοσοκομειακής θνητότητας [184]. Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση, η οποία περιλάμβανε έξι μελέτες με περίπου 1700 ασθενείς, η τιμή AUC της L-FABP ούρων για την πρόβλεψη εμφάνισης ONB μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση ήταν 0.72, με εύρος 0.52-0.85 [164]. Σε ασθενείς μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση ο Zeng διαπίστωσε ότι ο συνδυασμός NGAL και L-FABP αποτελούσε έναν πολλά υποσχόμενο δείκτη πρώιμης διάγνωσης της ONB [185]. Συνοψίζοντας, η L-FABP ούρων φαίνεται να αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη για την πρόβλεψη και διάγνωση της ONB, καθώς και την έκβασή της σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς [186].

#### **4.5. Ιντερλευκίνη 18 (Interleukin 18, IL-18)**

Η IL-18, είναι μία κυτταροκίνη μοριακού βάρους 24 kDa που ανήκει στην οικογένεια των IL-1 κυτταροκινών και η οποία ρυθμίζει την εγγενή και την προσαρμοστική ανοσία [187, 188]. Η IL-18 συντίθεται σε πολλούς ιστούς, μεταξύ των οποίων τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς σωληναρίου και τα κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου [189, 190] και ασκεί προ-φλεγμονώδη δράση [191], με τις συγκεντρώσεις της να αυξάνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η σήψη [192]. Μετά από επεισόδιο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης οι συγκεντρώσεις της IL-18 στα ούρα αρχίζουν να αυξάνονται μετά από περίπου 6 ώρες, φθάνοντας στη μέγιστη τιμή της περίπου 12 ώρες αργότερα, η οποία ανέρχεται έως και στο 25πλάσιο της φυσιολογικής [193, 194].

Λίγες μόνο κλινικές μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο της IL-18 ως βιοδείκτη ONB [128]. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ONB μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση [195, 196]. Άλλες, ωστόσο, μελέτες σε ασθενείς της ΜΕΘ [197] και του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών [156] απέτυχαν να αποδείξουν το ρόλο της IL-18 ως ισχυρού προγνωστικού δείκτη ONB. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο



συμπέρασμα ότι τα παραπάνω αντικρουόμενα αποτελέσματα ενδεχομένως να οφείλονται στην έλλειψη συμφωνίας ως προς την κατάλληλη cut-off τιμή της IL-18 [128].

#### **4.6. Insulinlike growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) και Tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2)**

Η TIMP-2, μία μοριακού βάρους 21 kDa πρωτεΐνη, είναι ενδογενής αναστολέας των μεταλλοπρωτεϊνών. Η IGFBP7, μία μοριακού βάρους 29 kDa πρωτεΐνη, συνδέεται και αναστέλλει την ενεργοποίηση των υποδοχέων του insulin like growth factor 1. Μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η IGFBP7 όσο και η TIMP-2 εμπλέκονται στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου κατά τη διάρκεια των πολύ πρώιμων φάσεων της κυτταρικής βλάβης [108, 198].

Μεταξύ 340 μελετηθέντων υποψήφιων βιοδεικτών πρόβλεψης ONB οι IGFBP7 και TIMP-2 αναγνωρίστηκαν ως οι καλύτεροι βιοδείκτες [108]. Το δε γινόμενο  $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$  στα ούρα φάνηκε να υπερετρεί όλων των άλλων βιοδεικτών (όπως η NGAL και η κυστατίνη C ορού, καθώς και οι KIM-1, IL-18, S-τρανσφεράση γλουταθειόνης και L-FABP ούρων) αλλά και των μεμονωμένων τιμών TIMP-2 και IGFBP7 ως προς την ικανότητα πρόβλεψης εμφάνισης ONB σταδίου 2 ή 3, με τιμή AUC 0.8. Μετέπειτα μελέτες επιβεβαίωσαν το παραπάνω αποτέλεσμα, καταλήγοντας σε τιμές AUC 0.82 [198] και 0.79 [199] για την πρόβλεψη ONB σταδίου 2 και 3 αντίστοιχα, ειδικά σε ασθενείς της ΜΕΘ με υψηλό κίνδυνο για ONB [200].

Η προγνωστική αξία του γινομένου  $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$  ούρων έχει επίσης μελετηθεί σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση [116, 201, 202] και μετά από άλλες μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις [203, 204], αναδεικνύοντας τιμές AUC μεταξύ 0.7 και 0.85. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε 9 μελέτες με συνολικά 1886 ασθενείς, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το γινόμενο  $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$  ούρων διέθετε ευαισθησία 83% και ειδικότητα 72% για την πρόβλεψη εμφάνισης ONB με μία τιμή AUC 0.86, ενώ για την πρόβλεψη σοβαρής ONB (σταδίου 2 ή 3) οι αντίστοιχες τιμές ήταν 92%, 63% και 0.88 [205].

#### **4.7. Καλπροτεκτίνη (Calprotectin)**

Η καλπροτεκτίνη είναι ένα ετεροδιμερές μοριακού βάρους 24 kDa, που αποτελείται από τα δύο μονομερή **S100A8** (10835 Da) και **S100A9** (13242 Da), τα οποία είναι ενδογενείς ενεργοποιητές του Toll-like receptor 4 [206, 207]. Σε ποντίκια έχει παρατηρηθεί παραγωγή **S100A8** και **S100A9** από τα επιθηλιακά κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου σε μοντέλο ONB από ετερόπλευρη απόφραξη ουρητήρα [208] καθώς και μετά από επεισόδιο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης [209]. Σε ασθενείς που υπέστησαν βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης λόγω παροδικού αποκλεισμού της νεφρικής αρτηρίας κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης νεφρών, οι συγκεντρώσεις καλπροτεκτίνης στα ούρα άρχισαν να αυξάνονται σημαντικά προς στο τέλος της

χειρουργικής επέμβασης και έφτασαν στη μέγιστη τιμή τους στις 48 ώρες μετά την επέμβαση, εμφανίζοντας 69-πλάσια αύξηση σε σχέση με την αρχική τους τιμή, ενώ παρέμεναν σημαντικά αυξημένες έως και την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα [210].

Αυξημένες συγκεντρώσεις καλπροτεκτίνης έχουν περιγραφεί ωστόσο και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα [211], η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου [212], το έμφραγμα του μυοκαρδίου [213], ο ουροθηλιακός καρκίνος [210], ο καρκίνος του προστάτη [214] και άλλες [215-217]. Δεδομένου δε ότι η καλπροτεκτίνη προέρχεται κυρίως από ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, η ύπαρξη πυουρίας μπορεί να αυξήσει σημαντικά την καλπροτεκτίνη ούρων. Κατά συνέπεια, η ερμηνεία αυξημένων συγκεντρώσεων καλπροτεκτίνης στα ούρα απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή [120]. Μελέτες οι οποίες εξέτασαν τη διαγνωστική ακρίβεια της καλπροτεκτίνης στη διαφορο-διάγνωση της προ-νεφρικής από τη νεφρική ONB ανέδειξαν ιδιαίτερα υψηλή ακρίβεια της ουσίας αυτής, με τιμές AUC που κυμαίνονταν από 0.92 έως 0.97 [130, 218-220].

#### **4.8. Αγγειοτενσινογόνο ούρων (Urine angiotensinogen, AGT)**

Το AGT είναι μία πρωτεΐνη μήκους 453 αμινοξέων με 10 N-τερματικά αμινοξέα που διασπώνται από την ρενίνη, οδηγώντας έτσι στο σχηματισμό της αγγειοτενσίνης I. Η αγγειοτενσίνη I μετατρέπεται περαιτέρω σε αγγειοτενσίνη II από το μετατροπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης [131, 221]. Δεδομένα από μελέτες σε ζωικά μοντέλα ONB υποδεικνύουν ότι η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης του νεφρού συμβάλλει στην παθογένεση της ONB [222-225]. Η αύξηση του AGT ούρων θεωρείται σήμερα ως ένας από τους περισσότερα υποσχόμενους βιοδείκτες εξέλιξης της ONB σε ασθενείς με οξεία μη-αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια [131, 226-228].

Η ανεύρεση AGT σε ούρα υγιών ανθρώπων και ζώων χωρίς νεφρική νόσο ενισχύει τη θεωρία ότι το AGT των ούρων προέρχεται κυρίως από τους νεφρούς [229-232]. Ένας πιθανός μηχανισμός για τις αυξημένες νεφρικές συγκεντρώσεις της αγγειοτενσίνης II θα μπορούσε να είναι το upregulation του mRNA για το AGT στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο [233].

Ο Yang έδειξε ότι στα πλαίσια μη-αντιρροπούμενης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας το AGT ούρων ήταν σε θέση να προβλέψει την εμφάνιση ONB, έχοντας τιμή AUC 0.84, υπερέχοντας δε της NGAL ούρων με αντίστοιχη τιμή AUC 0.78 [226]. Ο Moriyama, αντιθέτως, μελετώντας το ρόλο του AGT ούρων ως προγνωστικού δείκτη ONB μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές AGT ούρων μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ONB [234].

#### 4.9. Μικρο-RNA ούρων (Urine microRNA)

Ένα καινοτόμο πεδίο έρευνας περιλαμβάνει τη μελέτη του ρόλου των micro-RNAs, ενδογενών και μη κωδικοποιούντων μορίων RNA που περιέχουν 18 έως 22 νουκλεοτίδια, στη διάγνωση της ONB [121]. Αυτές οι βραχείες αλυσίδες RNA ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση παρεμποδίζοντας τη μετάφραση πρωτεϊνών και ελέγχοντας την απόπτωση των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων ως απάντηση σε επεισόδια ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς έχει διαπιστωθεί ότι τόσο οι συγκεντρώσεις miR-21 των ούρων όσο και του πλάσματος μπορούν να βοηθήσουν στην ανίχνευση της ONB, με τιμές AUC 0.68 για τα ούρα και 0.80 για το πλάσμα. Επιπλέον, το miR-21 ούρων και πλάσματος φαίνεται ικανό να προβλέψει την εξέλιξη της ONB, με τιμές AUC 0.81 και 0.83 αντίστοιχα [132]. Πρόσφατη πιλοτική μελέτη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ έδειξε ότι ομάδες microRNAs, συμπεριλαμβανομένων των miR-101-3p, miR-127-3p, miR-210-3p, miR-126-3p, miR-26b-5p, miR-146a-5p, miR-27a-3p, miR-93-3p και miR-10a-5p, μεταβλήθηκαν αρκετά 24ωρα πριν από την αύξηση της κρεατινίνης ορού, υποδηλώνοντας την δυνητική τους αξία ως προγνωστικοί δείκτες ONB [235].

#### 5. Προγνωστικοί Βιοδείκτες της έκβασης της ONB

Αν και η έγκαιρη αναγνώριση της ελάττωσης του GFR είναι κρίσιμης σημασίας, ορισμένοι βιοδείκτες φαίνεται ότι διαθέτουν την ικανότητα να παρέχουν πληροφορίες για την εξέλιξη της ONB, ανεξαρτήτως της μεταβολής του GFR [221]. Οι βιοδείκτες αυτοί έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρού βαθμού ONB, της ανάγκης για εξωνεφρική κάθαρση και του κινδύνου θανάτου. Η διαγνωστική ικανότητα των διαφόρων βιοδεικτών για την πρόγνωση έκβασης της ONB και τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**.

Ο συνδυασμός συγκεκριμένων προγνωστικών κλινικών μοντέλων με έναν ή περισσότερους βιοδείκτες φαίνεται να αυξάνει περαιτέρω την ικανότητα πρόβλεψης της έκβασης ενός επεισοδίου ONB. Ο Pike έδειξε ότι ο συνδυασμός της IL-8 πλάσματος με ένα κλινικό μοντέλο 4 μεταβλητών (ηλικία, μέση αρτηριακή πίεση, μηχανικός αερισμός και χολερυθρίνη ορού) ενίσχυσε σημαντικά την πρόβλεψη της πιθανότητας ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας ή θανάτου σε σύγκριση με το σκέτο κλινικό μοντέλο [236]. Παρομοίως, ο συνδυασμός μιας θετικής δοκιμασίας φουροσεμίδης (furosemide stress test) με αυξημένα επίπεδα NGAL > 150ng/mL ή με γινόμενο [TIMP-2] x [IGFBP7] > 0.3 φάνηκε να διαθέτει σημαντικά υψηλότερη προγνωστική αξία ως προς τον κίνδυνο εξέλιξης της ONB, την ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση και τον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με την αντίστοιχη αξία του σκέτου βιοδείκτη [237].

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά διαγνωστικών βιοδεικτών ONB.

Βιοδείκτης	Χαρακτηριστικά/ Λειτουργίες	Τιμές AUC πρόγνωσης ONB	Μελετώμενος πληθυσμός	Περιορισμοί
NGAL	Πρωτεΐνη 25 kDa με ικανότητα δέσμευσης σιδηροφόρων συμπλεγμάτων (βακτηριοστατική δράση)	0.87 0.81 0.95 0.96 0.72 0.80 0.61	Όλοι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς [124] ΤΕΠ [106] ΤΕΠ [146] ΚΔΧ επέμβαση παιδιών [159] ΚΔΧ επέμβαση ενηλίκων [165] ΜΕΘ [161] Προεκλαμψία [237]	Δυνητικά αυξημένη σε σήψη, λοίμωξη ουροποιητικού και ΧΝΝ. [238, 239]  Έλλειψη καθορισμένων cut off values [107]
KIM-1	Διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη 38.7 kDa, με ένα εξωκυττάριο Fc τμήμα (αναγέννηση σωληναριακών κυττάρων, μεσολαβητής της φαγοκυττάρωσης αποπτωτικών κυττάρων)	0.71 0.85 0.77 0.69	ΤΕΠ [106] ΚΔΧ επέμβαση [127] ΜΕΘ και άλλα τμήματα [127] Όλα τα τμήματα του νοσοκομείου [240]	Δυνητικά αυξημένη στη χρόνια πρωτεϊνουρία και σε φλεγμονώδεις νόσους [121, 241]  Υψηλό κόστος & περιορισμένη διαθεσιμότητα [107]
L-FABP	Πρωτεΐνη 14 kDa της υπερ-οικογένειας των πρωτεϊνών δέσμευσης λιπιδίων (συμβάλλει στην πρόσληψη και ενδοκυττάρια μεταφορά λιπαρών οξέων)	0.70 0.72 0.75	ΤΕΠ [106] ΚΔΧ επέμβαση ενηλίκων [165] ΜΕΘ [242]	Ισχυρή συσχέτιση με αναιμία σε μη διαβητικούς ασθενείς [243]
IL-18	Κυτταροκίνη 24 kDa της οικογένειας των IL-1 κυτταροκινών (ρυθμίζει εγγενή και προσαρμοστική ανοσία)	0.64 0.82 0.59	ΤΕΠ [106] ΚΔΧ επέμβαση παιδιών [196] ΜΕΘ [244]	Αβέβαιη πρόβλεψη για την ONB ενηλίκων [121]

[TIMP-2] × [IGFBP7]	<b>TIMP-2:</b> Πρωτεΐνη 21 kDa, ενδογενής αναστολέας των μεταλλο-πρωτεϊνών <b>IGFBP7:</b> Πρωτεΐνη 29 kDa, συνδέεται και αναστέλλει την ενεργοποίηση των υποδοχέων του IGF-1 (συμμετοχή στην παύση του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1)	0.80 0.82 0.79 0.84 0.82 0.71 0.84 0.85	ΜΕΘ [109] ΜΕΘ [245] ΜΕΘ [200] ΚΔΧ επέμβαση [117] CABG [202] CABG [203] Υψηλού κινδύνου χειρουργικοί ασθενείς [204] Μείζονες επεμβάσεις [205]	Δυνητικά αυξημένο σε ΣΔ [201]
Καλπροτεκτίνη	Ετεροδιμερές μοριακού βάρους 24 kDa, αποτελούμενο από τα δύο μονομερή S100A8 (10835 Da) και S100A9 (13242 Da) Προάγει την επιδιόρθωση βλαβών μετά από ONB	0.97 0.99 0.94	Νοσηλευόμενοι ασθενείς [131] Νοσηλευόμενοι ασθενείς [219] Στεφανιαία μονάδα [220]	Δυνητικά αυξημένη σε λοίμωξη ουροποιητικού, ρευματοειδή αρθρίτιδα, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, έμφραγμα μυοκαρδίου και ουροθηλιακό καρκίνο [121, 131, 211]
AGT ούρων	Πρωτεΐνη μήκους 453 αμινοξέων με 10 N-τερματικά αμινοξέα (νεφρική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης συμβάλλει στην παθογένεση της ONB)	0.84	Οξεία μη-αντιτροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια [227]	Απαιτείται επικύρωση και σε άλλες κλινικές συνθήκες. Πιθανός προγνωστικός δείκτης. Περιορισμένα δεδομένα για το ρόλο του ως διαγνωστικός δείκτης
MicroRNA ούρων	Ενδογενή, μη κωδικοποιούντα μικρά μόρια RNA (18 έως 22 νουκλεοτιδίων). Αύξηση miR-210 σε συνθήκες υποξίας. miR-21 ελέγχει νέκρωση και απόπτωση σωληναριακών κυττάρων και προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό ως απάντηση σε βλάβη ισχαιμίας-επαναμάτωσης	0.68 0.80 0.93-1.0	miR-21 ούρων σε ΚΔΧ επέμβαση [133] miR-21 ορού σε ΚΔΧ επέμβαση [133] MicroRNAs (miR-101-3p, miR-127-3p, miR-210-3p, miR-126-3p, miR-26b-5p, miR-29a-3p, miR-146a-5p, miR-27a-3p, miR-93-3p και miR-10a-5p) σε ΜΕΘ [236]	Απαιτείται επικύρωση σε κατάλληλες κλινικές συνθήκες

**Συνομογραφίες:** **NGAL:** neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **ΤΕΠ:** Ιμμημα Επειγοντων Περιστατικών, **ΚΔΧ:** καρδιοχειρουργική, **ΜΕΘ:** Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, **KIM-1:** kidney injury molecule 1, **L-FABP:** liver-type fatty acid-binding protein, **IL-18:** ιντερλευκίνη 18, **IGFBP7:** insulin like

growth factor-binding protein 7, **TIMP-2**: tissue inhibitor of metalloproteinase 2, **CABG**: Αορτοστεφανιαία παράκαμψη, **AGT**: αγγειοτενσινογόνο.

#### 6. Περιορισμοί των βιοδεικτών

Οι βιοδείκτες της ONB εμφανίζουν ορισμένους σημαντικούς περιορισμούς, οι οποίοι δεν μπορούν να παραβλεφθούν (**Πίνακας 7**). Όπως προαναφέρθηκε, κανένας από τους περιγραφηθέντες βιοδείκτες δεν είναι απόλυτα ειδικός για τη διάγνωση της ONB. Είναι γνωστό ότι οι συγκεντρώσεις ούρων της NGAL, της IL-18 και της καλπροτεκτίνης είναι αυξημένες σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και στη σήψη, ανεξαρτήτως της ύπαρξης ONB. Επιπροσθέτως, οι συγκεντρώσεις των NGAL, KIM-1 και IL-18 είναι αυξημένες σε ασθενείς με ΧΝΝ [120]. Οι βιοδείκτες TIMP-2 και IGFBP7 έχουν δοκιμαστεί ως επί το πλείστον σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ, ενώ έχει αναφερθεί και συσχέτισή τους με τον σακχαρώδη διαβήτη [200]. Μετά από ένα επεισόδιο ONB οι συγκεντρώσεις των βιοδεικτών παραμένουν αυξημένες για ορισμένη χρονική περίοδο, γεγονός που δυσχεραίνει την ικανότητα ακριβούς προσδιορισμού της χρονικής στιγμής επέλευσης της βλάβης [238].

Επιπροθέτως, η χρήση βιοδεικτών σε κλινικές μελέτες ως εργαλείο screening για την επιλογή ασθενών που θα συμπεριληφθούν στη μελέτη μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας στη διαλογή ασθενών, απαιτώντας τελικά μεγαλύτερο αριθμό υποψηφίων για εισαγωγή στη μελέτη ασθενών. Η συμμετοχή δε στη μελέτη με βασικό κριτήριο την τιμή κάποιου βιοδείκτη μπορεί να περιορίσει τη γενίκευση των ευρημάτων της μελέτης. Τέλος, επειδή τα δεδομένα τόσο από ευρείας κλίμακας μελέτες μακράς διάρκειας όσο και από παρεμβατικές μελέτες επί του παρόντος είναι αρκετά περιορισμένα, αδυνατούν να επικυρώσουν τη χρήση οποιουδήποτε από τους προαναφερθέντες βιοδείκτες για την πρόβλεψη εκβάσεων σχετιζόμενων με τον ασθενή [239].

#### 7. Κλινική εφαρμογή των βιοδεικτών ONB - Από το κλινικό σύνδρομο στη μοριακή διάγνωση

Μετά την εισαγωγή των κριτηρίων RIFLE για τη διάγνωση της ONB προτάθηκαν τα τροποποιημένα διαγνωστικά κριτήρια ONB από το AKI Network και την Kidney Disease Improving Global Outcomes [4, 5, 240]. Και οι τρεις ορισμοί βασίζονται σε μία σχετική ή απόλυτη αύξηση της κρεατινίνης ορού (SCr) και σε μείωση της ωριαίας αποβολής ούρων σε συνάρτηση με το σωματικό βάρος του ασθενούς. Λόγω των εγγενών περιορισμών της κρεατινίνης ορού (καθυστερημένη διάγνωση και εξάρτηση από τη μυϊκή μάζα) και της μέτρησης της αποβολής ούρων, οι παραπάνω ορισμοί δεν μπόρεσαν να βελτιώσουν σημαντικά την έκβαση των ασθενών με ONB.

Ως εκ τούτου, η ανάγκη για ανάπτυξη νέων βιοδεικτών για την πρόβλεψη και διάγνωση της ONB σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ήταν επιτακτική. Η εμφάνιση των νέων βιοδεικτών όχι μόνο παρέχει τη δυνατότητα για ακριβέστερη και πιο έγκαιρη διάγνωση της ONB καθώς και για διαστρωμάτωση του κινδύνου εμφάνισης δυσμενών εκβάσεων, αλλά προσφέρει και τη δυνατότητα καλύτερης κατανόησης της παθοφυσιολογίας της ONB και των συνεπειών αυτού του συχνά θανάσιμου συνδρόμου [241]. Για παράδειγμα, η ανακάλυψη των βιοδεικτών παύσης του κυτταρικού κύκλου στην ONB έχει οδηγήσει σε νέα γνώση σχετικά με το ρόλο της διακοπής του κυτταρικού κύκλου στην ανάπτυξη της ONB, την επίπτωση της γήρανσης των κυττάρων στην εξέλιξη της ONB σε ΧΝΝ και την εμφάνιση και εδραίωση νέων εννοιών, όπως το οξύ νεφρικό stress, η υποκλινική ONB και οξεία νεφρική προσβολή (acute kidney attack).

Το **οξύ νεφρικό stress**, η **νεφρική προσβολή** και η **υποκλινική ONB** είναι οι νέοι όροι που σχετίζονται με τη διάγνωση της ONB σε βιοχημικό και μοριακό επίπεδο. Ως **οξύ νεφρικό stress** (acute kidney stress) ορίζεται η φάση που προηγείται της επέλευσης της ONB και θα οδηγήσει σε αυτήν [242, 243]. Στο αρχικό στάδιο της κρίσιμης αυτής κατάστασης τα δυσπραγούντα κύτταρα δεν έχουν υποστεί ακόμη βλάβη, αλλά επί παράτασης του βλαπτικού ερεθίσματος θα προκύψει βλάβη των νεφρικών σωληναρίων. Στην υποκλινική μορφή της ONB υπάρχουν πλέον βιοχημικές ή ανατομικές ενδείξεις βλάβης, χωρίς ωστόσο να πληρούνται ακόμα τα κλασικά κριτήρια διάγνωσης της ONB [241, 244-246].

#### *8. Υιοθέτηση των Βιοδεικτών ONB στην κλινική πράξη*

Οι ερευνητές της Acute Dialysis Quality Initiative προτείνουν ένα εννοιολογικό μοντέλο ανάπτυξης της ONB, το οποίο θεωρεί ότι η ONB αποτελεί μία εξελισσόμενη διαδικασία, η οποία ξεκινά με την πρόκληση νεφρικής βλάβης σε άτομα υψηλού κινδύνου και προοδευτικά εξελίσσεται σε ελάττωση του GFR, νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο [247]. Η αναγνώριση των ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο και η έγκαιρη αναγνώριση της ONB φαίνεται να είναι καθοριστικής σημασίας για την αποφυγή περαιτέρω εξέλιξης της ONB σε δυσμενέστερες εκβάσεις, όπως σοβαρότερου σταδίου ONB, ΧΝΝ, νεφρική νόσο τελικού σταδίου καθώς και θάνατο [248-250].

Σε ένα ιδανικό σενάριο, οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για ONB θα μπορούσαν να αναγνωρισθούν από αυτόματα ηλεκτρονικά συστήματα καταγραφής παραμέτρων υγείας, επιτρέποντας την εφαρμογή συγκεκριμένων προληπτικών μέτρων, εφ' όσον η μέτρηση ενός ή περισσότερων βιοδεικτών ONB επιβεβαιώσει την κατηγορία κινδύνου του βαρέως πάσχοντος ασθενούς [251, 252].

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΜΕΛΕΤΗ 1: Η Προγνωστική Αξία των Βιοδεικτών Οξείας Νεφρικής Βλάβης μετά από Μείζονες Χειρουργικές Επεμβάσεις

Η περιεγχειρητική νεφρική δυσλειτουργία μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αποτελεί αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας [23, 253, 254]. Η α1-μικροσφαιρίνη και η β2-μικροσφαιρίνη ούρων έχουν αναγνωρισθεί ως δείκτες σωληναριακής νεφρικής βλάβης [255-257], ενώ η λευκωματίνη -ως δείκτης κυρίως σπειραματικής αλλά και σωληναριακής βλάβης- χρησιμοποιείται ευρύτατα στα πλαίσια της πρώιμης διάγνωσης και παρακολούθησης της διαβητικής και της υπερτασικής νεφροπάθειας [258, 259]. Ο δυνητικός ρόλος ωστόσο της λευκωματινουρίας καθώς και ο ρόλος της α1- και β2-μικροσφαιρίνης ούρων στην πρώιμη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογηθεί η προγνωστική αξία της α1-μικροσφαιρίνης, της β2-μικροσφαιρίνης και της λευκωματίνης ούρων ως πρώιμων δεικτών διάγνωσης οξείας νεφρικής βλάβης μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση.

#### Μέθοδος 1<sup>ης</sup> Μελέτης

Κατόπιν ενημερωμένης συγκατάθεσης συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς ASA I-IV, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη μείζονα ενδοκοιλιακή επέμβαση (ανοικτή αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, εκτομή παχέος εντέρου, ηπατεκτομή, γαστρεκτομή). Αποκλείστηκαν ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου IV και V, ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση, με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή καθώς και μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκαν οι εξής βιοχημικές παράμετροι: ουρία, κρεατινίνη, κυστατίνη C ορού καθώς και α1-, β2-μικροσφαιρίνη, λευκωματίνη και κρεατινίνη ούρων στις εξής χρονικές στιγμές: προεγχειρητικά, άμεσα μετεγχειρητικά στην αίθουσα ανάνηψης, καθώς και την 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) υπολογίσθηκε με βάση τον τροποποιημένο τύπο Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [14]. Τα δείγματα αίματος και ούρων φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 στροφές για 10' και στις 1500 στροφές για 5' αντίστοιχα και φυλάχθηκαν σε θερμοκρασία -80°C μέχρι να αναλυθούν.

Ως ONB ορίσθηκε η μείωση του GFR κατά τουλάχιστον 25% σε σχέση την προεγχειρητική του τιμή, σύμφωνα με τα κριτήρια RIFLE [4].



## Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 17.

Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων έγινε με τη δοκιμασία ανάλυσης της μεταβλητότητας για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA).

Για τον έλεγχο των ανεξάρτητων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test.

Για τις ποσοτικές μεταβολές των δημογραφικών δεδομένων των ασθενών τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (mean ± SD).

Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το  $p < 0.05$ .

## Αποτελέσματα 1<sup>ης</sup> Μελέτης

Μελετήθηκαν 49 ασθενείς ASA II-IV, ηλικίας  $65.5 \pm 8.9$  ετών. Βάσει των κριτηρίων RIFLE [4] (Πίνακας 8), 8 εκ των 49 ασθενών (16.3%) εμφάνισαν ONB την 1<sup>η</sup> μετχ ημέρα (ομάδα Α). Οι υπόλοιποι ασθενείς κατετάγησαν στην ομάδα Β.

**Πίνακας 8: Ταξινόμηση ONB κατά RIFLE [4].**

Class	GFR	UO
Risk	↑ SCr × 1.5 or ↓ GFR >25%	<0.5 mL/kg/h × 6 h
Injury	↑ SCr × 2 or ↓ GFR >50%	<0.5 mL/kg/h × 12 h
Failure	↑ SCr × 3 or ↓ GFR >75% or if baseline SCr ≥ 353.6 μmol/L (≥4 mg/dL) ↑ SCr >44.2 μmol/L (>0.5 mg/dL)	<0.3 mL/kg/h × 24 h or anuria × 12 h
Loss of kidney function	Complete loss of kidney function >4 weeks	
End-stage kidney disease	Complete loss of kidney function >3 months	

<sup>a</sup>GFR, glomerular filtration rate; UO, urine output; SCr, serum creatinine.

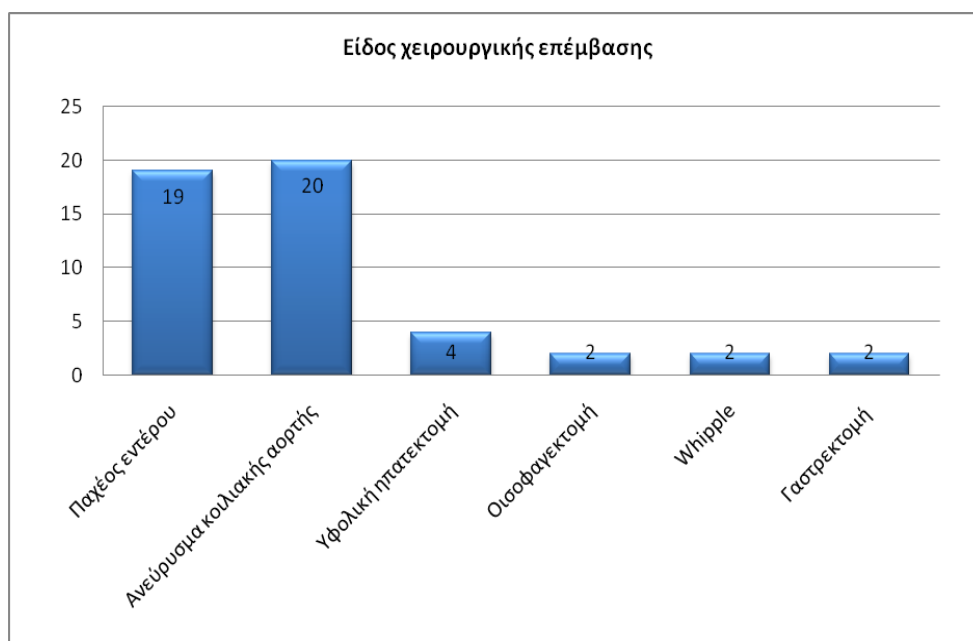
**Συνομογραφίες:** **GFR:** glomerular filtration rate-ρυθμός σπειραματικής διήθησης, **RIFLE:** Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End Stage kidney Disease- κίνδυνος, βλάβη, ανεπάρκεια, απώλεια νεφρικής λειτουργίας, τελικού σταδίου νεφρική νόσος, **SCr:** κρεατινίνη ορού, **UO:** αποβολή ούρων, **h :** ώρες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και το είδος της χειρουργικής επέμβασης παρατίθενται στον **Πίνακα 9** και στο **Σχήμα 1** αντίστοιχα.

**Πίνακας 9: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών.**

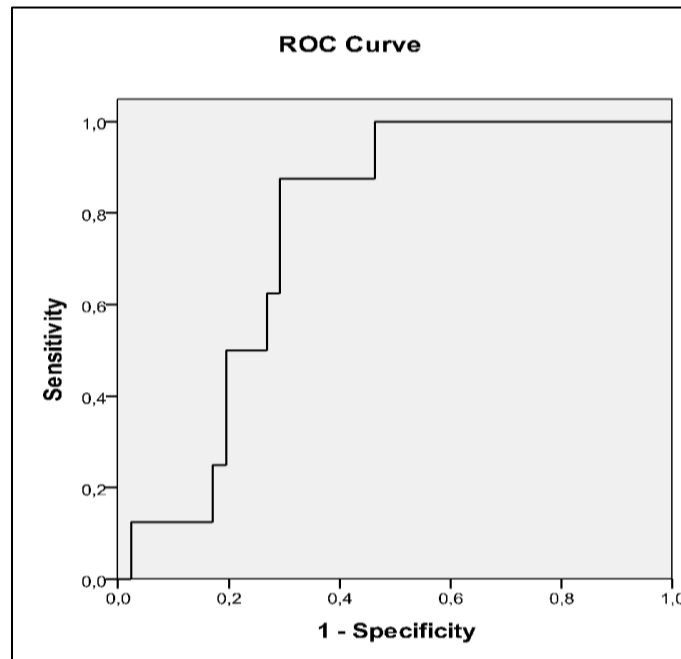
Ασθενείς	Τιμές
Αριθμός (n)	49
Ηλικία (έτη, mean ± SD)	65.5 (± 8.9)
Φύλο (Α / Θ, n)	29 / 20
Δείκτης μάζας Σώματος (BMI) (kg·m <sup>-2</sup> , mean ± SD)	26.6 (± 4.4)
ASA ( II / III / IV )	27 / 19 / 3

**Σχήμα 1: Είδος χειρουργικής επέμβασης.**



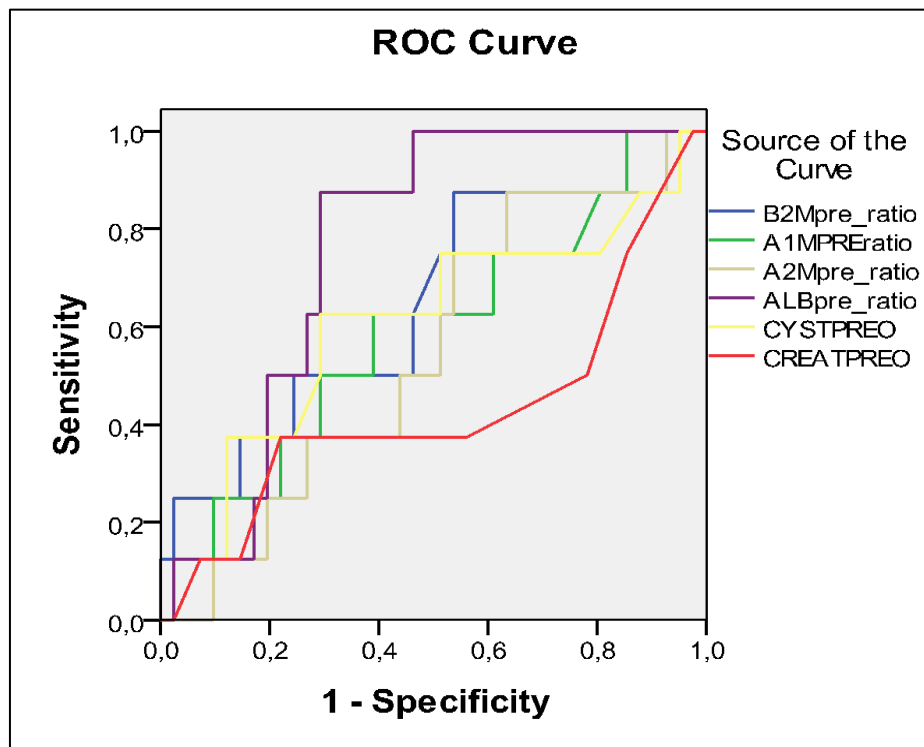
Από τους μετρηθέντες δείκτες, ο λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη ούρων ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος προεγχειρητικά στην ομάδα των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη, με μία τιμή cut-off > 18.14 mg·g<sup>-1</sup> να διαθέτει 76% ευαισθησία και 64% ειδικότητα στην πρόβλεψη της ONB και με τιμή AUC 0.76 (p=0.02) στην ROC ανάλυση, όπως απεικονίζεται στο **Σχήμα 2**.

**Σχήμα 2: ROC ανάλυση του προεγχειρητικού λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνη ούρων για την πρόβλεψη μετεγχειρητικής ONB.**



Οι αντίστοιχες ROC αναλύσεις για τους υπόλοιπους δείκτες, αναγμένους ανά γραμμάριο κρεατινίνης ούρων, απεικονίζονται στο Σχήμα 3.

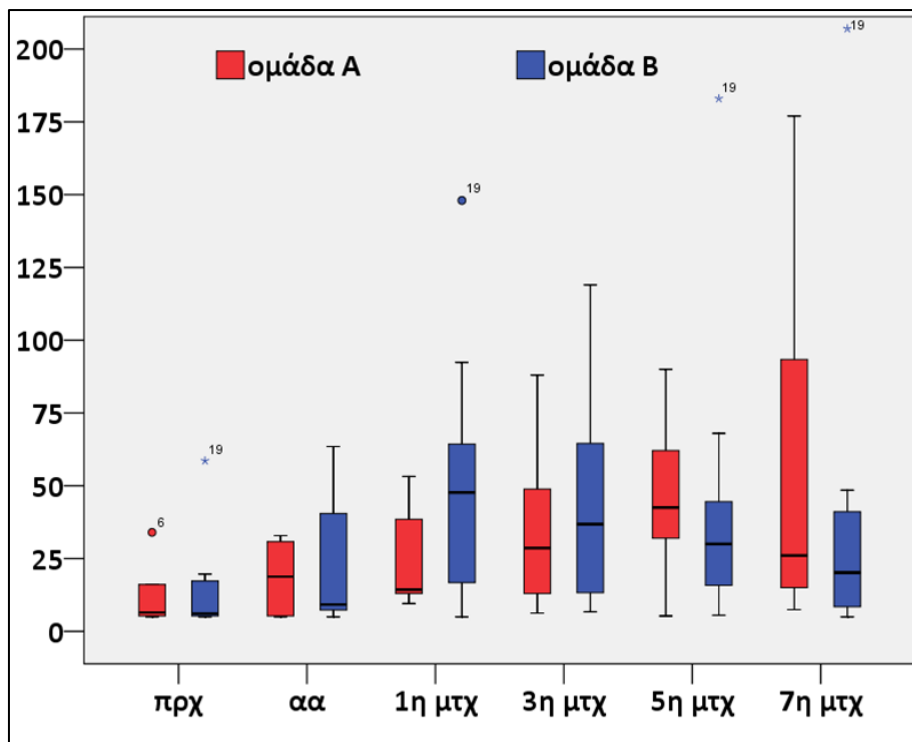
**Σχήμα 3: ROC ανάλυση των προεγχειρητικών λόγων των μετρημένων δεικτών ούρων ανά κρεατινίνη ούρων και των προεγχειρητικών τιμών των δεικτών κυστατίνη και κρεατινίνη ορού.**



**Γαλάζια γραμμή:** β2-μικροσφαιρίνη ούρων **Πράσινη γραμμή:** α1-μικροσφαιρίνη ούρων, **Γκρι γραμμή:** α2-μικροσφαιρίνη ούρων. **Μωβ γραμμή:** λευκωματίνη ούρων. **Κίτρινη γραμμή:** κυστατίνη ορού. **Κόκκινη γραμμή:** κρεατινίνη ορού.

Όσον αφορά στην α1- και β2-μικροσφαιρίνη ούρων (**Σχήμα 4** και **5** αντίστοιχα), ενώ παρατηρήθηκε αύξηση των απόλυτων τιμών τους έως και 10 φορές την 1<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα σε σχέση με την προεγχειρητική τους τιμή, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των δεικτών αυτών μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ONB.

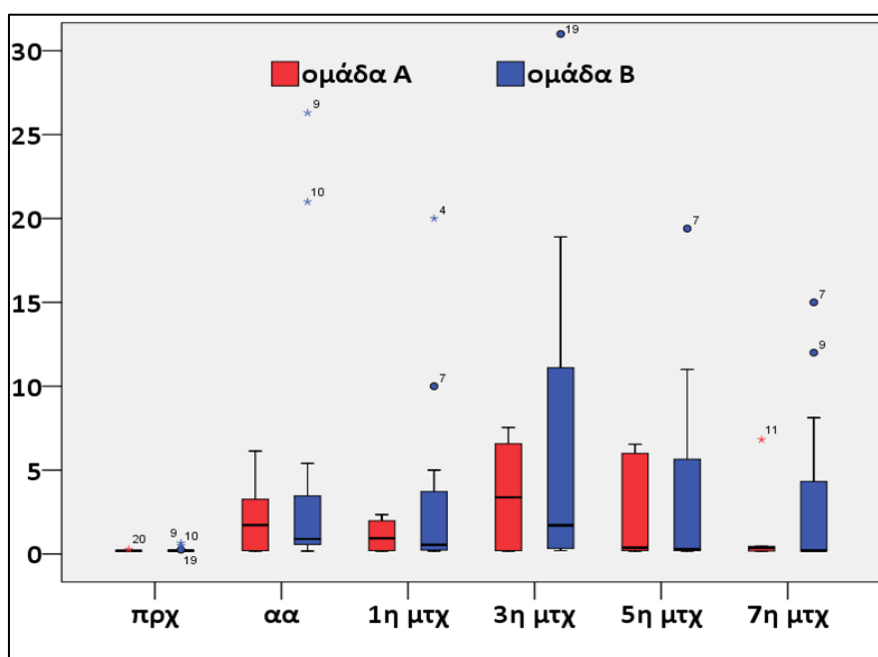
**Σχήμα 4:** Περιεγχειρητική διακύμανση τιμών της α1-μικροσφαιρίνης ούρων ( $mg \cdot L^{-1}$ ).



**Κόκκινα παραλληλόγραμμα:** ασθενείς με ONB (ομάδα A). **Γαλάζια παραλληλόγραμμα:** ασθενείς χωρίς ONB (ομάδα B). Τα παραλληλόγραμμα αντιπροσωπεύουν το διατεταρτημορικό εύρος τιμών (interquartile range), ενώ οι προεκτάσεις αυτών το απόλυτο εύρος τιμών.

**Συντομογραφίες:** **ONB:** οξεία νεφρική βλάβη, **Πρχ:** προεγχειρητικά, **αα:** αίθουσα ανάνηψης, **μτχ:** μετεγχειρητική ημέρα.

Σχήμα 5: Περιεγχειρητική διακύμανση τιμών της β2-μικροσφαιρίνης ούρων ( $mg \cdot L^{-1}$ ).



**Κόκκινα παραλληλόγραμμα:** ασθενείς με ONB (ομάδα Α). **Γαλάζια παραλληλόγραμμα:** ασθενείς χωρίς ONB (ομάδα Β). Τα παραλληλόγραμμα αντιπροσωπεύουν το διατεταρτημορικό εύρος τιμών (interquartile range), ενώ οι προεκτάσεις αυτών το απόλυτο εύρος τιμών.

**Συντομογραφίες:** **ONB:** οξεία νεφρική βλάβη, **Πρχ:** προεγχειρητικά, **αα:** αίθουσα ανάνηψης, **μτχ:** μετεγχειρητική ημέρα.

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ 1<sup>ης</sup> ΜΕΛΕΤΗΣ**

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης συνηγορούν στο ότι ο προεγχειρητικός λόγος λευκωματίνης ούρων/κρεατινίνη ούρων αποτελεί έναν σχετικά ευαίσθητο προγνωστικό δείκτη εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB. Προεγχειρητική τιμή λευκωματίνης/κρεατινίνη ούρων > 18.14 mg·g<sup>-1</sup> διέθετε 76% ευαισθησία στην πρόβλεψη εκδήλωσης μετεγχειρητικής ONB. Αντιθέτως, στο μελετηθέντα πληθυσμό η α1- και η β2-μικροσφαιρίνη ούρων δεν φάνηκε να διαθέτουν προγνωστική αξία για την πρώιμη διάγνωση της ONB, αφού τόσο οι προεγχειρητικές τους τιμές, όσο και οι άμεσα μετεγχειρητικές δεν εμφάνισαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ONB.

Ενώ όλες οι ουσίες με μοριακό βάρος χαμηλότερο των 15 kDa διηθούνται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα, ορισμένες πρωτεΐνες μοριακού βάρους μεταξύ 16 και 69 kDa δύνανται επίσης να διηθηθούν από αυτό. Το μοριακό βάρος της λευκωματίνης, της κύριας πρωτεΐνης του ορού, είναι 67 kDa και ως εκ τούτου ένα πολύ μικρό μόνο ποσοστό της ανευρίσκεται στα ούρα υγιών ατόμων. Αν και το 90% των διηθούμενων πρωτεϊνών επαναρροφάται (με τις μικρότερου μεγέθους πρωτεΐνες να επαναρροφώνται πλήρως από το νεφρικό σωληνάριο), οι πρωτεΐνες που διηθούνται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα και μπορούν να ανιχνευθούν στα ούρα είναι οι εξής: **λευκωματίνη, α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, α1-μικροσφαιρίνη, β2-μικροσφαιρίνη, gamma trace-πρωτεΐνη και η πρωτεΐνη δέσμευσης της ρετινόλης (Retinol binding protein, RBP)** [260].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η αποβαλλόμενη στα ούρα πρωτεΐνη δεν ξεπερνά τα 150 mg/24ωρο, αποτελούμενη κατά κύριο λόγο από τη λευκωματίνη και την πρωτεΐνη Tamm Horsfall. Η έκταση της πρωτεϊνουρίας δύναται να αξιολογηθεί από την ποσοτικοποίηση της πρωτεϊνουρίας καθώς και την αναγωγή της πρωτεΐνης ούρων προς την κρεατινίνη ούρων. Φυσιολογική τιμή λόγου πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων στους ενήλικες θεωρείται το 0.2 [260].

Πρωτεϊνουρία με ήπιου βαθμού νεφρική βλάβη (όπου μόνο λευκωματίνη χάνεται στα ούρα) μπορεί να παρατηρηθεί σε διάφορες καταστάσεις, όπως έντονη σωματική άσκηση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκυμοσύνη, φάρμακα, υψηλό εμπύρετο, κατάχρηση αλκοόλ. Η πρωτεϊνουρία αιτιοπαθογενετικά ταξινομείται σε σπειραματική πρωτεϊνουρία, σωληναριακή πρωτεϊνουρία και μικτού τύπου πρωτεϊνουρία.

Στη **σπειραματική πρωτεϊνουρία** η λευκωματίνη αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη των ούρων. Η σπειραματική πρωτεϊνουρία μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω σε **εκλεκτική** (λευκωματίνη και τρανσφερρίνη παρούσες στα ούρα) και σε **μη εκλεκτική** (παρούσες όλες οι πρωτεΐνες στα ούρα). Σε ήπια σπειραματική πρωτεϊνουρία η συνολική συγκέντρωση πρωτεϊνών ανέρχεται συνήθως στα

1500-3000 mg/24 h, ενώ σε βαρύτερες μορφές πρωτεϊνουρίας η συνολική πρωτεΐνη στα ούρα συχνά ξεπερνά τα 3000mg/24 h [260].

Η κύρια διαφορά μεταξύ σπειραματικής και σκληροσκληρωτικής πρωτεϊνουρίας συνίσταται στο διαφορετικό μοριακό βάρος των πρωτεϊνών που ανευρίσκονται στα ούρα. Όπως προαναφέρθηκε, στη σπειραματική πρωτεϊνουρία η λευκωματίνη αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη που αποβάλλεται στα ούρα. Στη σκληροσκληρωτική πρωτεϊνουρία ωστόσο η λευκωματίνη ανευρίσκεται σε ελάχιστες συγκεντρώσεις, ενώ πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους -όπως η α1-μικροσφαιρίνη και η β2-μικροσφαιρίνη- είναι οι πρωτεΐνες εκείνες που ανευρίσκονται καθ' υπερβολή στα ούρα. Στην δε μικτού τύπου πρωτεϊνουρία, στα ούρα ανευρίσκονται τόσο η λευκωματίνη όσο και οι πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους [260]. Το πλέον ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης είναι η ανεύρεση σημαντικής συσχέτισης μεταξύ προεγχειρητικά παθολογικού λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων και εκδήλωσης μετεγχειρητικής ONB. Τα τελευταία χρόνια η λευκωματινουρία έχει αναγνωρισθεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου ONB και δυσμενών μακροπρόθεσμων εκβάσεων, τόσο στο γενικό πληθυσμό [261, 262] όσο και σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς [263, 264]. Σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς δε, η παρουσία προεγχειρητικής λευκωματινουρίας, ανεξαρτήτως του προεγχειρητικού GFR, βρέθηκε να συσχετίζεται όχι μόνο με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB, αλλά να αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μακροπρόθεσμης θνητότητας και τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου [263, 264].

Εξ' όσων γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διαπιστώνει μία αντίστοιχη συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικής λευκωματινουρίας και εκδήλωσης μετεγχειρητικής ONB μετά από μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Σήμερα η λευκωματινουρία θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει μία κατάσταση γενικευμένης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και έχει αναγνωρισθεί ως ένας εκ των σημαντικότερων ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα [265, 266]. Ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να συνιστά έκπληξη το εύρημά μας ότι ένας προεγχειρητικά αυξημένος λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων βρέθηκε να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB, αφού η παρουσία λευκωματινουρίας αποκαλύπτει μία ήδη υφιστάμενη υποκλινική δομική νεφρική βλάβη, η οποία δεν δύναται να ανιχνευθεί από την κρεατινίνη ορού. Εύρημα, ωστόσο, το οποίο -καθ' όσον αποτελεί προϊόν μελέτης παρατήρησης- απλά διαπιστώνει την ύπαρξη συσχέτισης, χωρίς να τεκμηριώνεται αιτιώδης συνάφεια.

Η **α1-μικροσφαιρίνη** είναι μία πρωτεΐνη μοριακού βάρους 26 kDa, η οποία συντίθεται στο ήπαρ, διηθείται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα και επαναροφάται στο εγγύς τμήμα των

νεφρικών σωληναρίων, όπου και καταβολίζεται [267]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες πολύ μικρή ποσότητα της διηθούμενης στο σπείραμα α1-μικροσφαιρίνης ανιχνεύεται στα αποβαλλόμενα ούρα [268, 269]. Επομένως, συγκεντρώσεις α1-μικροσφαιρίνης στα ούρα μεγαλύτερες των τιμών αναφοράς ( $0.7-17.2\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  ή  $0.2-15\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$  κρεατινίνης) αποτελούν δείκτη σωληναριακής βλάβης [255].

Ο ρόλος ωστόσο της α1-μικροσφαιρίνης ως διαγνωστικού ή και προγνωστικού δείκτη οξείας νεφρικής βλάβης δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα έως σήμερα. Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία διαπιστώσαμε ότι οι ελάχιστες υπάρχουσες μελέτες αφορούν ασθενείς του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών [151], ασθενείς με μη-ολιγουρική ONB και επιβεβαιωμένη οξεία σωληναριακή νέκρωση [270], καθώς και σηπτικούς ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας [271].

Σχετικά δε με το ρόλο της α1-μικροσφαιρίνης ούρων ως προγνωστικού δείκτη ONB μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψε ότι οι λιγοστές υπάρχουσες μελέτες αφορούν αποκλειστικά καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Σε μία μελέτη 50 ασθενών μετά από προγραμματισμένη καρδιοχειρουργική επέμβαση ο Heise διαπίστωσε μεν μία σημαντική αύξηση των τιμών της α1-μικροσφαιρίνης ούρων άμεσα μετεγχειρητικά σε όλους τους ασθενείς, αδυνατώντας όμως να ανιχνεύσει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ONB [272]. Ο Jorres σε αντίστοιχη μελέτη 36 ασθενών μετά από αορτο-στεφανιαία παράκαμψη κατέληξε σε παρόμοια αποτελέσματα [273], ενώ ο Liangos σε πληθυσμό 103 ασθενών επίσης δεν διαπίστωσε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις μετεγχειρητικές τιμές της α1-μικροσφαιρίνης ούρων καρδιοχειρουργικών ασθενών με και χωρίς μετεγχειρητική ONB [274]. Τα αποτελέσματα των τριών ανωτέρω μελετών συνάδουν με τα αντίστοιχα της δικής μας μελέτης, η οποία απέτυχε να αναδείξει την α1-μικροσφαιρίνη ούρων ως αξιόπιστο πρώιμο δείκτη μετεγχειρητικής ONB.

Η **β2-μικροσφαιρίνη** αποτελεί μία πρωτεΐνη του Fc τμήματος του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης I, η οποία έχοντας μοριακό βάρος 11.8 kDa διηθείται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα και επαναροφάται κατά 99.99% στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Ως εκ τούτου, οι ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις της β2-μικροσφαιρίνης στα ούρα υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ελάχιστες, της τάξης των  $360\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  [275] και υψηλότερες συγκεντρώσεις είναι ενδεικτικές νεφρο-σωληναριακής βλάβης, όπως σε σωληναριο-διάμεσα νοσήματα [276] ή σε δηλητηριάσεις από βαρέα μέταλλα [277].

Ο ρόλος της β2-μικροσφαιρίνης ως διαγνωστικού ή και προγνωστικού δείκτη οξείας νεφρικής βλάβης έχει μελετηθεί ελάχιστα έως σήμερα. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι λιγοστές υπάρχουσες μελέτες αφορούν παιδιατρικούς ασθενείς [278] και ενηλίκους με μη-



ολιγουρική ONB λόγω επιβεβαιωμένης οξείας σωληναριακής νέκρωσης [270], ενώ η μοναδική μελέτη σε χειρουργικό πληθυσμό αφορούσε 60 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος, όπου - όπως και στη δική μας μελέτη- παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά μία σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της β2-μικροσφαιρίνης ούρων, η οποία ωστόσο δεν διέφερε στατιστικά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς μετεγχειρητική ONB [279].

Συνοψίζοντας, από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι σε ασθενείς μετά από προγραμματισμένη μείζονα χειρουργική ενδοκοιλιακή επέμβαση ο προεγχειρητικός λόγος λευκωματίνης ούρων/κρεατινίνη ούρων φαίνεται να αποτελεί έναν σχετικά ευαίσθητο προγνωστικό δείκτη εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB, εύρημα το οποίο αξίζει περαιτέρω διερεύνησης, εν αντιθέσει με τις α1- και β2-μικροσφαιρίνες ούρων, οι οποίες -αν και αυξημένες μετεγχειρητικά- δεν φάνηκε να διαθέτουν ιδιαίτερη προγνωστική αξία.

## **ΜΕΛΕΤΗ 2: Ο ρόλος των Ηλεκτρολυτών Ούρων, των Κλασματικών τους Απεκκρίσεων και της Διαφοράς των Ισχυρών Ιόντων Ούρων ως Πρώιμοι Δείκτες ONB.**

Η ONB αποτελεί σοβαρή επιπλοκή μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση [280, 281], η επίπτωση της οποίας αγγίζει το 50% σε βαρέως πάσχοντες μετεγχειρητικούς ασθενείς [281]. Η εμφάνιση μετεγχειρητικής ONB έχει συσχετισθεί με αυξημένη παραμονή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και στο νοσοκομείο, αυξημένο κόστος νοσηλείας καθώς και με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [1]. Επομένως, η πρώιμη διάγνωση της ONB παραμένει μια πρόκληση, αφού θα μπορούσε να συμβάλει στη βελτίωση της διαχείρισης των μετεγχειρητικών ασθενών και στη συνεπακόλουθη βελτίωση της πρόγνωσης αυτών. Διάφοροι βιοδείκτες έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια ως ευαίσθητοι δείκτες πρώιμης διάγνωσης οξείας νεφρικής βλάβης [282], ωστόσο το κόστος τους παραμένει υψηλό και δεν διατίθενται ευρέως. Πρόσφατα περιγράφηκε η συμπεριφορά ορισμένων φυσικοχημικών παραμέτρων στο αίμα και στα ούρα βαρέως πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ που ανέπτυξαν ONB [283]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η εκδήλωση ONB χαρακτηρίζονταν από αύξηση του Strong Ion Gap (SIG) και του φωσφόρου ορού με ταυτόχρονη μείωση του νατρίου ούρων (NaU), του χλωρίου ούρων (ClU) και αύξηση των ισχυρών ιόντων ούρων (Urinary Strong Ion Difference, SIDU), μεταβολές που προηγήθηκαν της αύξησης της κρεατινίνης ορού και της μείωσης της ωριαίας αποβολής των ούρων. Σε μία άλλη μελέτη των ίδιων ερευνητών [284] φάνηκε ότι η αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του καλίου (FEK) μπορεί να αποτελεί ένδειξη της ελάττωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) και να προηγηθεί της αύξησης της κρεατινίνης ορού. Σημειωτέον ότι στις προαναφερθείσες μελέτες [283, 284] στην πλειονότητα των ασθενών η αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ ήταν μη-χειρουργική, έτσι ώστε το χρονικό σημείο επέλευσης της ONB να μην μπορεί να προσδιορισθεί με μεγάλη ακρίβεια. Στους μετεγχειρητικούς ασθενείς, αντίθετα, το χρονικό σημείο επέλευσης της ONB είναι σαφέστερα καθορισμένο, αφού η χειρουργική επέμβαση καθ' αυτή, με τις παθοφυσιολογικές μεταβολές που τη συνοδεύουν, θεωρείται ότι αποτελεί το κύριο αίτιο πρόκλησης της νεφρικής βλάβης. Επομένως, η μελέτη των ηλεκτρολυτών ορού και ούρων ασθενών μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού είναι πολύ πιθανόν να υπάρχει κάποιος βαθμός νεφρικής δυσλειτουργίας ήδη άμεσα μετεγχειρητικά, στην αίθουσα ανάνηψης, ο οποίος ωστόσο δεν δύναται να ανιχνευθεί από την κρεατινίνη ορού, λόγω των γνωστών αδυναμιών της.

Η υπόθεση αυτής της μελέτης ήταν ότι ο διαδοχικός προσδιορισμός συγκεκριμένων φυσικοχημικών παραμέτρων του ορού και των ούρων θα αποκαλύψει διαφορές μεταξύ ασθενών που αναπτύσσουν ή όχι ONB κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

Ο κύριος στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της συμπεριφοράς των ηλεκτρολυτών αίματος και ούρων ως εργαλείο πρώιμης ανίχνευσης ONB κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

### **Μέθοδος 2<sup>ης</sup> Μελέτης**

Η 2<sup>η</sup> μελέτη είναι μονο-κεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία διεξήχθη σε τριτοβάθμιο πανεπιστημιακό νοσοκομείο. Στη μελέτη εντάχθηκαν όλοι οι ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη μείζονα ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένων επεμβάσεων κοιλιακής αορτής.

Μετρήθηκαν οι εξής εργαστηριακές παράμετροι ορού και ούρων:

- κρεατινίνη, ουρία, νάτριο, κάλιο, χλώριο,

στις ακόλουθες προκαθορισμένες χρονικές στιγμές:

- προεγχειρητικά
- άμεσα μετεγχειρητικά στην αίθουσα ανάνηψης και
- κατά την 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα

Παράμετροι, οι οποίες υπολογίσθηκαν ήταν: ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR), οι κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου (FENa), καλίου (FEK) και ουρίας (FEUrea) σύμφωνα με τους τύπους:

- $FENa (\%) = \frac{[NaU (mEq/L) \times sCr (mg/dl)]}{sNa (mEq/L) \times CrU (mg/dL)} \times 100$
- $FEK (\%) = \frac{[KU (mEq/L) \times sCr (mg/dL)]}{sK (mEq/L) \times CrU (mg/dL)} \times 100$
- $FEUrea (\%) = \frac{[UreaU (mg/dL) \times sCr (mg/dL)]}{sUrea (mg/dL) \times CrU (mg/dL)} \times 100$

Ο eGFR υπολογίσθηκε βάσει της εξίσωσης Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) Creatinine Equation [135]. Ως παθολογική θεωρήθηκε τιμή  $eGFR < 90 ml/min/m^2$ .

Επίσης υπολογίσθηκε η διαφορά ισχυρών ιόντων στα ούρα (Urinary Strong Ion Difference, SIDU) σύμφωνα με την εξίσωση:

- $SIDU = NaU (mEq/L) + KU (mEq/L) - ClU (mEq/L)$

καθώς και η ποσοστιαία μεταβολή του SIDU ( $\Delta SIDU$ ) σε κάθε χρονική στιγμή, σε σχέση με την προεγχειρητική τιμή SIDU.

Τα δείγματα αίματος και ούρων φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 στροφές για 10' και στις 1500 στροφές για 5' αντίστοιχα και φυλάχθηκαν σε θερμοκρασία  $-80^\circ C$  μέχρι να αναλυθούν.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η ύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου σταδίου IV ή V [16], η προεγχειρητική (σε διάστημα έως 30 ημερών) λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων καθώς και η επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

#### *Μελετώμενες εκβάσεις*

Πρωτεύουσα έκβαση της μελέτης ήταν η εκδήλωση περιεγχειρητικής ONB, όπως αυτή ορίζεται βάσει των κριτηρίων AKIN [241, 285], χρησιμοποιώντας τη μέγιστη μεταβολή της κρεατινίνης ορού ή του eGFR εντός 48 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση (**Πίνακας 1**).

#### **Στατιστική ανάλυση**

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση SPSS για Windows (Version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσες τιμές με εύρος ή ως μέσες τιμές  $\pm$  SD και αναλύθηκαν με τη χρήση t-test ή Mann-Whitney test.

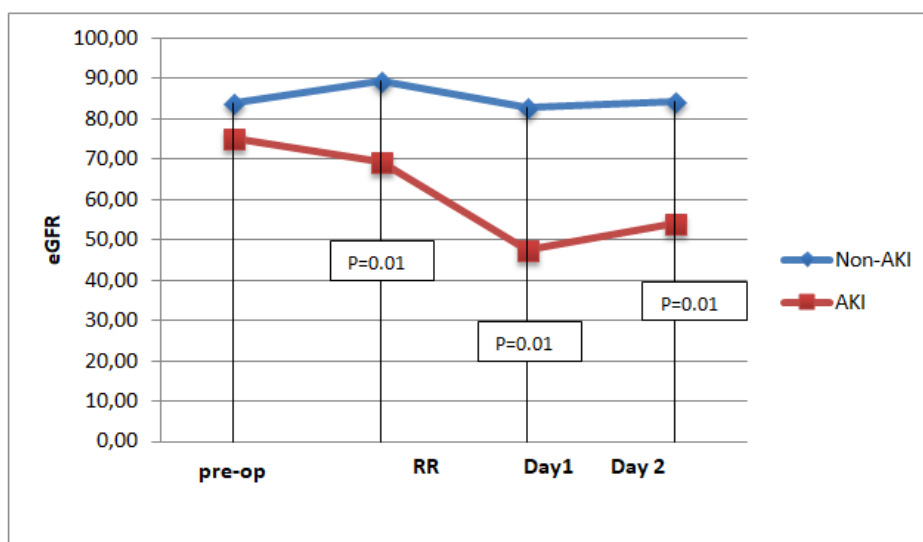
Τα αριθμητικά δεδομένα εκφράστηκαν ως απόλυτοι αριθμοί ή ποσοστά και αναλύθηκαν με τη χρήση Pearson's chi-square ή Fisher's exact test. Για όλες τις αναλύσεις, τιμή  $p < 0.05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

#### **Αποτελέσματα 2<sup>ης</sup> Μελέτης**

Εξήντα οκτώ ασθενείς υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη μείζονα ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση, εκ των οποίων 16 ασθενείς (23.5%) εμφάνισαν ONB σύμφωνα με τα κριτήρια AKIN. Ενώ δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά στην προεγχειρητική τιμή eGFR των ασθενών με και χωρίς ONB ( $75.3 \pm 16$  έναντι  $83.9 \pm 15.2$  ml/min/m<sup>2</sup>,  $p=0.09$ ), στην αίθουσα ανάνηψης η τιμή eGFR ήταν ήδη στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με ONB ( $69.5 \pm 18.7$  έναντι  $85.7 \pm 15.6$  ml/min/m<sup>2</sup>,  $p=0.001$ ) και παρέμεινε χαμηλή καθ' όλη την περίοδο μελέτης, όπως φαίνεται και στο **Σχήμα 6**.

Η παρατηρούμενη πρώιμη ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στην ομάδα ασθενών με ONB συνοδεύθηκε από σημαντική ελάττωση του νατρίου ούρων (UNa:  $82.7 \pm 27$  vs  $108.1 \pm 42$  mEq/l,  $p=0.002$ ) και του χλωρίου ούρων (UCI:  $94.7 \pm 33$  vs  $114.5 \pm 33$  mEq/l,  $p=0.04$ ) όπως φαίνεται στα **Σχήματα 7** και **8** αντίστοιχα.

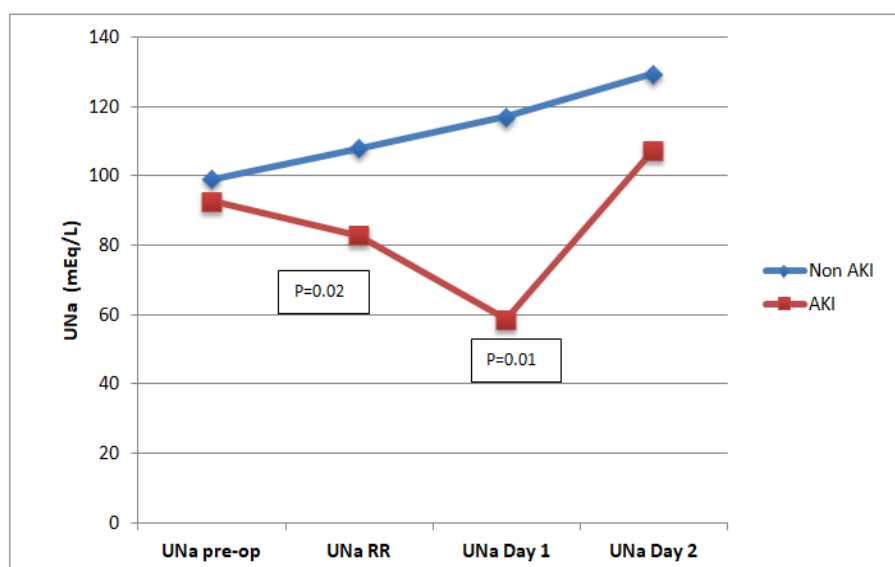
**Σχήμα 6: Διακύμανση τιμών eGFR στις ομάδες ασθενών με και χωρίς ONB.**



**Γαλάζια γραμμή:** Ασθενείς χωρίς ONB (non-AKI). **Κόκκινη γραμμή:** Ασθενείς με ONB (AKI).

**Συντομογραφίες:** **ONB:** Οξεία Νεφρική Βλάβη, **Pre-op:** Προεγχειρητικά, **RR:** Αίθουσα ανάνηψης, **Day 1, Day 2:** 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

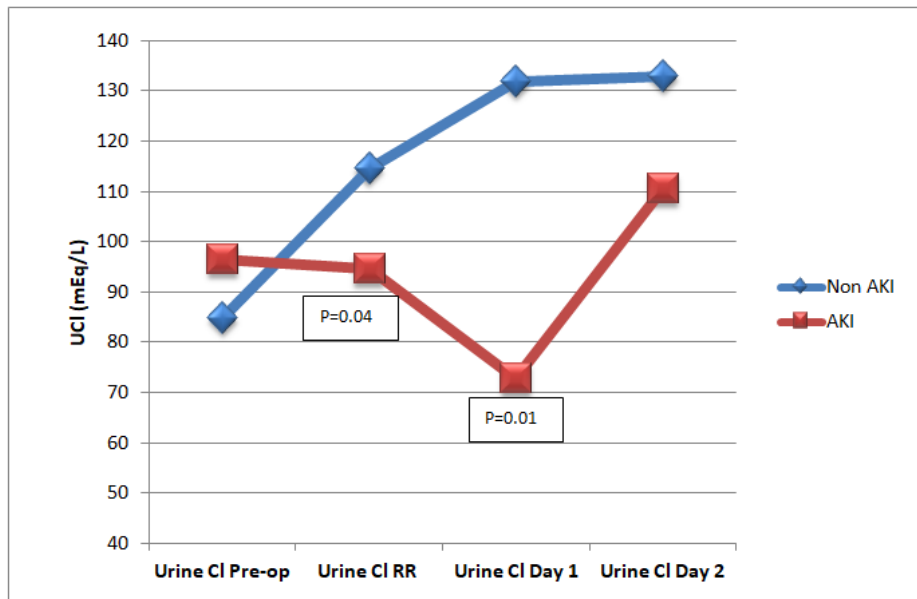
**Σχήμα 7: Διακύμανση τιμών νατρίου ούρων [UNa] στους ασθενείς με και χωρίς ONB.**



**Γαλάζια γραμμή:** ασθενείς χωρίς ONB (non-AKI). **Κόκκινη γραμμή:** ασθενείς με ONB (AKI).

**Συντομογραφίες:** **ONB:** Οξεία Νεφρική Βλάβη, **Pre-op:** Προεγχειρητικά, **RR:** Αίθουσα ανάνηψης, **Day 1, Day 2:** 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

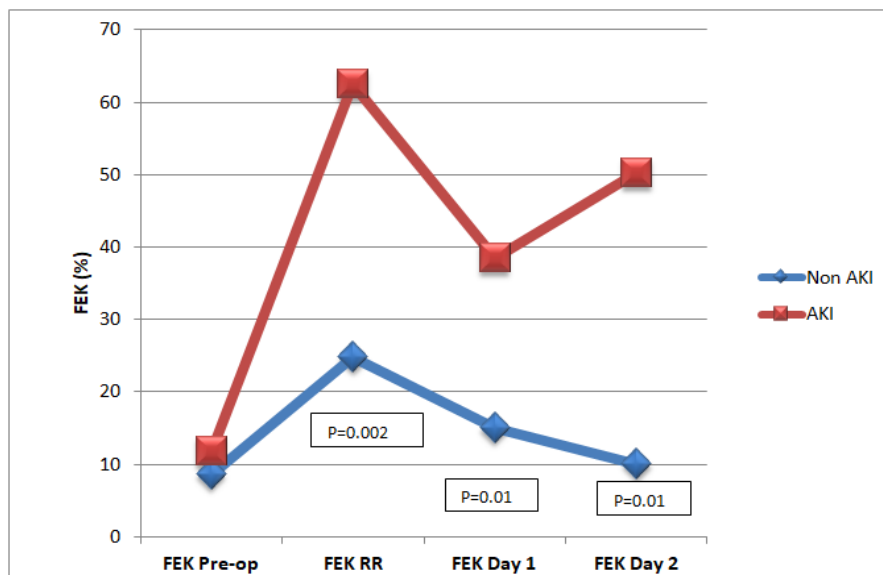
**Σχήμα 8. Διακύμανση τιμών χλωρίου ούρων [UCI] στους ασθενείς με και χωρίς ONB.**



**Γαλάζια γραμμή:** Ασθενείς χωρίς ONB (non-AKI). **Κόκκινη γραμμή:** Ασθενείς με ONB (AKI).

**Συνομογραφίες:** **ONB:** Οξεία Νεφρική Βλάβη, **Pre-op:** Προεγχειρητικά, **RR:** Αίθουσα ανάνηψης, **Day 1, Day 2:** 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

**Σχήμα 9: Διακύμανση τιμών κλασματικής απέκκρισης καλίου (FEK) στους ασθενείς με και χωρίς ONB.**

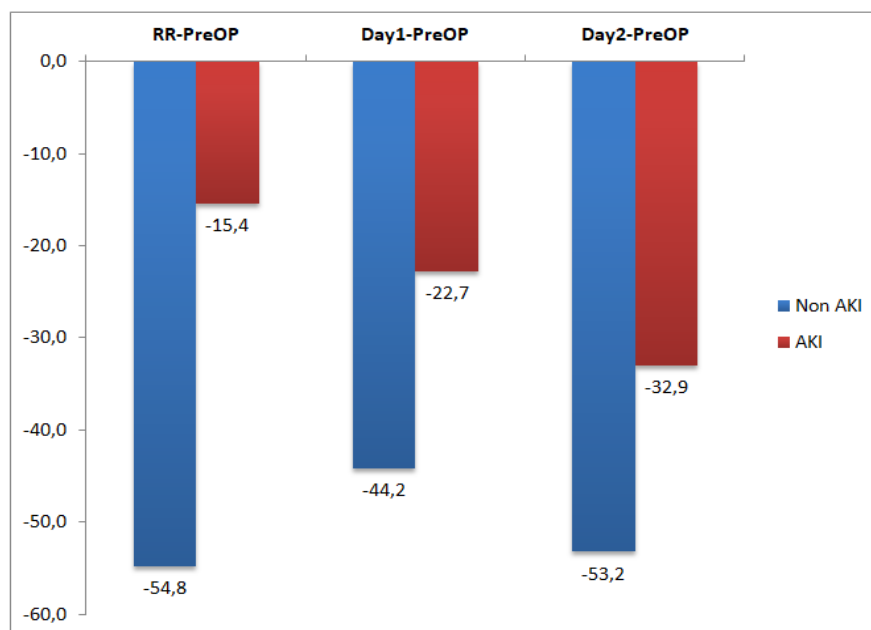


**Γαλάζια γραμμή:** ασθενείς χωρίς ONB (non AKI). **Κόκκινη γραμμή:** ασθενείς με ONB (AKI).

**Συνομογραφίες:** **ONB:** Οξεία Νεφρική Βλάβη, **Pre-op:** Προεγχειρητικά, **RR:** Αίθουσα ανάνηψης, **Day 1, Day 2:** 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Όπως απεικονίζεται στο **Σχήμα 9**, παρατηρήθηκε άμεσα μετεγχειρητικά στατιστικά σημαντική αύξηση της κλασματικής απέκκρισης καλίου (FEK:  $62.5 \pm 42$  έναντι  $24.8 \pm 17\%$ ,  $p=0.002$ ) στην ομάδα των ασθενών με ONB, ενώ οι κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου και ουρίας παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων μόνο την 1<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα. Επίσης, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στην προεγχειρητική τιμή SID ούρων (SIDU) μεταξύ ασθενών με και χωρίς ONB (SIDU:  $60.3 \pm 24.2$  έναντι  $62 \pm 27.9$  mEq/l,  $p=0.36$ ), μετεγχειρητικά το SIDU ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα των ασθενών με ONB καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης. Αυτό ήταν ήδη εμφανές από την αίθουσα ανάνηψης, όπου η ποσοστιαία μεταβολή του SIDU ( $\Delta$ SIDU) σε σχέση με την αντίστοιχη προεγχειρητική του τιμή ήταν στατιστικά σημαντική χαμηλότερη στους ασθενείς με ONB έναντι των ασθενών χωρίς ONB ( $\Delta$ SIDU:  $-15.4 \pm 39.3\%$  έναντι  $-54.8 \pm 56.3\%$  αντίστοιχα,  $p=0.02$ ), όπως απεικονίζεται στο **Σχήμα 10**.

**Σχήμα 10: Ποσοστιαία μεταβολή SIDU ( $\Delta$ SIDU) σε σχέση με την προεγχειρητική τιμή SIDU σε ασθενείς με και χωρίς ONB.**



**Γαλάζιες ράβδοι:** Ασθενείς χωρίς ONB (non-AKI). **Κόκκινες ράβδοι:** Ασθενείς με ONB (AKI).

**Συντομογραφίες:** **ONB:** Οξεία Νεφρική Βλάβη,  **$\Delta$ SIDU:** Διαφορά SID ούρων στην εκάστοτε χρονική στιγμή [**RR:** Αίθουσα ανάνηψης, **Day 1, Day 2:** 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα – SID ούρων προεγχειρητικά (Pre-op)].

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ 2<sup>ης</sup> ΜΕΛΕΤΗΣ**

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι σχεδόν ένας στους τέσσερις ασθενείς (23.5%) εμφάνισε ONB σύμφωνα με τα κριτήρια AKIN εντός 48 ωρών μετά από προγραμματισμένη μείζονα ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση, επιβεβαιώνοντας ότι η ONB σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση και αποτελεί συχνή μετεγχειρητική επιπλοκή. Αν και η διάγνωση της ONB έγινε εντός 48ώρου, στην ομάδα των ασθενών με ONB ορισμένες παράμετροι ήταν ήδη επηρεασμένες άμεσα μετεγχειρητικά στην αίθουσα ανάνηψης. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς που ανέπτυξαν εντός 48ώρου ONB, διαπιστώθηκαν ήδη στην αίθουσα ανάνηψης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές νατρίου και χλωρίου ούρων καθώς και αυξημένη κλασματική απέκκριση καλίου, υποδηλώνοντας μία πρώιμη ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης -και κατ' επέκταση πρώιμα επηρεασμένη νεφρική λειτουργία- πολύ νωρίτερα από την επίσημη -βάσει των κριτηρίων AKIN- διάγνωση της ONB. Ομοίως, η μετεγχειρητική ποσοστιαία μεταβολή του SIDU (ΔSIDU) ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με ONB ήδη άμεσα μετεγχειρητικά, στην αίθουσα ανάνηψης, υποδηλώνοντας την ύπαρξη διαταραχής της ικανότητας αποβολής χλωρίου πριν από την επίσημη διάγνωση της ONB.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνάδουν με τα αντίστοιχα ευρήματα μελέτης σε ασθενείς που ανέπτυξαν ONB μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, οι οποίοι εμφάνισαν μετεγχειρητικά απότομη ελάττωση της αποβολής νατρίου στα ούρα, εύρημα το οποίο αποδόθηκε σε σημαντική μείωση του GFR [286]. Σε μία άλλη αναδρομική μελέτη των ίδιων ερευνητών, που αφορούσε μετεγχειρητικούς ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ, η ομάδα με ONB εμφάνιζε την πρώτη ημέρα εισαγωγής στην ΜΕΘ χαμηλή συγκέντρωση νατρίου ούρων και χαμηλή κλασματική απέκκριση ουρίας, ενώ η κλασματική απέκκριση καλίου παρόλο που ήταν υψηλή σε όλους τους ασθενείς, παρέμεινε υψηλή τις επόμενες ημέρες παρακολούθησης μόνο στην ομάδα της ONB, γεγονός που ερμηνεύθηκε ως ένδειξη ελάττωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών [287].

Σε αντίθεση με την FENa, η οποία απ' ό,τι φαίνεται δεν χρησιμεύει στη διάγνωση και παρακολούθηση της ONB, η FEK πρόσφατα προτάθηκε ως ένας χρήσιμος διαγνωστικός δείκτης [288]. Χαμηλές τιμές FEK (<10%) [289] παρατηρούνται μόνο σε ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα κρεατινίνης ορού, αποτελώντας έτσι έναν χρήσιμο δείκτη φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Πιστεύεται δε ότι χαμηλή FEK σε συνδυασμό με υψηλό NaU αντιπροσωπεύουν χαμηλότερου βαθμού ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος καθώς και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, που ως γνωστόν εμπλέκονται στην παθογένεση της ONB [290].



Η κλασματική απέκκριση του καλίου (FEK), η οποία είναι η λιγότερο μελετημένη παράμετρος, φαίνεται να αυξάνεται κατά τη διάρκεια ανάπτυξης της ONB [284, 291-293] και να μειώνεται στην περίοδο ανάκαμψης της νεφρικής λειτουργίας [284], γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στην αρνητική συσχέτιση του FEK με το GFR. Η ελάττωση του GFR ακολουθείται συχνά από την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το οποίο διεγείρει την επαναρόφηση του νατρίου στα άπω και αθροιστικά σωληνάκια, ανταλλάσσοντας τα ιόντα νατρίου με ιόντα καλίου, αυξάνοντας έτσι την αποβολή  $K^+$  και, κατά συνέπεια, την FEK. Αυτός ο φυσιολογικός μηχανισμός των νεφρών συμβάλλει επίσης στη διατήρηση της ομοιόστασης του καλίου και αποτρέπει την απειλητική για τη ζωή υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα σε συνθήκες χαμηλού ρυθμού σπειραματικής διήθησης ( $<15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) [289, 294]. Ως φυσιολογική τιμή FEK θεωρείται περίπου το  $8 \pm 2\%$  [318], τιμή η οποία έχει βρεθεί και σε ασθενείς ΜΕΘ χωρίς ONB, ενώ σε ασθενείς με εμμένουσα ONB η τιμή αυτή διαφέρει σημαντικά [284]. Η τιμή της FEK, σε αντίθεση με την FENa που εμφανίζει ελάχιστο εύρος διακύμανσης τιμών της τάξεως της μίας μόλις ποσοστιαίας μονάδας, μπορεί να αυξηθεί κατά πολύ μεγαλύτερο βαθμό (π.χ. από 10 σε 50%), καθιστώντας έτσι τη μεταβολή αυτή χρήσιμο εργαλείο παρακολούθησης.

Θα πρέπει ωστόσο να τονισθεί ότι αν και τα προκαταρκτικά αυτά αποτελέσματα είναι άκρως ενδιαφέροντα, μεγαλύτερες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να αξιολογηθεί εάν υφίσταται πράγματι ρόλος της FEK στη διάγνωση και παρακολούθηση της ONB.

Πέραν των ηλεκτρολυτών των ούρων και των κλασματικών απεκκρίσεων τους, πρόσφατα έχει δοθεί έμφαση και στην οξεοβασική ισορροπία των ούρων σε ασθενείς που αναπτύσσουν ONB [295, 296]. Ως γνωστόν, οι νεφροί παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των ηλεκτρολυτών και της ομοιόστασης της οξεοβασικής κατάστασης [297, 298]. Το χάσμα ανιόντων των ούρων ( $\text{AGU} = [\text{Na}^+]_U + [\text{K}^+]_U - [\text{Cl}^-]_U$ ) χρησιμοποιείται στη διάγνωση της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης με στόχο τη διάφορο-διάγνωση της αιτίας σε νεφρική και έξω-νεφρική. Στην ποσοτική φυσικοχημική προσέγγιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, που περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Stewart, το AGU αντικαταστάθηκε από το Urinary Strong Ion Difference (SIDU) [295, 299, 300]. Το AGU και το SIDU είναι μαθηματικά συνώνυμες έννοιες. Πράγματι, η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να εκδηλωθεί με πρώιμη αδυναμία των νεφρών να ρυθμίσουν την οποιασδήποτε αιτιολογίας διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Σε ασθενείς με μεταβολική οξέωση, η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας συνοδεύονταν από υψηλότερο SIDU [301-303]. Επιπλέον, υψηλότερες τιμές SIDU διαπιστώθηκαν σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ με ONB [283, 304].

Περιορισμένα είναι τα δεδομένα αναφορικά με το ρόλο του SIDU ως δείκτη νεφρικής δυσλειτουργίας, με τις περισσότερες μελέτες να επικεντρώνονται σε ασθενείς με εμφάνιση ONB και συνυπάρχουσα μεταβολική οξέωση [301, 302].

Στην παρούσα μελέτη, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στην προεχειρητική τιμή SIDU μεταξύ ασθενών με και χωρίς ONB, μετεγχειρητικά το SIDU ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της ONB καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης. Αυτό ήταν ήδη εμφανές από την αίθουσα ανάνηψης, όπου η μεταβολή του SIDU ( $\Delta$ SIDU) σε σχέση με την προεγχειρητική του τιμή ήταν στατιστικά σημαντική χαμηλότερη στους ασθενείς με ONB σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών χωρίς ONB. Παρόμοια συμπεριφορά στο SIDU περιγράφηκε από τον Maciel [283], ο οποίος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διαταραχή στην αποβολή νατρίου και χλωρίου αποτελούν ευρήματα άρρηκτα συνδεδεμένα με την ONB που εκδηλώνεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Οι νεφροί, ως γνωστόν, διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στο χειρισμό του χλωρίου και του νατρίου στον οργανισμό μας. Σε υγιή άτομα το 80% του νατρίου που διηθείται από το νεφρικό σπείραμα επαναρροφάται μαζί με το χλώριο και το υπόλοιπο 20% ανταλλάσσεται με ιόντα καλίου και υδρογόνου, γεγονός που επιτρέπει την αποβολή του χλωρίου [305]. Στην μεταβολική οξέωση, η νεφρική αποβολή του χλωρίου (με ταυτόχρονη απέκκριση των ιόντων  $\text{NH}_4^+$  που παράγονται από το μεταβολισμό της γλουταμίνης) αυξάνεται [306]. Με αυτόν τον τρόπο κάθε ιόν χλωρίου που διηθείται από το σπείραμα και δεν επαναρροφάται αυξάνει το SID του πλάσματος [300] και συνεπώς διορθώνει την οξέωση. Η ανικανότητα των νεφρών να ανταποκριθούν με αυξημένη αποβολή χλωρίου σε καταστάσεις μεταβολικής οξέωσης έχει περιγραφεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και με άπω νεφρική σωληναριακή οξέωση [307], αλλά δεν έχει περιγραφεί έως σήμερα σε μετεγχειρητικούς ασθενείς. Στην παρούσα μελέτη, στους ασθενείς με ONB παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση της αποβολής χλωρίου ήδη από την αίθουσα ανάνηψης σε αντίθεση με την ομάδα ασθενών που δεν εμφάνισαν ONB.

Η παρούσα μελέτη ενισχύει περαιτέρω την άποψη ότι η παρακολούθηση μερικών φθηνών και εύκολα μετρήσιμων στην καθημερινή κλινική πράξη εργαστηριακών παραμέτρων, όπως οι ηλεκτρολύτες ούρων, καθώς και η μελέτη της οξεοβασικής ισορροπίας ούρων ενδεχομένως να αποτελούν χρήσιμους δείκτες στη διάγνωση και παρακολούθηση της μετεγχειρητικής ONB.

### **ΜΕΛΕΤΗ 3: Πρώιμοι Δείκτες Μετεγχειρητικής Νεφρικής Δυσλειτουργίας**

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις αποτελεί συχνή, πλην όμως υπο-διαγνωσμένη επιπλοκή, η αναφερόμενη επίπτωση της οποίας κυμαίνεται από 1% έως 36% αναλόγως του είδους του χειρουργείου και του ορισμού της ONB [56, 308-310].

Η μετεγχειρητική ONB συνιστά μία από τις σημαντικότερες αιτίες περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας [23, 253, 254], έχοντας συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) καθώς και ανάγκης εξωνεφρικής κάθαρσης μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, με αποτέλεσμα τη σοβαρή οικονομική επιβάρυνση του συστήματος υγείας [311]. Έχει δε διαπιστωθεί ότι ακόμα και μικρού βαθμού μετεγχειρητική αύξηση της κρεατινίνης ορού, τέτοια που να μην πληροί διαγνωστικά κριτήρια ONB, συνοδεύεται από διπλάσια νοσοκομειακή θνητότητα [312]. Ενώ το φαινόμενο της εμφάνισης ONB ως περιεγχειρητική επιπλοκή σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς έχει εκτενώς μελετηθεί [53, 313], τα δεδομένα αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ONB μετά από μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι σαφώς λιγότερα.

Σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης παρατήρησης ήταν:

α) ο προσδιορισμός της επίπτωσης της μετεγχειρητικής ONB -οριζόμενης βάσει των διαγνωστικών κριτηρίων AKIN [6]- σε ασθενείς υποβαλλόμενους σε μείζονα ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση καθώς και

β) η αναγνώριση των προ- και διεγχειρητικών παραγόντων που σχετίζονται με την εκδήλωση μετεγχειρητικής ONB.

#### ***Μέθοδος 3ης Μελέτης***

##### ***1. Πληθυσμός μελέτης***

Η 3<sup>η</sup> μελέτη είναι μονο-κεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία διεξήχθη σε τριτοβάθμιο πανεπιστημιακό νοσοκομείο. Στη μελέτη εντάχθηκαν όλοι οι ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη μείζονα ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση συμπεριλαμβανομένων επεμβάσεων κοιλιακής αορτής, μεταξύ Φεβρουαρίου 2012 και Δεκεμβρίου 2016.

##### ***2. Παράμετροι που καταγράφηκαν***

Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο καταγράφονταν οι εξής παράμετροι: Ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), χρόνια φαρμακευτική αγωγή, συν-νοσηρότητες (αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική

πνευμονοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης), στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) καθώς και το ASA score [314].

Οι καταγραφείσες διεγχειρητικές παράμετροι ήταν οι εξής: Το είδος της επέμβασης, ο όγκος και το είδος των χορηγηθέντων ενδοφλέβιων υγρών, η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών και παραγώγων αίματος, η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών, η μέση αρτηριακή πίεση, η αποβολή ούρων και η απώλεια αίματος. Επίσης υπολογίσθηκε το χορηγθέν φορτίο ιόντων χλωρίου βάσει του συνολικά χορηγηθέντος όγκου κρυσταλλοειδών και κολλοειδών διαλυμάτων.

### 3. Χρόνοι Μετρήσεων

Η περιεγχειρητική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας περιελάμβανε τη μέτρηση των εργαστηριακών παραμέτρων *κρεατινίνη* και *κυστατίνη ορού* καθώς και *κρεατινίνη* και *λευκωματίνη ούρων* σε προκαθορισμένες χρονικές στιγμές, ήτοι:

- Προεγχειρητικά,
- άμεσα μετεγχειρητικά στην αίθουσα ανάνηψης και
- κατά τις μετεγχειρητικές ημέρες 1, 3, 5 και 7.

### 4. Παράμετροι που υπολογίσθηκαν

- Ο *εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης* (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR),
- ο *λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων* (Urine Albumin to Creatinine Ratio, UACR),
- οι *κλασματικές απεκκρίσεις νατρίου* (FENa) και *ουρίας* (FEUrea).

Τιμές  $eGFR < 90 \text{ ml/min/m}^2$  και  $UACR \geq 30 \text{ mg/g}$  θεωρήθηκαν παθολογικές. Τα δείγματα αίματος και ούρων φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 στροφές για 10' και στις 1500 στροφές για 5' αντίστοιχα και φυλάχθηκαν σε θερμοκρασία  $-80^\circ\text{C}$  μέχρι να αναλυθούν.

### 5. Κριτήρια αποκλεισμού

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η ύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου σταδίου IV ή V [138], η προεγχειρητική (σε διάστημα έως 30 ημερών) λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων καθώς και η επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν έως και την 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα. Τα προεγχειρητικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα αποτελέσματα των εργαστηριακών μετρήσεων καθώς και οι διεγχειρητικές μεταβλητές αξιολογήθηκαν ως προς τη συσχέτισή τους με την εμφάνιση περιεγχειρητικής ONB.

## 6. Μελετώμενες εκβάσεις

Πρωτεύουσα έκβαση της μελέτης ήταν η εκδήλωση περιεγχειρητικής ONB, όπως αυτή ορίζεται βάσει των κριτηρίων AKIN [4], χρησιμοποιώντας τη μέγιστη μεταβολή της κρεατινίνης ορού ή του eGFR εντός 48 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση (**Πίνακας 10**). Ο eGFR υπολογίσθηκε βάσει της εξίσωσης Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) Creatinine Equation [135].

**Πίνακας 10: Διάγνωση ONB βάσει των κριτηρίων AKIN [4].**

Στάδιο ONB	Ορισμοί
Στάδιο 1	1.5 φορές αύξηση sCr ή αύξηση $\geq 0.3\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$
Στάδιο 2	2 φορές αύξηση sCr
Στάδιο 3	3 φορές αύξηση sCr ή αύξηση $\geq 4\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ με οξεία αύξηση $\geq 0.3\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$

Ασθενείς υπό RRT θεωρούνται ότι πληρούν κριτήρια σταδίου 3, ανεξαρτήτως σταδίου στο οποίο βρίσκονται κατά την έναρξη της RRT.

**Συντομογραφίες:** ONB: οξεία νεφρική βλάβη, AKIN: Acute Kidney Injury Network, sCr: κρεατινίνη ορού, RRT: θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

## Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση SPSS για Windows (Version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσες τιμές με εύρος ή ως μέσες τιμές  $\pm$  SD και αναλύθηκαν με τη χρήση t-test ή Mann-Whitney test.

Τα αριθμητικά δεδομένα εκφράστηκαν ως απόλυτοι αριθμοί ή ποσοστά και αναλύθηκαν με τη χρήση Pearson's chi-square ή Fisher's exact test.

Για τη συσχέτιση των προεγχειρητικών παραγόντων με την εμφάνιση ONB χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα απλής λογιστικής παλινδρόμησης για τον καθορισμό odds ratios (ORs) και 95% confidence intervals (CIs), ενώ πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή ενός προγνωστικού μοντέλου ONB με μεταβλητές τιμή UACR  $\geq 30\text{mg/g}$  και διεγχειρητικό φορτίο χλωρίου  $> 500 \text{ mEq}$ . Για όλες τις αναλύσεις, τιμή  $p < 0.05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

**Πίνακας 11. Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς ONB.**

	Ομάδα χωρίς ONB (n=50)	Ομάδα με ONB (n=11)	p-Value	OR (95% CI)
<b>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</b>				
Μέση ηλικία (έτη, mean±SD)	66.9±10	68.2±10.4	0.699	1.01 (0.95-1.08)
Άρρεν φύλο (n)	33	8	0.67	1.02 (0.92-1.13)
Μέσος ΔΜΣ, (Kg·m <sup>-2</sup> mean±SD)	27.2±4.2	27.7±5.6	0.721	1.03 (0.89-1.19)
<b>Ταξινόμηση κατά ASA (n)</b>				
ASA II	27	4	0.087	1.0
ASA III	20	6	0.076	3.9 (0.73-33.80)
ASA IV	3	1	0.249	4.8 (0.33-70.40)
<b>Συννοσηρότητες (n)</b>				
ΑΥ	31	6	0.738	1.4 (0.20-2.75)
ΧΝΝ	34	9	0.481	2.1 (0.41-10.95)
ΧΝΝ Στάδιο I	4	2	0.226	4 (0.42-37.78)
ΧΝΝ Στάδιο II	25	5	0.600	1.6 (0.28-9.26)
ΧΝΝ Στάδιο III	5	2	0.301	3.2 (0.35-28.94)
ΣΝ	14	4	0.717	1.5 (0.37-5.81)
ΣΚΑ	11	5	0.067	3.8 (0.98-14.70)
ΣΔ	14	5	0.137	3 (0.76-11.54)
ΧΑΠ	19	6	0.174	3.1 (0.80-12.09)
<b>Είδος χειρουργικής επέμβασης (n)</b>				
Αγγειοχειρουργικές	15 (68.2%)	7 (31.8%)	0.035	4.1 (1.04-16.06)
Λοιπές επεμβάσεις κοιλιάς	35 (89.7%)	4 (10.3%)	0.079	

**Mean ± SD:** Μέση τιμή και σταθερή απόκλιση, **n:** αριθμός ασθενών, **OR (95% CI):** Odd's Ratio με 95% διάστημα εμπιστοσύνης, **p-Value** από Pearson's chi-square ή Fisher's exact test.

**Συνομογραφίες:** **ONB:** οξεία νεφρική βλάβη, **ΔΜΣ:** Δείκτης μάζας σώματος, **ΑΥ:** αρτηριακή υπέρταση, **ΧΝΝ:** χρόνια νεφρική νόσος, **ΣΝ:** στεφανιαία νόσος, **ΣΚΑ:** συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, **ΣΔ:** σακχαρώδης διαβήτης, **ΧΑΠ:** χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

### Αποτελέσματα 3ης Μελέτης

Μεταξύ Φεβρουαρίου 2012 και Δεκεμβρίου 2016 υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη μείζονα εδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση 61 ασθενείς (47 άνδρες, 14 γυναίκες) με μέση ηλικία  $67 \pm 10.2$  έτη. Έντεκα εξ' αυτών (18%) ανέπτυξαν μετεγχειρητική ONB (ομάδα AKI), ενώ οι υπόλοιποι 50 δεν ανέπτυξαν (ομάδα non-AKI). Τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων ασθενών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 11**, ενώ οι προεγχειρητικές εργαστηριακές τους παράμετροι παρουσιάζονται στον **Πίνακα 12** και οι διεγχειρητικές μεταβλητές στον **Πίνακα 13**.

Οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς το φύλο, την ηλικία, τον ΔΜΣ, την παρουσία συννοσηροτήτων, τη χρήση φαρμάκων, το προεγχειρητικό στάδιο ΧΝΝ καθώς και το ASA score. Παρατηρήθηκε ωστόσο μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του είδους της χειρουργικής επέμβασης και της εμφάνισης ONB, αφού οι αγγειοχειρουργικοί ασθενείς εμφάνιζαν σαφώς υψηλότερη επίπτωση ONB (31.8%) εν συγκρίσει με τους μη-αγγειοχειρουργικούς ασθενείς (10.8%).

**Πίνακας 12. Προεγχειρητικές τιμές εργαστηριακών παραμέτρων ασθενών με και χωρίς ONB.**

	Ομάδα χωρίς ONB (n=50)	Ομάδα με ONB (n=11)	p-Value	OR (95% CI)
Κρεατινίνη ορού, $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$	0.87 ( $\pm 0.23$ )	1.02 ( $\pm 0.21$ )	0.063	12.6 (0.80-198.7)
Κυστατίνη C ορού, $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	0.76 ( $\pm 0.19$ )	0.82 ( $\pm 0.28$ )	0.319	5.20 (0.21-126.7)
e GFR, $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$	83.92 ( $\pm 15.15$ )	75.27 ( $\pm 15.97$ )	0.095	0.97 (0.93-1.01)
Αλβουμίνη ούρων, $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	24.1 ( $\pm 50.7$ )	325 ( $\pm 729.9$ )	0.042	1.01 (1.00-1.01)
Κρεατινίνη ούρων, $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	1.1 ( $\pm 0.6$ )	1.2 ( $\pm 0.7$ )	0.344	1.66 (0.58-4.66)
UACR > 30 $\text{mg}\cdot\text{gr}^{-1}$ , (n)	9 (18.0)	6 (54.5)	0.011	5.47 (1.36-21.92)
FeNa, %	0.8 ( $\pm 0.7$ )	0.8 ( $\pm 0.8$ )	0.919	1.05 (0.40-2.75)
FeUrea, %	41.4 ( $\pm 12.7$ )	37.2 ( $\pm 10.5$ )	0.303	0.97 (0.92-1.03)

**Mean  $\pm$  SD:** Μέση τιμή και σταθερή απόκλιση, **n:** αριθμός ασθενών, **OR (95% CI):** Odd's Ratio με 95% διάστημα εμπιστοσύνης, **p-Value** από Pearson's chi-square ή Fisher's exact test.

**Συντομογραφίες:** **ONB:** οξεία νεφρική βλάβη, **eGFR:** εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, **UACR:** λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων, **FeNa:** κλασματική απέκκριση νατρίου, **FeUrea:** κλασματική απέκκριση ουρίας.

**Πίνακας 13. Διεγχειρητικές μεταβλητές ασθενών με και χωρίς ONB.**

	Ομάδα χωρίς ONB (n=50)	Ομάδα με ONB (n=11)	p-Value	OR (95% CI)
<b>Διεγχειρητικές μεταβλητές (μέση τιμή ± SD)</b>				
Διούρηση (ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )	2.1 (±2.0)	1.1 (±0.8)	0.151	0.37 (0.13-1.1)
Μέση τιμή ΑΠ (mmHg)	78.7 (±6.9)	79.6 (±10.5)	0.734	1.01 (0.93-1.10)
Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών (n)	32 (64.0)	8 (72.7)	0.581	1.67 (0.86-2.65)
Απώλεια αίματος (mls)	479 (±508.5)	1345.5 (±1336.7)	0.002	1.06 (1.02-1.1)
<b>Διεγχειρητική χορήγηση υγρών (μέση τιμή ± SD)</b>				
Όγκος κρυσταλλοειδών (mls)	2441 (±1195)	3018 (±1497)	0.171	1.00 (1.00-1.00)
Όγκος κολλοειδών (mls)	865 (±354)	1046 (±611)	0.191	1.00 (1.00-1.00)
RBCs (units)	1.1 (±1.4)	2.3 (±2.4)	0.042	1.49 (1.03-2.01)
FFP (units)	1.2 (±1.4)	2.6 (±2.1)	0.006	1.69 (1.11-2.56)
PLTs (units)	0.04 (±0.28)	0.4 (±1.2)	0.088	2.04 (0.73-5.71)
Φορτίο χλωρίου (mEq)	458.6 (±178.8)	583.9 (±191.5)	0.043	1.03 (1.01-1.05)

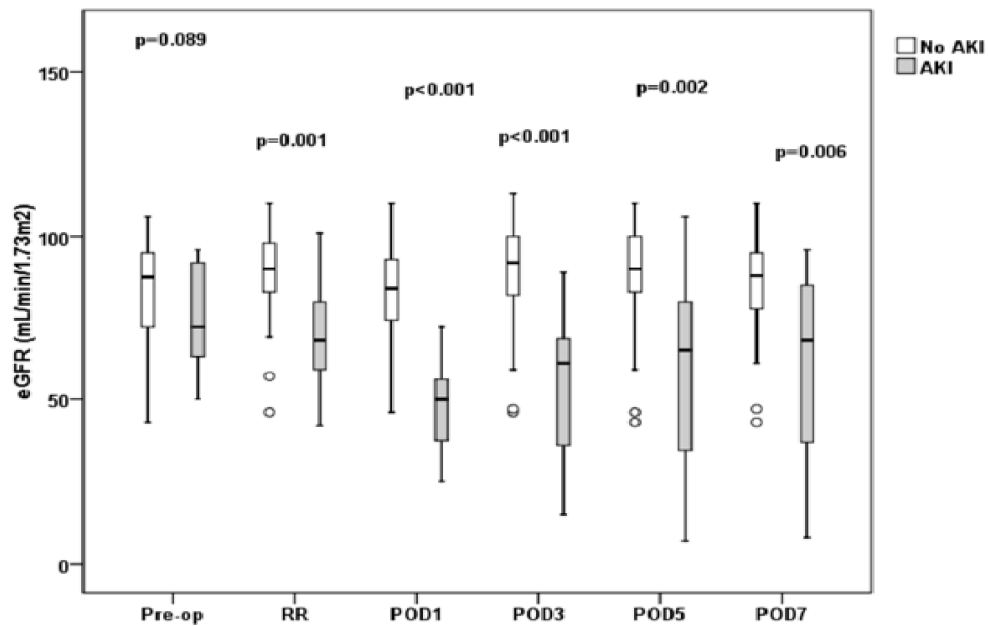
**Mean ± SD:** Μέση τιμή και σταθερή απόκλιση, **n:** αριθμός ασθενών, **OR (95% CI):** Odd's Ratio με 95% διάστημα εμπιστοσύνης, **p-Value** από Pearson's chi-square ή Fisher's exact test.

**Συντομογραφίες:** **ONB:** οξεία νεφρική βλάβη, **ΑΠ:** αρτηριακή πίεση, **RBCs:** συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, **FFP:** φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, **PLTs:** αιμοπετάλια, **units:** μονάδες.

Ενώ προεγχειρητικά η τιμή του eGFR δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (75.3 ± 16 έναντι 83.9 ± 15.2 mL/min/m<sup>2</sup> για τους ασθενείς με και χωρίς ONB αντίστοιχα), η ομάδα των ασθενών με ONB εμφάνισε ήδη άμεσα μετεγχειρητικά στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη τιμή eGFR (69.5 ± 18.7 ml/min/m<sup>2</sup>) εν συγκρίσει με τους ασθενείς χωρίς ONB (85.7 ± 15.6 ml/min/m<sup>2</sup>). Η δε διαφορά αυτή παρέμεινε στατικά σημαντική καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 11**.



**Σχήμα 11. Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης σε προκαθορισμένες χρονικές στιγμές.**

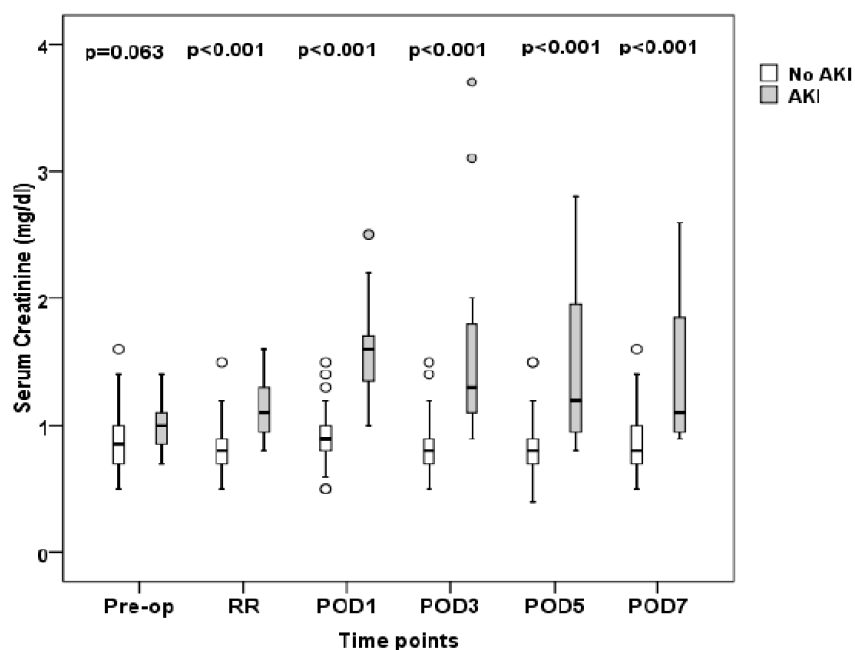


**Λευκά παραλληλόγραμμα:** ασθενείς χωρίς ONB (no AKI). **Σκιασμένα παραλληλόγραμμα:** ασθενείς με ONB (AKI). Τα παραλληλόγραμμα αντιπροσωπεύουν το διατεταρτημορικό εύρος τιμών (interquartile range), ενώ οι προεκτάσεις αυτών το απόλυτο εύρος τιμών.

**Συντομογραφίες:** **eGFR:** εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, **AKI:** Acute Kidney Injury, **Pre-op:** Προεγχειρητικά, **RR:** Αίθουσα ανάνηψης, **POD1 έως POD7:** 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Κατ' αντιστοιχία, οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών ως προς την κρεατινίνη ορού και την κυστατίνη ορού απεικονίζονται στο **Σχήμα 12** και στο **Σχήμα 13** αντίστοιχα.

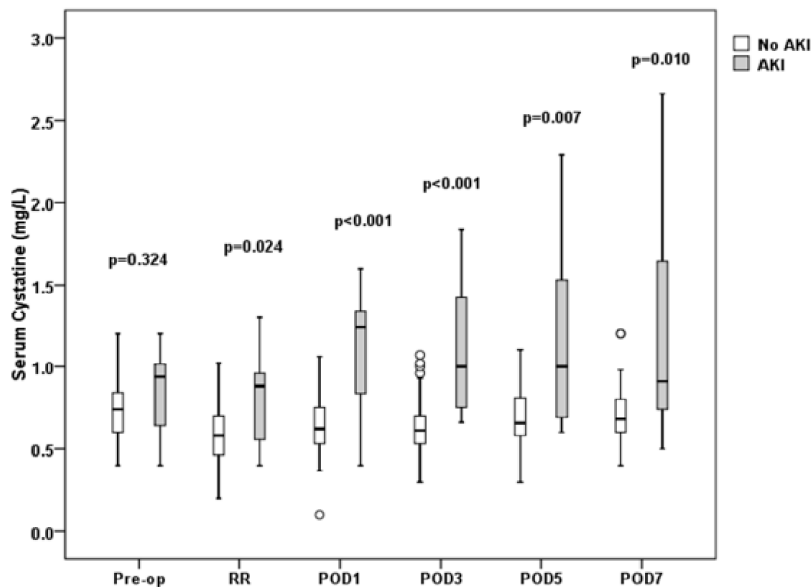
**Σχήμα 12. Κρεατινίνη ορού σε προκαθορισμένες χρονικές στιγμές.**



**Λευκά παραλληλόγραμμα:** ασθενείς χωρίς ONB (no AKI). **Σκιασμένα παραλληλόγραμμα:** ασθενείς με ONB (AKI). Τα παραλληλόγραμμα αντιπροσωπεύουν το διατεταρτημορικό εύρος τιμών (interquartile range), ενώ οι προεκτάσεις αυτών το απόλυτο εύρος τιμών.

**Συντομογραφίες:** **Pre-op:** Προεγχειρητικά, **RR:** Αίθουσα ανάνηψης, **POD1 έως POD7:** 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα, **Serum Creatinine:** κρεατινίνη ορού, **AKI:** Acute Kidney Injury.

**Σχήμα 13. Κυστατίνη ορού σε προκαθορισμένες χρονικές στιγμές.**



**Λευκά παραλληλόγραμμα:** ασθενείς χωρίς ONB (no AKI). **Σκιασμένα παραλληλόγραμμα:** ασθενείς με ONB (AKI). Τα παραλληλόγραμμα αντιπροσωπεύουν το διατεταρτημορικό εύρος τιμών (interquartile range), ενώ οι προεκτάσεις αυτών το απόλυτο εύρος τιμών.

**Συντομογραφίες:** **Serum Cystatine:** κυστατίνη ορού, **AKI:** Acute Kidney Injury, **Pre-op:** Προεγχειρητικά, **RR:** Αίθουσα ανάνηψης, **POD1 έως POD7:** 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Κατόπιν μονοπαραγοντικής ανάλυσης διαπιστώθηκε ότι η ύπαρξη προεγχειρητικά παθολογικού λόγου UACR εμφάνιζε στατιστικά ισχυρή συσχέτιση με την εκδήλωση μετεγχειρητικής ONB (OR = 5.47, 95% CI: 1.36-21.92,  $p = 0.019$ ). Πέραν τούτου, από τη μονοπαραγοντική ανάλυση προέκυψαν τέσσερις διεγχειρητικές μεταβλητές ως ισχυροί προγνωστικοί δείκτες εμφάνισης ONB: η διεγχειρητικά απώλεια αίματος, η μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά και με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, καθώς και το διεγχειρητικά χορηγηθέν φορτίο χλωρίου (**βλ. Πίνακα 13**). Η διενεργηθείσα Receiver Operating Curve analysis έδειξε ότι διεγχειρητικό φορτίο χλωρίου > 500 mEq (AUC 0.715 ± 0.095,  $p = 0.033$ ) εμφάνιζε 70% ευαισθησία και 77% ειδικότητα ως προγνωστικός δείκτης εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB. Λόγω ισχυρής συσχέτισης μεταξύ απώλειας αίματος και μετάγγισης παραγώγων, οι μόνες μεταβλητές που εισήχθησαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ήταν ο συνολικός όγκος των χορηγουμένων διεγχειρητικά υγρών, το φορτίο χλωρίου, καθώς και ο λόγος UACR. Η πολυπαραγοντική ανάλυση επιβεβαίωσε ότι τόσο λόγος UACR  $\geq 30$  mg/g (OR = 6.88, 95%

CI: 1.43-33.04,  $p = 0.016$ ) όσο και φορτίο χλωρίου  $> 500$  mEq (OR = 6.87, 95% CI: 1.46-32.4,  $p = 0.015$ ) αποτελούσαν ανεξάρτητους δείκτες μετεγχειρητικής ONB. Οι υπόλοιπες διεγχειρητικές μεταβλητές δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

### **ΣΥΖΗΤΗΣΗ 3<sup>ης</sup> ΜΕΛΕΤΗΣ**

Στην παρούσα προοπτική μελέτη μετεγχειρητικής ONB μετά από προγραμματισμένη μείζονα ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση της ONB ανήλθε στο 18%. Η εκδήλωση μετεγχειρητικής ONB, η οποία ορίστηκε βάσει των κριτηρίων AKIN, φάνηκε να συσχετίζεται ισχυρά με προεγχειρητικά παθολογικό λόγο (δηλ.  $\geq 30$  mg/g) λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων. Πέραν τούτου, τέσσερις διεγχειρητικές μεταβλητές αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες κινδύνου εκδήλωσης ONB: Η διεγχειρητική απώλεια αίματος, η ανάγκη μετάγγισης με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, καθώς και διεγχειρητικά χορηγηθέν φορτίο χλωρίου  $> 500\text{mEq}$ .

Η επίπτωση της μετεγχειρητικής ONB και η συσχέτισή της με περιεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου έχει μελετηθεί εκτενώς στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς [315]. Αντίστοιχοι παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με επεμβάσεις κοιλιάς έχουν μελετηθεί σε πολύ μικρότερο βαθμό. Σε μία πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση με θέμα την ONB μετά από μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αναγνωρίστηκε η ύπαρξη επτά προγνωστικών μοντέλων σε έξι συνολικά μελέτες [316], εκ των οποίων μόνο δύο αφορούσαν ασθενείς μετά από επεμβάσεις κοιλιάς. Ο Khetarpal [317] μελέτησε την επίπτωση και τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB σε πληθυσμό μη-καρδιοχειρουργικών ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (η οποία ορίζονταν ως προεγχειρητική κάθαρση κρεατινίνης  $> 80$  ml/min). Η επίπτωση της ONB ανήλθε στο 0.8%, ενώ ως παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν η ηλικία, ο ΔΜΣ, η ηπατική νόσος, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η επέμβαση υψηλού κινδύνου καθώς και η επείγουσα επέμβαση. Η χαμηλή επίπτωση μετεγχειρητικής ONB στη συγκεκριμένη μελέτη θα πρέπει να αποδοθεί στον «αυστηρό» ορισμό που χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της ONB, αφού απαιτούσε τιμή κάθαρσης κρεατινίνης  $< 50$  ml/min εντός των πρώτων επτά μετεγχειρητικών ημερών. Ο Biteker [55], μελετώντας την εμφάνιση μετεγχειρητικής ONB μετά από μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με τη χρήση των διαγνωστικών κριτηρίων RIFLE [4] σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη νεφρική νόσο, διαπίστωσε επίπτωση ONB της τάξης του 6.7%. Αναγνώρισε δε ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου την ηλικία, την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, το Revised Cardiac Risk Index [318] και το ASA score.

Στην παρούσα μελέτη η επίπτωση της μετεγχειρητικής ONB ανήλθε σε ποσοστό 18%, τιμή σημαντικά υψηλότερη των αντίστοιχων ποσοστών στις δύο προαναφερθείσες μελέτες. Η διαφορά αυτή θα μπορούσε εν μέρει να αποδοθεί από τους διαφορετικούς ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της ONB. Είναι γνωστό ότι η ταξινόμηση AKIN, διευρύνοντας τα κριτήρια διάγνωσης του σταδίου I της ONB, αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία της συγκεκριμένης

ταξινόμησης, όπως έχει αποδείξει ο Joannidis [285], ο οποίος χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της ταξινόμησης AKIN διέγνωσε ένα επιπλέον 9% περιστατικών ONB, τα οποία βάσει της ταξινόμησης RIFLE είχαν διαφύγει της διάγνωσης. Ένας ακόμη λόγος που θα μπορούσε να εξηγήσει τη διαφορά στην επίπτωση είναι ότι στην παρούσα μελέτη αποκλείστηκαν μόνο ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου IV και V και ασθενείς που είχαν λάβει νεφροτοξικά φάρμακα [319]. Ποσοστό δε 49.2% και 11.5% των μελετηθέντων ασθενών είχαν σταδίου II και III ΧΝΝ αντίστοιχα. Η παράμετρος αυτή οφείλει να ληφθεί σοβαρά υπ' όψη, αφού είναι γνωστή η ύπαρξη μιας σαφώς καθορισμένης, στενής συσχέτισης μεταξύ του βαθμού τυχόν προϋπάρχουσας νεφρικής βλάβης και του κινδύνου εμφάνισης ONB [320]. Επιπροσθέτως, σημαντικό μέρος των μελετηθέντων ασθενών -οι 22 εκ των 61- υποβλήθηκε σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις, κυρίως επεμβάσεις αποκατάστασης ανευρυσμάτων κοιλιακής αρτηρίας, επεμβάσεις οι οποίες είναι γνωστό ότι συνοδεύονται από αυξημένη επίπτωση ONB, η οποία ανέρχεται σε ποσοστό έως και 26% [321].

Αξιοσημείωτο είναι ότι στην ομάδα ασθενών με ONB διαπιστώθηκε σημαντικού βαθμού ελάττωση του eGFR με συνοδό αύξηση της κρεατινίνης και κυστατίνης C ήδη άμεσα μετεγχειρητικά, στην αίθουσα ανάνηψης. Το εύρημα συνάδει με προγενέστερες μελέτες, τόσο σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς [138] όσο και σε μετεγχειρητικούς ασθενείς νοσηλευόμενους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας [322], όπου περιγράφηκε μία αντίστοιχη αύξηση της κρεατινίνης και της κυστατίνης ορού άμεσα μετεγχειρητικά. Θα πρέπει ωστόσο να υπενθυμίσουμε ότι, όπως είναι ευρύτατα γνωστό, κατά τα πρώιμα στάδια της ONB η διαγνωστική αξία της κρεατινίνης ορού έχει σημαντικούς περιορισμούς [12]. Παράλληλα πρέπει να τονισθεί το γεγονός ότι οι υπάρχουσες εξισώσεις για την εκτίμηση του eGFR αναπτύχθηκαν ως εργαλεία διάγνωσης και σταδιοποίησης της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς υπό σταθερές συνθήκες και όχι για τον υπολογισμό της κάθαρσης της κρεατινίνης κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου οξείας νεφρικής βλάβης [323].

Το πλέον ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης είναι η ανεύρεση σημαντικής συσχέτισης μεταξύ προεγχειρητικά παθολογικού λόγου UACR και εκδήλωσης μετεγχειρητικής ONB, ανεξάρτητα της προεγχειρητικής νεφρικής λειτουργίας ή άλλων συν-νοσηροτήτων. Πράγματι, η παρουσία λόγου UACR  $\geq 30\text{mg/gr}$  φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ONB κατά 5 φορές. Τα τελευταία χρόνια η λευκωματινουρία έχει αναγνωρισθεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ONB και δυσμενείς μακροπρόθεσμες εκβάσεις, τόσο στο γενικό πληθυσμό [261, 264] όσο και σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς [262, 263]. Το εύρημά μας συνάδει με τα αποτελέσματα μιας μεγάλης προοπτικής μελέτης στο γενικό πληθυσμό, την the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [324], στην οποία διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος νοσηλείας ή/και θανάτου λόγω ONB σε άτομα του γενικού πληθυσμού με αυξημένο λόγο UACR. Σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς δε, η παρουσία προεγχειρητικής λευκωματινουρίας, ανεξαρτήτως του προεγχειρητικού eGFR,

βρέθηκε όχι μόνο να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB, αλλά να αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μακροπρόθεσμης θνητότητας και τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου [262, 263]. Εξ' όσων γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διαπιστώνει μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικής λευκωματινουρίας και εκδήλωσης μετεγχειρητικής ONB μετά από μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αποτελώντας μία παράμετρο που έχει παραβλεφθεί στα έως σήμερα υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα.

Η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου αποτελεί τον πιο συχνό προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ONB στην πλειονότητα των σχετικών μελετών. Ενώ ο ορισμός της ΧΝΝ περιλαμβάνει πολλές παραμέτρους, επιφανέστερη εκ των οποίων είναι η λευκωματινουρία, η συγκεκριμένη παράμετρος έχει παραβλεφθεί στις περισσότερες μελέτες [6]. Η λευκωματινουρία θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει μία κατάσταση γενικευμένης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και έχει αναγνωρισθεί ως ένας εκ των σημαντικότερων ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα [265, 266]. Υπό το πρίσμα αυτό δεν πρέπει να συνιστά έκπληξη το γεγονός ότι παθολογική προεγχειρητική τιμή UACR βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB για δύο κυρίως λόγους: Κατά πρώτον, η ανεύρεση παθολογικού λόγου UACR επανακατατάσσει ασθενείς με φυσιολογική τιμή eGFR σε στάδιο I ΧΝΝ, η οποία, όπως προαναφέρθηκε, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ONB. Κατά δεύτερον, η παρουσία λευκωματινουρίας αποκαλύπτει μια ήδη υφιστάμενη δομική νεφρική βλάβη, η οποία δεν δύναται να ανιχνευθεί από την κρεατινίνη ορού. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, που επιβεβαιωμένα ελαττώνουν τη λευκωματινουρία, έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την επίπτωση μετεγχειρητικής ONB και τη θνητότητα κατά 17% και 9% αντίστοιχα [325]. Καθ' ότι όμως η παρούσα μελέτη συνιστά μελέτη παρατήρησης, οφείλουμε να περιορισθούμε στη διαπίστωση ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ προεγχειρητικής λευκωματινουρίας και μετεγχειρητικής ONB, χωρίς να τεκμηριώνεται αιτιώδης συνάφεια.

Η διεγχειρητική απώλεια αίματος καθώς και η ανάγκη μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος διαπιστώθηκε ότι σχετίζονταν με την ανάπτυξη μετεγχειρητικής ONB. Οι συγκεκριμένοι διεγχειρητικοί παράγοντες αποτελούν γνωστούς βιβλιογραφικά κινδύνους, οι οποίοι σχετίζονται με εμφάνιση μετεγχειρητικής ONB [326]. Σε μία μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με θέμα την περιεγχειρητική αιμοδυναμική βελτιστοποίηση αναγνωρίστηκαν διάφορες παρεμβάσεις, οι οποίες σχετίζονται με ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB. Μεταξύ των παρεμβάσεων αυτών περιλαμβάνονταν η βελτιστοποίηση του ενδαγγειακού όγκου, της καρδιακής παροχής και της παροχής οξυγόνου, τονίζοντας την ιδιαίτερη σημασία της διεγχειρητικής διατήρησης της νεφρικής

άρδευσης [327]. Πέραν τούτου, πολλές μελέτες έχουν αναδείξει μία συσχέτιση μεταξύ μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών και νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς υποβαλλόμενους σε επεμβάσεις καρδιάς και αγγείων. Είναι γνωστό ότι τα αποθηκευμένα ερυθρά αιμοσφαίρια υφίστανται δομικές αλλοιώσεις γνωστές ως “storage lesion”, τουτέστιν μία μη αναστρέψιμη παραμόρφωσή τους, η οποία συνεπάγεται την ισχυρότερη προσκόλληση αυτών στο αγγειακό ενδοθήλιο με αποτέλεσμα τη διαταραχή της ροής σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας [327, 328].

Όσον αφορά στη διατήρηση της νεφρικής άρδευσης, η διεγχειρητική διαχείριση της αρτηριακής πίεσης θεωρείται παράμετρος κεφαλαιώδους σημασίας. Πρόσφατες μελέτες παρατήρησης αναγνώρισαν τα επεισόδια διεγχειρητικής υπότασης ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου πρόκλησης μετεγχειρητικής ONB [329, 330]. Η ανωτέρω παρατήρηση επιβεβαιώθηκε σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη [74], στην οποία η εφαρμογή μίας στρατηγικής με στόχο την εξατομικευμένη διαχείριση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (με εύρος τιμών συστολικής αρτηριακής πίεσης εντός του 10% της baseline τιμής) οδήγησε σε απόλυτη ελάττωση του κινδύνου ONB κατά 16% σε σύγκριση με τα προϋπάρχοντα πρότυπα διαχείρισης, τονίζοντας τη σημασία της εξατομικευμένης προσέγγισης στη διαχείριση του ασθενούς. Στην παρούσα μελέτη δεν στάθηκε δυνατό να αναπαραχθούν τα παραπάνω ευρήματα, δεδομένου ότι - βάσει των διαγραμμάτων αναισθησίας- η time averaged μέση αρτηριακή πίεση καθ' όλη τη διεγχειρητική περίοδο ήταν υψηλότερη από 65mmHg και δεν διέφερε μεταξύ των δυο ομάδων. Ωστόσο, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ONB έλαβε υποστήριξη με αγγειοσυσπαστικά φάρμακα, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να θεωρηθεί ως έμμεσος δείκτης ύπαρξης επεισοδίων σοβαρής διεγχειρητικής υπότασης.

Μία άλλη διεγχειρητική μεταβλητή, η οποία αναγνωρίσθηκε ως ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης μετεγχειρητικής ONB, είναι η διεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση υψηλού φορτίου χλωρίου. Το εύρημα αυτό συνάδει τόσο με πειραματικά όσο και με κλινικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία η προκύπτουσα από την ενδοφλέβια χορήγηση χλωρίου υπερχλωραιμία προκαλεί αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου, η οποία συνεπάγεται υποάρδευση της φλοιώδους μοίρας του νεφρού [331, 332]. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν προκύψει τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότερες ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης ότι η ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλου όγκου διαλυμάτων πλούσιων σε χλώριο σχετίζεται με την εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας, εν αντιθέσει με τη χορήγηση με τη χορήγηση ισορροπημένων διαλυμάτων [49, 79, 333]. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία περιέλαβε περισσότερους από 6000 ασθενείς, συμπέρανε ότι η διεγχειρητική χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων πλούσιων σε χλώριο σε σύγκριση με τα ισορροπημένα διαλύματα αυξάνει τον κίνδυνο ONB [80].

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι σε ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν μετεγχειρητική ONB μετά από μείζονα ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση διαπιστώθηκε ελάττωση του eGFR ήδη άμεσα μετεγχειρητικά. Διεγχειρητική χορήγηση φορτίου χλωρίου > 500mEq καθώς και προεγχειρητικός λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων  $\geq 30\text{mg/g}$  αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες σχετιζόμενοι με την εμφάνιση μετεγχειρητικής ONB. Θα πρέπει να ληφθεί ωστόσο υπ' όψη ότι η πλειονότητα των μελετηθέντων ασθενών είχε μία ή περισσότερες συν-νοσηρότητες, καθώς και κάποιου βαθμού προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, με αποτέλεσμα να καθίστανται πιο ευάλωτοι στην πρόκληση οξείας νεφρικής βλάβης. Ως εκ τούτου, τα συμπεράσματα εκ των ευρημάτων της παρούσας μελέτης ενδεχομένως να περιορίζονται σε ασθενείς με παρόμοιες συν-νοσηρότητες και να μην ισχύουν για κατά τα άλλα υγιείς χειρουργικούς ασθενείς.

Παρ' όλα αυτά, η ύπαρξη προεγχειρητικής λευκωματινουρίας φαίνεται να αποτελεί έναν σημαντικό -και ταυτοχρόνως παραμελημένο- ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB. Λαμβάνοντας υπ' όψη ότι η συσχέτιση αυτή οφείλει να επιβεβαιωθεί σε μελλοντικές μελέτες, θεωρούμε ότι ο έλεγχος για λευκωματινουρία θα πρέπει να αποτελεί μέρος της προεγχειρητικής αξιολόγησης του ασθενούς που πρόκειται να υποβληθεί σε μείζονα ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση και η παρουσία λευκωματινουρίας να συμπεριληφθεί σε μελλοντικά προγνωστικά μοντέλα κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικής ONB.



## ΤΕΛΙΚΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι τρεις μελέτες της παρούσας διατριβής είχαν ως στόχο **α)** τη μελέτη της επίπτωσης της οξείας νεφρικής βλάβης μετά από μείζονες ενδοκοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς και τον προσδιορισμό των περιεγχειρητικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση αυτής και **β)** την αξιολόγηση του ρόλου της κυστατίνης C του ορού (Serum Cystatin C) καθώς και άλλων βιοχημικών δεικτών (πειραματικών ή ρουτίνας) στον ορό και τα ούρα ως πρώιμων δεικτών περιεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης (σπειραματικής ή/και σωληναριακής), πριν αυτή διαγνωσθεί με τις παραδοσιακές εργαστηριακές μεθόδους, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της περιεγχειρητικής διαχείρισης των ασθενών αυτών.

Τα κυριότερα ευρήματα αυτών των μελετών, που δεν είχαν περιγραφεί έως σήμερα, είναι:

- η ανεύρεση της προεγχειρητικής λευκωματινουρίας, εκφρασμένης ως αυξημένος λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη ούρων, ως ανεξάρτητου προγνωστικού δείκτη εμφάνισης μετεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης
- η ανεύρεση ήδη στην αίθουσα ανάνηψης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερων τιμών νατρίου και χλωρίου ούρων καθώς και αυξημένης κλασματικής απέκκρισης καλίου ως πρώιμοι δείκτες περιεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης, καθώς και η ανεύρεση στατιστικά σημαντικά χαμηλότερης μετεγχειρητικής ποσοστιαίας μεταβολής του SIDU ( $\Delta$ SIDU) στους ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, υποδηλώνοντας την ύπαρξη μίας πρώιμης διαταραχής της ικανότητας αποβολής χλωρίου συνεπεία σωληναριακής βλάβης.

Ευρήματα, τα οποία επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες είναι:

- η συσχέτιση ορισμένων διεγχειρητικών μεταβλητών και παρεμβάσεων, όπως η απώλεια αίματος και η συνοδός ανάγκη για μετάγγιση παραγώγων αίματος αλλά και η διεγχειρητική χορήγηση υψηλού φορτίου χλωρίου με την εμφάνιση μετεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης.
- η αποτυχία της  $\alpha$ 1-μικροσφαιρίνης και της  $\beta$ 2-μικροσφαιρίνης ούρων ως διαγνωστικοί/προγνωστικοί δείκτες μετεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης, αφού και οι δύο αυτές ουσίες αν και αυξήθηκαν σημαντικά μετεγχειρητικά σε σχέση με τις προεγχειρητικές τους τιμές, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς οξεία νεφρική βλάβη.

Βασικός περιορισμός των μελετών αυτών είναι ο περιορισμένος αριθμός ασθενών, που σε συνδυασμό με τη σχετική ανομοιογένεια του μελετηθέντος πληθυσμού (1 στα 3 επεμβάσεις ήταν αγγειοχειρουργικές) δεν επιτρέπει τη γενίκευση των προαναφερθέντων συμπερασμάτων.

Παρά τις ερευνητικές προσπάθειες των τελευταίων δεκαετιών, η έκβαση της περιεγχειρητικής ONB και των σχετιζόμενων με αυτήν μακροπρόθεσμων συνεπειών έχουν παραμείνει σε μεγάλο βαθμό αναλλοίωτες. Δεδομένου δε ότι οι επιλογές θεραπείας είναι περιορισμένες, η αξιόπιστη πρόβλεψη του κινδύνου εκδήλωσης ONB, η πρόληψη αυτής, αλλά και η πρώιμη ανίχνευση της ONB με τη βοήθεια νέων δεικτών νεφρικής βλάβης θεωρούνται οι βασικοί πυλώνες στην προσπάθεια βελτίωσης της έκβασης των ασθενών. Ως εκ τούτου, οι ερευνητικές δραστηριότητες των τελευταίων ετών έχουν επικεντρωθεί στην αναγνώριση νέων βιοδεικτών, οι οποίοι απελευθερώνονται πριν την αύξηση της κρεατινίνης ορού ή/και τη μείωση της αποβολής των ούρων, που έως και σήμερα αποτελούν τους παραδοσιακούς δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας. Η εμφάνιση των νέων αυτών βιοδεικτών όχι μόνο παρέχει τη δυνατότητα για ακριβέστερη και πιο έγκαιρη διάγνωση της ONB καθώς και για διαστρωμάτωση του κινδύνου εξέλιξης αυτής, αλλά προσφέρει και τη δυνατότητα καλύτερης κατανόησης της παθοφυσιολογίας της ONB και των συνεπειών της.

Πριν τη γενικευμένη ωστόσο εφαρμογή των δεικτών αυτών στην καθ' ημέρα κλινική πράξη θα πρέπει να επιλυθούν κάποια εκκρεμή ακόμα ζητήματα, όπως η αμφιλεγόμενη ευαισθησία τους, η οποία οφείλεται στην ετερογενή αιτιοπαθογένεια της ONB, καθώς και η σχετικά χαμηλή ειδικότητά τους, η οποία οφείλεται στην έξω-νεφρική παραγωγή κάποιων εξ' αυτών των ουσιών. Με σκοπό την ισχυροποίηση της προγνωστικής αξίας των δεικτών αυτών έχει προταθεί ο συνδυασμός των βιοδεικτών με συγκεκριμένα κλινικά μοντέλα (π.χ. μείζων χειρουργική επέμβαση, σήψη) και υποκείμενες συν-νοσηρότητες. Ο συνδυασμός ενός ή περισσότερων βιοδεικτών με συγκεκριμένο κλινικό προφίλ κινδύνου για ONB έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά την προγνωστική αξία των δεικτών αυτών.

Μέχρι να επιλυθούν τα προαναφερθέντα ζητήματα και λαμβάνοντας υπ' όψη και το σχετικά υψηλό κόστος των νέων αυτών διαγνωστικών δοκιμασιών, θα άξιζε ενδεχομένως να επανεξετασθεί η χρησιμότητα ορισμένων ήδη διαθέσιμων βιοχημικών παραμέτρων (όπως ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων καθώς και οι ηλεκτρολύτες και το SID ούρων) ως διαγνωστικών ή προγνωστικών δεικτών περιεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης, παραμέτρων οι οποίες θα μπορούσαν να ενσωματωθούν άμεσα στην καθημερινή κλινική πράξη, με σκοπό την πρώιμη ανίχνευση της νεφρικής βλάβης. Παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς, ορισμένες εκ

των μελετηθέντων στην παρούσα διδακτορική μελέτη βιοχημικών παραμέτρων φάνηκε να αποτελούν χρήσιμους διαγνωστικούς δείκτες και ενδεχομένως αξίζουν περαιτέρω διερεύνησης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] E. A. J. Hoste, J. A. Kellum, N. M. Katz, M. H. Rosner, M. Haase, and C. Ronco, "Epidemiology of acute kidney injury," (in eng), *Contrib Nephrol*, vol. 165, pp. 1-8, 2010, doi: 10.1159/000313737.
- [2] D. P. Basile *et al.*, "Progression after AKI: Understanding Maladaptive Repair Processes to Predict and Identify Therapeutic Treatments," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 27, no. 3, pp. 687-97, Mar 2016, doi: 10.1681/ASN.2015030309.
- [3] L. S. Chawla, R. L. Amdur, A. D. Shaw, C. Faselis, C. E. Palant, and P. L. Kimmel, "Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 9, no. 3, pp. 448-56, Mar 2014, doi: 10.2215/CJN.02440213.
- [4] R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum, R. L. Mehta, P. Palevsky, and A. D. Q. I. workgroup, "Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group," (in eng), *Crit Care*, vol. 8, no. 4, pp. R204-12, Aug 2004, doi: 10.1186/cc2872.
- [5] R. L. Mehta *et al.*, "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury," (in eng), *Crit Care*, vol. 11, no. 2, p. R31, 2007, doi: 10.1186/cc5713.
- [6] A. Khwaja, "KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury," (in eng), *Nephron Clin Pract*, vol. 120, no. 4, pp. c179-84, 2012, doi: 10.1159/000339789.
- [7] A. J. Lewington, J. Cerdá, and R. L. Mehta, "Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer," (in eng), *Kidney Int*, vol. 84, no. 3, pp. 457-67, Sep 2013, doi: 10.1038/ki.2013.153.
- [8] R. Bellomo, J. A. Kellum, and C. Ronco, "Acute kidney injury," (in eng), *Lancet*, vol. 380, no. 9843, pp. 756-66, Aug 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
- [9] E. D. Siew and A. Davenport, "The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail?," (in eng), *Kidney Int*, vol. 87, no. 1, pp. 46-61, Jan 2015, doi: 10.1038/ki.2014.293.
- [10] J. W. Sear, "Kidney dysfunction in the postoperative period," (in eng), *Br J Anaesth*, vol. 95, no. 1, pp. 20-32, Jul 2005, doi: 10.1093/bja/aei018.
- [11] D. W. Cockcroft and M. H. Gault, "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine," (in eng), *Nephron*, vol. 16, no. 1, pp. 31-41, 1976, doi: 10.1159/000180580.
- [12] M. E. Wasung, L. S. Chawla, and M. Madero, "Biomarkers of renal function, which and when?," (in eng), *Clin Chim Acta*, vol. 438, pp. 350-7, Jan 2015, doi: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
- [13] A. S. Levey, "Measurement of renal function in chronic renal disease," (in eng), *Kidney Int*, vol. 38, no. 1, pp. 167-84, Jul 1990, doi: 10.1038/ki.1990.182.
- [14] A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers, and D. Roth, "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group," (in eng), *Ann Intern Med*, vol. 130, no. 6, pp. 461-70, Mar 1999, doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
- [15] C. V. Thakar, "Perioperative acute kidney injury," (in eng), *Adv Chronic Kidney Dis*, vol. 20, no. 1, pp. 67-75, Jan 2013, doi: 10.1053/j.ackd.2012.10.003.

- [16] N. K. Foundation, "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 39, no. 2 Suppl 1, pp. S1-266, Feb 2002.
- [17] S. Kheterpal *et al.*, "Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set," (in eng), *Anesthesiology*, vol. 110, no. 3, pp. 505-15, Mar 2009, doi: 10.1097/ALN.0b013e3181979440.
- [18] S. Aronson and R. Blumenthal, "Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies," (in eng), *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 12, no. 5, pp. 567-86, Oct 1998.
- [19] C. V. Thakar, J. P. Yared, S. Worley, K. Cotman, and E. P. Paganini, "Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery," (in eng), *Kidney Int*, vol. 64, no. 1, pp. 239-46, Jul 2003, doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00040.x.
- [20] G. M. Chertow, E. Burdick, M. Honour, J. V. Bonventre, and D. W. Bates, "Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 16, no. 11, pp. 3365-70, Nov 2005, doi: 10.1681/ASN.2004090740.
- [21] J. B. Dimick, P. J. Pronovost, J. A. Cowan, and P. A. Lipsett, "Complications and costs after high-risk surgery: where should we focus quality improvement initiatives?," (in eng), *J Am Coll Surg*, vol. 196, no. 5, pp. 671-8, May 2003, doi: 10.1016/S1072-7515(03)00122-4.
- [22] N. H. Lameire *et al.*, "Acute kidney injury: an increasing global concern," (in eng), *Lancet*, vol. 382, no. 9887, pp. 170-9, Jul 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9.
- [23] A. Bihorac *et al.*, "Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery," (in eng), *Ann Surg*, vol. 249, no. 5, pp. 851-8, May 2009, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a40a0b.
- [24] J. W. Pickering and Z. H. Endre, "GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury," (in eng), *Lancet*, vol. 373, no. 9672, pp. 1318-9, Apr 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60751-0.
- [25] T. Ali *et al.*, "Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 18, no. 4, pp. 1292-8, Apr 2007, doi: 10.1681/ASN.2006070756.
- [26] S. G. Coca, S. Singanamala, and C. R. Parikh, "Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis," (in eng), *Kidney Int*, vol. 81, no. 5, pp. 442-8, Mar 2012, doi: 10.1038/ki.2011.379.
- [27] S. H. Hou, D. A. Bushinsky, J. B. Wish, J. J. Cohen, and J. T. Harrington, "Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study," (in eng), *Am J Med*, vol. 74, no. 2, pp. 243-8, Feb 1983, doi: 10.1016/0002-9343(83)90618-6.
- [28] K. Nash, A. Hafeez, and S. Hou, "Hospital-acquired renal insufficiency," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 39, no. 5, pp. 930-6, May 2002, doi: 10.1053/ajkd.2002.32766.
- [29] H. E. Wang, P. Muntner, G. M. Chertow, and D. G. Warnock, "Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients," (in eng), *Am J Nephrol*, vol. 35, no. 4, pp. 349-55, 2012, doi: 10.1159/000337487.
- [30] E. A. Hoste *et al.*, "Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study," (in eng), *Intensive Care Med*, vol. 41, no. 8, pp. 1411-23, Aug 2015, doi: 10.1007/s00134-015-3934-7.
- [31] P. Carmichael and A. R. Carmichael, "Acute renal failure in the surgical setting," (in eng), *ANZ J Surg*, vol. 73, no. 3, pp. 144-53, Mar 2003.

- [32] N. Shusterman, B. L. Strom, T. G. Murray, G. Morrison, S. L. West, and G. Maislin, "Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study," (in eng), *Am J Med*, vol. 83, no. 1, pp. 65-71, Jul 1987, doi: 10.1016/0002-9343(87)90498-0.
- [33] S. Uchino *et al.*, "Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study," (in eng), *JAMA*, vol. 294, no. 7, pp. 813-8, Aug 2005, doi: 10.1001/jama.294.7.813.
- [34] W. Vandenberghe *et al.*, "Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis," (in eng), *Cardiorenal Med*, vol. 6, no. 2, pp. 116-28, Feb 2016, doi: 10.1159/000442300.
- [35] C. V. Thakar, V. Kharat, S. Blanck, and A. C. Leonard, "Acute kidney injury after gastric bypass surgery," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 2, no. 3, pp. 426-30, May 2007, doi: 10.2215/CJN.03961106.
- [36] J. B. Cabezuelo *et al.*, "Risk factors of acute renal failure after liver transplantation," (in eng), *Kidney Int*, vol. 69, no. 6, pp. 1073-80, Mar 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5000216.
- [37] M. E. O'Connor, C. J. Kirwan, R. M. Pearse, and J. R. Prowle, "Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery," (in eng), *Intensive Care Med*, vol. 42, no. 4, pp. 521-530, Apr 2016, doi: 10.1007/s00134-015-4157-7.
- [38] J. A. Kellum and J. R. Prowle, "Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting," (in eng), *Nat Rev Nephrol*, vol. 14, no. 4, pp. 217-230, Apr 2018, doi: 10.1038/nrneph.2017.184.
- [39] L. Kawano-Dourado *et al.*, "Low- Versus High-Chloride Content Intravenous Solutions for Critically Ill and Perioperative Adult Patients: A Systematic Review and Meta-analysis," (in eng), *Anesth Analg*, vol. 126, no. 2, pp. 513-521, 02 2018, doi: 10.1213/ANE.0000000000002641.
- [40] J. M. Symons, "Moving beyond supportive care--current status of specific therapies in pediatric acute kidney injury," (in eng), *Pediatr Nephrol*, vol. 29, no. 2, pp. 173-81, Feb 2014, doi: 10.1007/s00467-013-2425-8.
- [41] J. R. Prowle and R. Bellomo, "Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation," (in eng), *Semin Nephrol*, vol. 35, no. 1, pp. 64-74, Jan 2015, doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.007.
- [42] L. Zafrani and C. Ince, "Microcirculation in Acute and Chronic Kidney Diseases," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 66, no. 6, pp. 1083-94, Dec 2015, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.019.
- [43] P. S. Myles *et al.*, "Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 378, no. 24, pp. 2263-2274, Jun 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1801601.
- [44] H. Gomez *et al.*, "A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury," (in eng), *Shock*, vol. 41, no. 1, pp. 3-11, Jan 2014, doi: 10.1097/SHK.0000000000000052.
- [45] A. Zarbock *et al.*, "Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial," (in eng), *JAMA*, vol. 313, no. 21, pp. 2133-41, Jun 2015, doi: 10.1001/jama.2015.4189.
- [46] S. L. Goldstein, "Medication-induced acute kidney injury," (in eng), *Curr Opin Crit Care*, vol. 22, no. 6, pp. 542-545, 12 2016, doi: 10.1097/MCC.0000000000000355.
- [47] Z. Y. Peng *et al.*, "Bactericidal antibiotics temporarily increase inflammation and worsen acute kidney injury in experimental sepsis," (in eng), *Crit Care Med*, vol. 40, no. 2, pp. 538-43, Feb 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e31822f0d2e.

- [48] A. Perner *et al.*, "Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 367, no. 2, pp. 124-34, Jul 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1204242.
- [49] A. D. Shaw *et al.*, "Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte," (in eng), *Ann Surg*, vol. 255, no. 5, pp. 821-9, May 2012, doi: 10.1097/SLA.0b013e31825074f5.
- [50] M. W. Semler *et al.*, "Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 378, no. 9, pp. 829-839, 03 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1711584.
- [51] A. Prasad and H. S. Gurm, "Can our choice of contrast media impact renal and cardiovascular outcomes?," (in eng), *Catheter Cardiovasc Interv*, vol. 87, no. 4, pp. 710-1, Mar 2016, doi: 10.1002/ccd.26483.
- [52] Y. Liu *et al.*, "Excessively High Hydration Volume May Not Be Associated With Decreased Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Renal Insufficiency," (in eng), *J Am Heart Assoc*, vol. 5, no. 6, 05 2016, doi: 10.1161/JAHA.115.003171.
- [53] C. V. Thakar, S. Arrigain, S. Worley, J. P. Yared, and E. P. Paganini, "A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 16, no. 1, pp. 162-8, Jan 2005, doi: 10.1681/ASN.2004040331.
- [54] M. Kim, J. E. Brady, and G. Li, "Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures," (in eng), *Anesth Analg*, vol. 119, no. 5, pp. 1121-32, Nov 2014, doi: 10.1213/ANE.0000000000000425.
- [55] M. Biteker *et al.*, "Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery," (in eng), *Am J Surg*, vol. 207, no. 1, pp. 53-9, Jan 2014, doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.04.006.
- [56] M. E. Grams *et al.*, "Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 67, no. 6, pp. 872-80, Jun 2016, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.022.
- [57] W. Reents *et al.*, "Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients," (in eng), *Ann Thorac Surg*, vol. 98, no. 1, pp. 9-14; discussion 14-5, Jul 2014, doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.01.088.
- [58] W. Cheungpasitporn *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," (in eng), *Nephrology (Carlton)*, vol. 20, no. 10, pp. 727-735, Oct 2015, doi: 10.1111/nep.12506.
- [59] A. Lamy *et al.*, "Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 366, no. 16, pp. 1489-97, Apr 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1200388.
- [60] C. F. Hynes, S. Colo, R. L. Amdur, L. S. Chawla, M. D. Greenberg, and G. D. Trachiotis, "Long-term Effects of Off-Pump Coronary Bypass Versus Conventional Coronary Bypass Grafting on Renal Function," (in eng), *Innovations (Phila)*, vol. 11, no. 1, pp. 54-8; discussion 58, 2016 Jan-Feb 2016, doi: 10.1097/IMI.0000000000000224.
- [61] S. U. Nigwekar, P. Kandula, J. K. Hix, and C. V. Thakar, "Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 54, no. 3, pp. 413-23, Sep 2009, doi: 10.1053/j.ajkd.2009.01.267.

- [62] R. Wald, S. S. Waikar, O. Liangos, B. J. Pereira, G. M. Chertow, and B. L. Jaber, "Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm," (in eng), *J Vasc Surg*, vol. 43, no. 3, pp. 460-466; discussion 466, Mar 2006, doi: 10.1016/j.jvs.2005.11.053.
- [63] A. C. Demarchi *et al.*, "Intra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery," (in eng), *Ren Fail*, vol. 36, no. 4, pp. 557-61, May 2014, doi: 10.3109/0886022X.2013.876353.
- [64] M. W. Dünser *et al.*, "Arterial blood pressure during early sepsis and outcome," (in eng), *Intensive Care Med*, vol. 35, no. 7, pp. 1225-33, Jul 2009, doi: 10.1007/s00134-009-1427-2.
- [65] B. Redfors, G. Bragadottir, J. Sellgren, K. Swärd, and S. E. Ricksten, "Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury," (in eng), *Intensive Care Med*, vol. 37, no. 1, pp. 60-7, Jan 2011, doi: 10.1007/s00134-010-2057-4.
- [66] L. Y. Sun, D. N. Wijeyesundera, G. A. Tait, and W. S. Beattie, "Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery," (in eng), *Anesthesiology*, vol. 123, no. 3, pp. 515-23, Sep 2015, doi: 10.1097/ALN.0000000000000765.
- [67] A. J. Fowler, T. Ahmad, M. K. Phull, S. Allard, M. A. Gillies, and R. M. Pearse, "Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery," (in eng), *Br J Surg*, vol. 102, no. 11, pp. 1314-24, Oct 2015, doi: 10.1002/bjs.9861.
- [68] M. Walsh, A. X. Garg, P. J. Devereaux, M. Argalious, H. Honar, and D. I. Sessler, "The association between perioperative hemoglobin and acute kidney injury in patients having noncardiac surgery," (in eng), *Anesth Analg*, vol. 117, no. 4, pp. 924-31, Oct 2013, doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a1ec84.
- [69] K. Karkouti *et al.*, "Relationship of erythrocyte transfusion with short- and long-term mortality in a population-based surgical cohort," (in eng), *Anesthesiology*, vol. 117, no. 6, pp. 1175-83, Dec 2012, doi: 10.1097/ALN.0b013e318271604e.
- [70] K. Karkouti *et al.*, "Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicentre cohort study," (in eng), *Can J Anaesth*, vol. 62, no. 4, pp. 377-84, Apr 2015, doi: 10.1007/s12630-014-0302-y.
- [71] M. Haase *et al.*, "Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 27, no. 1, pp. 153-60, Jan 2012, doi: 10.1093/ndt/gfr275.
- [72] M. A. Venkatachalam, J. M. Weinberg, W. Kriz, and A. K. Bidani, "Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 26, no. 8, pp. 1765-76, Aug 2015, doi: 10.1681/ASN.2015010006.
- [73] M. Matejovic *et al.*, "Renal Hemodynamics in AKI: In Search of New Treatment Targets," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 27, no. 1, pp. 49-58, Jan 2016, doi: 10.1681/ASN.2015030234.
- [74] E. Futier *et al.*, "Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial," (in eng), *JAMA*, vol. 318, no. 14, pp. 1346-1357, 10 2017, doi: 10.1001/jama.2017.14172.
- [75] C. L. Chuang, "Fluid Management in Acute Kidney Injury," (in eng), *Contrib Nephrol*, vol. 187, pp. 84-93, 2016, doi: 10.1159/000442368.



- [76] C. Teixeira *et al.*, "Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury," (in eng), *Crit Care*, vol. 17, no. 1, p. R14, Jan 2013, doi: 10.1186/cc12484.
- [77] D. Payen *et al.*, "A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure," (in eng), *Crit Care*, vol. 12, no. 3, p. R74, 2008, doi: 10.1186/cc6916.
- [78] E. M. Bullivant, C. S. Wilcox, and W. J. Welch, "Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane," (in eng), *Am J Physiol*, vol. 256, no. 1 Pt 2, pp. F152-7, Jan 1989, doi: 10.1152/ajprenal.1989.256.1.F152.
- [79] S. A. McCluskey, K. Karkouti, D. Wijeyesundera, L. Minkovich, G. Tait, and W. S. Beattie, "Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study," (in eng), *Anesth Analg*, vol. 117, no. 2, pp. 412-21, Aug 2013, doi: 10.1213/ANE.0b013e318293d81e.
- [80] M. L. Krajewski, K. Raghunathan, S. M. Paluszkiwicz, C. R. Schermer, and A. D. Shaw, "Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation," (in eng), *Br J Surg*, vol. 102, no. 1, pp. 24-36, Jan 2015, doi: 10.1002/bjs.9651.
- [81] M. W. Semler *et al.*, "Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial," (in eng), *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 195, no. 10, pp. 1362-1372, 05 2017, doi: 10.1164/rccm.201607-1345OC.
- [82] F. Ji, Z. Li, J. N. Young, A. Yeranossian, and H. Liu, "Post-bypass dexmedetomidine use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass," (in eng), *PLoS One*, vol. 8, no. 10, p. e77446, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0077446.
- [83] F. Xue, W. Zhang, and H. C. Chu, "Assessing perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery," (in eng), *Kidney Int*, vol. 89, no. 5, p. 1164, May 2016, doi: 10.1016/j.kint.2015.12.053.
- [84] D. M. Kwiatkowski, D. M. Axelrod, S. M. Sutherland, T. M. Tesoro, and C. D. Krawczeski, "Dexmedetomidine Is Associated With Lower Incidence of Acute Kidney Injury After Congenital Heart Surgery," (in eng), *Pediatr Crit Care Med*, vol. 17, no. 2, pp. 128-34, Feb 2016, doi: 10.1097/PCC.0000000000000611.
- [85] J. S. Cho, J. K. Shim, S. Soh, M. K. Kim, and Y. L. Kwak, "Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery," (in eng), *Kidney Int*, vol. 89, no. 3, pp. 693-700, Mar 2016, doi: 10.1038/ki.2015.306.
- [86] A. O. Molnar *et al.*, "Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 22, no. 5, pp. 939-46, May 2011, doi: 10.1681/ASN.2010050442.
- [87] R. Murugan *et al.*, "Association of statin use with risk and outcome of acute kidney injury in community-acquired pneumonia," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 7, no. 6, pp. 895-905, Jun 2012, doi: 10.2215/CJN.07100711.
- [88] F. T. Billings *et al.*, "High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial," (in eng), *JAMA*, vol. 315, no. 9, pp. 877-88, Mar 2016, doi: 10.1001/jama.2016.0548.
- [89] B. Halliwell and J. M. Gutteridge, "Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview," (in eng), *Methods Enzymol*, vol. 186, pp. 1-85, 1990, doi: 10.1016/0076-6879(90)86093-b.

- [90] M. Haase *et al.*, "Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial," (in eng), *PLoS Med*, vol. 10, no. 4, p. e1001426, 2013, doi: 10.1371/journal.pmed.1001426.
- [91] S. P. McGuinness, R. L. Parke, R. Bellomo, F. M. Van Haren, and M. Bailey, "Sodium bicarbonate infusion to reduce cardiac surgery-associated acute kidney injury: a phase II multicenter double-blind randomized controlled trial," (in eng), *Crit Care Med*, vol. 41, no. 7, pp. 1599-607, Jul 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a3f99.
- [92] H. A. Jensen *et al.*, "Remote ischemic preconditioning protects the brain against injury after hypothermic circulatory arrest," (in eng), *Circulation*, vol. 123, no. 7, pp. 714-21, Feb 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986497.
- [93] F. Er *et al.*, "Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial)," (in eng), *Circulation*, vol. 126, no. 3, pp. 296-303, Jul 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096370.
- [94] N. Tapuria, Y. Kumar, M. M. Habib, M. Abu Amara, A. M. Seifalian, and B. R. Davidson, "Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury--a review," (in eng), *J Surg Res*, vol. 150, no. 2, pp. 304-30, Dec 2008, doi: 10.1016/j.jss.2007.12.747.
- [95] T. P. Menting, K. E. Wever, D. M. Ozdemir-van Brunschot, D. J. Van der Vliet, M. M. Rovers, and M. C. Warle, "Ischaemic preconditioning for the reduction of renal ischaemia reperfusion injury," (in eng), *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 3, p. CD010777, Mar 2017, doi: 10.1002/14651858.CD010777.pub2.
- [96] R. F. Zimmerman *et al.*, "Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery," (in eng), *Kidney Int*, vol. 80, no. 8, pp. 861-7, Oct 2011, doi: 10.1038/ki.2011.156.
- [97] P. Meybohm, D. Hasenclever, and K. Zacharowski, "Remote Ischemic Preconditioning and Cardiac Surgery," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 374, no. 5, p. 491, 02 2016, doi: 10.1056/NEJMc1514509.
- [98] D. J. Hausenloy *et al.*, "Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 373, no. 15, pp. 1408-17, Oct 2015, doi: 10.1056/NEJMoA1413534.
- [99] E. Kottenberg *et al.*, "Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol - a clinical trial," (in eng), *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 56, no. 1, pp. 30-8, Jan 2012, doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02585.x.
- [100] M. Meersch *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," (in eng), *Intensive Care Med*, vol. 43, no. 11, pp. 1551-1561, Nov 2017, doi: 10.1007/s00134-016-4670-3.
- [101] I. Göcze *et al.*, "Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized BigpAK Study," (in eng), *Ann Surg*, vol. 267, no. 6, pp. 1013-1020, 06 2018, doi: 10.1097/SLA.0000000000002485.
- [102] S. S. Waikar, R. A. Betensky, and J. V. Bonventre, "Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies?," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 24, no. 11, pp. 3263-5, Nov 2009, doi: 10.1093/ndt/gfp428.

- [103] G. Wagener, M. Minhaz, F. A. Mattis, M. Kim, J. C. Emond, and H. T. Lee, "Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 26, no. 5, pp. 1717-23, May 2011, doi: 10.1093/ndt/gfq770.
- [104] C. Thongprayoon, W. Cheungpasitporn, and K. Kashani, "Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients," (in eng), *J Thorac Dis*, vol. 8, no. 5, pp. E305-11, May 2016, doi: 10.21037/jtd.2016.03.62.
- [105] B. Medić, B. Rovcanin, K. S. Vujovic, D. Obradovic, D. Duric, and M. Prostran, "Evaluation of Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury: The Possibilities and Limitations," (in eng), *Curr Med Chem*, vol. 23, no. 19, pp. 1981-97, 2016.
- [106] O. Heimbürger, P. Stenvinkel, and P. Bárány, "The enigma of decreased creatinine generation in acute kidney injury," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 27, no. 11, pp. 3973-4, Nov 2012, doi: 10.1093/ndt/gfs459.
- [107] M. Haase *et al.*, "The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 57, no. 17, pp. 1752-61, Apr 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.051.
- [108] K. Kashani *et al.*, "Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury," (in eng), *Crit Care*, vol. 17, no. 1, p. R25, Feb 2013, doi: 10.1186/cc12503.
- [109] P. Devarajan, "Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury," (in eng), *Nephrology (Carlton)*, vol. 15, no. 4, pp. 419-28, Jun 2010, doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x.
- [110] Z. H. Endre *et al.*, "Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function," (in eng), *Kidney Int*, vol. 79, no. 10, pp. 1119-30, May 2011, doi: 10.1038/ki.2010.555.
- [111] K. Makris *et al.*, "Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients," (in eng), *Clin Chem Lab Med*, vol. 47, no. 1, pp. 79-82, 2009, doi: 10.1515/CCLM.2009.004.
- [112] D. R. McIlroy, G. Wagener, and H. T. Lee, "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 5, no. 2, pp. 211-9, Feb 2010, doi: 10.2215/CJN.04240609.
- [113] L. Cai, J. Rubin, W. Han, P. Venge, and S. Xu, "The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 5, no. 12, pp. 2229-35, Dec 2010, doi: 10.2215/CJN.00980110.
- [114] A. Bihorac and J. A. Kellum, "Acute kidney injury in 2014: a step towards understanding mechanisms of renal repair," (in eng), *Nat Rev Nephrol*, vol. 11, no. 2, pp. 74-5, Feb 2015, doi: 10.1038/nrneph.2014.245.
- [115] R. Witzgall, "Are renal proximal tubular epithelial cells constantly prepared for an emergency? Focus on "the proliferation capacity of the renal proximal tubule involves the bulk of differentiated epithelial cells"," (in eng), *Am J Physiol Cell Physiol*, vol. 294, no. 1, pp. C1-3, Jan 2008, doi: 10.1152/ajpcell.00470.2007.
- [116] M. Meersch *et al.*, "Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery," (in eng), *PLoS One*, vol. 9, no. 3, p. e93460, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0093460.

- [117] F. Aregger *et al.*, "Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury," (in eng), *Kidney Int*, vol. 85, no. 4, pp. 909-19, Apr 2014, doi: 10.1038/ki.2013.363.
- [118] A. Vijayan *et al.*, "Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 68, no. 1, pp. 19-28, 07 2016, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.033.
- [119] D. N. Cruz *et al.*, "Use of biomarkers to assess prognosis and guide management of patients with acute kidney injury," (in eng), *Contrib Nephrol*, vol. 182, pp. 45-64, 2013, doi: 10.1159/000349965.
- [120] E. V. Schrezenmeier, J. Barasch, K. Budde, T. Westhoff, and K. M. Schmidt-Ott, "Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance," (in eng), *Acta Physiol (Oxf)*, vol. 219, no. 3, pp. 554-572, 03 2017, doi: 10.1111/apha.12764.
- [121] H. M. Szerlip and L. S. Chawla, "Predicting acute kidney injury prognosis," (in eng), *Curr Opin Nephrol Hypertens*, vol. 25, no. 3, pp. 226-31, May 2016, doi: 10.1097/MNH.000000000000223.
- [122] S. G. Coca, R. Yalavarthy, J. Concato, and C. R. Parikh, "Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review," (in eng), *Kidney Int*, vol. 73, no. 9, pp. 1008-16, May 2008, doi: 10.1038/sj.ki.5002729.
- [123] E. Singer *et al.*, "Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes," (in eng), *Kidney Int*, vol. 80, no. 4, pp. 405-14, Aug 2011, doi: 10.1038/ki.2011.41.
- [124] E. Singer *et al.*, "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications," (in eng), *Acta Physiol (Oxf)*, vol. 207, no. 4, pp. 663-72, Apr 2013, doi: 10.1111/apha.12054.
- [125] F. Zhou, Q. Luo, L. Wang, and L. Han, "Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis," (in eng), *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 49, no. 3, pp. 746-55, Mar 2016, doi: 10.1093/ejcts/ezv199.
- [126] X. Shao *et al.*, "Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis," (in eng), *PLoS One*, vol. 9, no. 1, p. e84131, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0084131.
- [127] B. Medić, B. Rovčanin, G. Basta Jovanović, S. Radojević-Škodrić, and M. Prostran, "Kidney Injury Molecule-1 and Cardiovascular Diseases: From Basic Science to Clinical Practice," (in eng), *Biomed Res Int*, vol. 2015, p. 854070, 2015, doi: 10.1155/2015/854070.
- [128] X. Lin, J. Yuan, Y. Zhao, and Y. Zha, "Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis," (in eng), *J Nephrol*, vol. 28, no. 1, pp. 7-16, Feb 2015, doi: 10.1007/s40620-014-0113-9.
- [129] Y. Xu, Y. Xie, X. Shao, Z. Ni, and S. Mou, "L-FABP: A novel biomarker of kidney disease," (in eng), *Clin Chim Acta*, vol. 445, pp. 85-90, May 2015, doi: 10.1016/j.cca.2015.03.017.
- [130] F. Heller, S. Frischmann, M. Grünbaum, W. Zidek, and T. H. Westhoff, "Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 6, no. 10, pp. 2347-55, Oct 2011, doi: 10.2215/CJN.02490311.
- [131] C. Chen *et al.*, "Urinary Biomarkers at the Time of AKI Diagnosis as Predictors of Progression of AKI among Patients with Acute Cardiorenal Syndrome," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 11, no. 9, pp. 1536-44, 09 2016, doi: 10.2215/CJN.00910116.

- [132] J. Du *et al.*, "MicroRNA-21 and risk of severe acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery," (in eng), *PLoS One*, vol. 8, no. 5, p. e63390, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0063390.
- [133] J. M. Lorenzen *et al.*, "Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 6, no. 7, pp. 1540-6, Jul 2011, doi: 10.2215/CJN.00430111.
- [134] V. R. Dharnidharka, C. Kwon, and G. Stevens, "Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 40, no. 2, pp. 221-6, Aug 2002, doi: 10.1053/ajkd.2002.34487.
- [135] L. A. Inker *et al.*, "Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 367, no. 1, pp. 20-9, Jul 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1114248.
- [136] T. J. Pianta, Z. H. Endre, J. W. Pickering, N. A. Buckley, and P. W. Peake, "Kinetic Estimation of GFR Improves Prediction of Dialysis and Recovery after Kidney Transplantation," (in eng), *PLoS One*, vol. 10, no. 5, p. e0125669, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0125669.
- [137] S. Herget-Rosenthal *et al.*, "Early detection of acute renal failure by serum cystatin C," (in eng), *Kidney Int*, vol. 66, no. 3, pp. 1115-22, Sep 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x.
- [138] A. Haase-Fielitz *et al.*, "Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study," (in eng), *Crit Care Med*, vol. 37, no. 2, pp. 553-60, Feb 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e318195846e.
- [139] A. Ahlström, M. Tallgren, S. Peltonen, and V. Pettilä, "Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure," (in eng), *Clin Nephrol*, vol. 62, no. 5, pp. 344-50, Nov 2004, doi: 10.5414/cnp62344.
- [140] S. Chen *et al.*, "Cystatin C is a moderate predictor of acute kidney injury in the early stage of traumatic hemorrhagic shock," (in eng), *Exp Ther Med*, vol. 10, no. 1, pp. 237-240, Jul 2015, doi: 10.3892/etm.2015.2446.
- [141] C. Briguori *et al.*, "Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury," (in eng), *Circulation*, vol. 121, no. 19, pp. 2117-22, May 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639.
- [142] A. N. Shukla *et al.*, "Diagnostic accuracy of serum cystatin C for early recognition of contrast induced nephropathy in Western Indians undergoing cardiac catheterization," (in eng), *Indian Heart J*, vol. 69, no. 3, pp. 311-315, 2017 May - Jun 2017, doi: 10.1016/j.ihj.2016.12.010.
- [143] A. R. Poreddy *et al.*, "Exogenous fluorescent tracer agents based on pegylated pyrazine dyes for real-time point-of-care measurement of glomerular filtration rate," (in eng), *Bioorg Med Chem*, vol. 20, no. 8, pp. 2490-7, Apr 2012, doi: 10.1016/j.bmc.2012.03.015.
- [144] B. A. Molitoris and E. S. Reilly, "Quantifying Glomerular Filtration Rates in Acute Kidney Injury: A Requirement for Translational Success," (in eng), *Semin Nephrol*, vol. 36, no. 1, pp. 31-41, Jan 2016, doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.01.008.
- [145] J. Mishra *et al.*, "Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 14, no. 10, pp. 2534-43, Oct 2003, doi: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6.
- [146] J. Mishra, K. Mori, Q. Ma, C. Kelly, J. Barasch, and P. Devarajan, "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity," (in eng), *Am J Nephrol*, vol. 24, no. 3, pp. 307-15, 2004 May-Jun 2004, doi: 10.1159/000078452.

- [147] S. Supavekin, W. Zhang, R. Kucherlapati, F. J. Kaskel, L. C. Moore, and P. Devarajan, "Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion," (in eng), *Kidney Int*, vol. 63, no. 5, pp. 1714-24, May 2003, doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00928.x.
- [148] N. Paragas *et al.*, " $\alpha$ -Intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection," (in eng), *J Clin Invest*, vol. 124, no. 7, pp. 2963-76, Jul 2014, doi: 10.1172/JCI71630.
- [149] K. M. Schmidt-Ott *et al.*, "Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 18, no. 2, pp. 407-13, Feb 2007, doi: 10.1681/ASN.2006080882.
- [150] J. R. Charlton, D. Portilla, and M. D. Okusa, "A basic science view of acute kidney injury biomarkers," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 29, no. 7, pp. 1301-11, Jul 2014, doi: 10.1093/ndt/gft510.
- [151] T. L. Nickolas *et al.*, "Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury," (in eng), *Ann Intern Med*, vol. 148, no. 11, pp. 810-9, Jun 2008, doi: 10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00003.
- [152] J. Mishra *et al.*, "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery," (in eng), *Lancet*, vol. 365, no. 9466, pp. 1231-8, 2005 Apr 2-8 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X.
- [153] C. R. Parikh *et al.*, "Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 22, no. 9, pp. 1748-57, Sep 2011, doi: 10.1681/ASN.2010121302.
- [154] A. Haase-Fielitz *et al.*, "The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 24, no. 11, pp. 3349-54, Nov 2009, doi: 10.1093/ndt/gfp234.
- [155] G. Wagener, G. Gubitosa, S. Wang, N. Borregaard, M. Kim, and H. T. Lee, "Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 52, no. 3, pp. 425-33, Sep 2008, doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.018.
- [156] T. L. Nickolas *et al.*, "Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 59, no. 3, pp. 246-55, Jan 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.854.
- [157] V. Au, J. Feit, J. Barasch, R. N. Sladen, and G. Wagener, "Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) distinguishes sustained from transient acute kidney injury after general surgery," (in eng), *Kidney Int Rep*, vol. 1, no. 1, pp. 3-9, 05 2016, doi: 10.1016/j.ekir.2016.04.003.
- [158] C. L. Dent *et al.*, "Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study," (in eng), *Crit Care*, vol. 11, no. 6, p. R127, 2007, doi: 10.1186/cc6192.
- [159] J. R. Prowle *et al.*, "Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass," (in eng), *Ren Fail*, vol. 37, no. 3, pp. 408-16, Apr 2015, doi: 10.3109/0886022X.2014.1001303.
- [160] H. R. de Geus, J. Bakker, E. M. Lesaffre, and J. L. le Noble, "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients," (in eng), *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 183, no. 7, pp. 907-14, Apr 2011, doi: 10.1164/rccm.200908-1214OC.

- [161] J. Pajek *et al.*, "Non-inferiority of creatinine excretion rate to urinary L-FABP and NGAL as predictors of early renal allograft function," (in eng), *BMC Nephrol*, vol. 15, p. 117, Jul 2014, doi: 10.1186/1471-2369-15-117.
- [162] T. J. Pianta, P. W. Peake, J. W. Pickering, M. Kelleher, N. A. Buckley, and Z. H. Endre, "Clusterin in kidney transplantation: novel biomarkers versus serum creatinine for early prediction of delayed graft function," (in eng), *Transplantation*, vol. 99, no. 1, pp. 171-9, Jan 2015, doi: 10.1097/TP.000000000000256.
- [163] J. C. Ramirez-Sandoval, W. Herrington, and L. E. Morales-Buenrostro, "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review," (in eng), *Transplant Rev (Orlando)*, vol. 29, no. 3, pp. 139-44, Jul 2015, doi: 10.1016/j.trre.2015.04.004.
- [164] J. Ho *et al.*, "Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 66, no. 6, pp. 993-1005, Dec 2015, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.018.
- [165] T. Ichimura *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," (in eng), *J Biol Chem*, vol. 273, no. 7, pp. 4135-42, Feb 1998, doi: 10.1074/jbc.273.7.4135.
- [166] R. P. Amin *et al.*, "Identification of putative gene based markers of renal toxicity," (in eng), *Environ Health Perspect*, vol. 112, no. 4, pp. 465-79, Mar 2004, doi: 10.1289/ehp.6683.
- [167] W. C. Prozialeck *et al.*, "Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity," (in eng), *Kidney Int*, vol. 72, no. 8, pp. 985-93, Oct 2007, doi: 10.1038/sj.ki.5002467.
- [168] T. Ichimura, C. C. Hung, S. A. Yang, J. L. Stevens, and J. V. Bonventre, "Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury," (in eng), *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 286, no. 3, pp. F552-63, Mar 2004, doi: 10.1152/ajprenal.00285.2002.
- [169] W. K. Han, V. Bailly, R. Abichandani, R. Thadhani, and J. V. Bonventre, "Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury," (in eng), *Kidney Int*, vol. 62, no. 1, pp. 237-44, Jul 2002, doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x.
- [170] V. Bailly, Z. Zhang, W. Meier, R. Cate, M. Sanicola, and J. V. Bonventre, "Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration," (in eng), *J Biol Chem*, vol. 277, no. 42, pp. 39739-48, Oct 2002, doi: 10.1074/jbc.M200562200.
- [171] T. Ichimura, C. R. Brooks, and J. V. Bonventre, "Kim-1/Tim-1 and immune cells: shifting sands," (in eng), *Kidney Int*, vol. 81, no. 9, pp. 809-11, May 2012, doi: 10.1038/ki.2012.11.
- [172] M. M. van Timmeren, M. C. van den Heuvel, V. Bailly, S. J. Bakker, H. van Goor, and C. A. Stegeman, "Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease," (in eng), *J Pathol*, vol. 212, no. 2, pp. 209-17, Jun 2007, doi: 10.1002/path.2175.
- [173] O. Liangos *et al.*, "Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 18, no. 3, pp. 904-12, Mar 2007, doi: 10.1681/ASN.2006030221.
- [174] I. E. Hall *et al.*, "Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 6, no. 12, pp. 2740-9, Dec 2011, doi: 10.2215/CJN.04960511.

- [175] J. M. Arthur *et al.*, "Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery," (in eng), *Kidney Int*, vol. 85, no. 2, pp. 431-8, Feb 2014, doi: 10.1038/ki.2013.333.
- [176] K. Damman *et al.*, "Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 32, no. 21, pp. 2705-12, Nov 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehr190.
- [177] M. A. Hazle *et al.*, "Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age," (in eng), *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 146, no. 4, pp. 861-867.e1, Oct 2013, doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.012.
- [178] N. S. Tan *et al.*, "Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription," (in eng), *Mol Cell Biol*, vol. 22, no. 14, pp. 5114-27, Jul 2002, doi: 10.1128/mcb.22.14.5114-5127.2002.
- [179] D. A. Sweetser, R. O. Heuckeroth, and J. I. Gordon, "The metabolic significance of mammalian fatty-acid-binding proteins: abundant proteins in search of a function," (in eng), *Annu Rev Nutr*, vol. 7, pp. 337-59, 1987, doi: 10.1146/annurev.nu.07.070187.002005.
- [180] R. G. Maatman, T. H. Van Kuppevelt, and J. H. Veerkamp, "Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization," (in eng), *Biochem J*, vol. 273 ( Pt 3), pp. 759-66, Feb 1991, doi: 10.1042/bj2730759.
- [181] T. Yamamoto *et al.*, "Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 18, no. 11, pp. 2894-902, Nov 2007, doi: 10.1681/ASN.2007010097.
- [182] T. Yokoyama, A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya, S. Hoshino, T. Yasuda, and K. Kimura, "Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage," (in eng), *Am J Pathol*, vol. 174, no. 6, pp. 2096-106, Jun 2009, doi: 10.2353/ajpath.2009.080780.
- [183] E. Noiri *et al.*, "Urinary fatty acid-binding protein 1: an early predictive biomarker of kidney injury," (in eng), *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 296, no. 4, pp. F669-79, Apr 2009, doi: 10.1152/ajprenal.90513.2008.
- [184] P. Susantitaphong, M. Siribamrungwong, K. Doi, E. Noiri, N. Terrin, and B. L. Jaber, "Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 61, no. 3, pp. 430-9, Mar 2013, doi: 10.1053/j.ajkd.2012.10.016.
- [185] X. F. Zeng *et al.*, "Performance of urinary NGAL and L-FABP in predicting acute kidney injury and subsequent renal recovery: a cohort study based on major surgeries," (in eng), *Clin Chem Lab Med*, vol. 52, no. 5, pp. 671-8, May 2014, doi: 10.1515/cclm-2013-0823.
- [186] E. Cho, H. N. Yang, S. K. Jo, W. Y. Cho, and H. K. Kim, "The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients," (in eng), *J Korean Med Sci*, vol. 28, no. 1, pp. 100-5, Jan 2013, doi: 10.3346/jkms.2013.28.1.100.
- [187] J. A. Gracie, S. E. Robertson, and I. B. McInnes, "Interleukin-18," (in eng), *J Leukoc Biol*, vol. 73, no. 2, pp. 213-24, Feb 2003, doi: 10.1189/jlb.0602313.
- [188] D. Novick, S. Kim, G. Kaplanski, and C. A. Dinarello, "Interleukin-18, more than a Th1 cytokine," (in eng), *Semin Immunol*, vol. 25, no. 6, pp. 439-48, Dec 2013, doi: 10.1016/j.smim.2013.10.014.
- [189] S. Gauer *et al.*, "IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney," (in eng), *Kidney Int*, vol. 72, no. 9, pp. 1081-7, Nov 2007, doi: 10.1038/sj.ki.5002473.



- [190] C. A. Dinarello, "Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases," (in eng), *Semin Nephrol*, vol. 27, no. 1, pp. 98-114, Jan 2007, doi: 10.1016/j.semnephrol.2006.09.013.
- [191] H. Cheung, N. J. Chen, Z. Cao, N. Ono, P. S. Ohashi, and W. C. Yeh, "Accessory protein-like is essential for IL-18-mediated signaling," (in eng), *J Immunol*, vol. 174, no. 9, pp. 5351-7, May 2005, doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5351.
- [192] M. Lochner and I. Förster, "Anti-interleukin-18 therapy in murine models of inflammatory bowel disease," (in eng), *Pathobiology*, vol. 70, no. 3, pp. 164-9, 2002-2003 2002, doi: 10.1159/000068149.
- [193] F. Gonzalez and F. Vincent, "Biomarkers for acute kidney injury in critically ill patients," (in eng), *Minerva Anesthesiol*, vol. 78, no. 12, pp. 1394-403, Dec 2012.
- [194] H. Wu *et al.*, "IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 19, no. 12, pp. 2331-41, Dec 2008, doi: 10.1681/ASN.2008020170.
- [195] C. D. Krawczeski *et al.*, "Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 58, no. 22, pp. 2301-9, Nov 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.017.
- [196] J. Zheng *et al.*, "Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children," (in eng), *Pediatr Cardiol*, vol. 34, no. 4, pp. 880-6, Apr 2013, doi: 10.1007/s00246-012-0563-6.
- [197] S. Nisula *et al.*, "Predictive value of urine interleukin-18 in the evolution and outcome of acute kidney injury in critically ill adult patients," (in eng), *Br J Anaesth*, vol. 114, no. 3, pp. 460-8, Mar 2015, doi: 10.1093/bja/aeu382.
- [198] A. Bihorac *et al.*, "Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication," (in eng), *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 189, no. 8, pp. 932-9, Apr 2014, doi: 10.1164/rccm.201401-0077OC.
- [199] E. A. Hoste *et al.*, "Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 29, no. 11, pp. 2054-61, Nov 2014, doi: 10.1093/ndt/gfu292.
- [200] M. Bell, A. Larsson, P. Venge, R. Bellomo, and J. Mårtensson, "Assessment of cell-cycle arrest biomarkers to predict early and delayed acute kidney injury," (in eng), *Dis Markers*, vol. 2015, p. 158658, 2015, doi: 10.1155/2015/158658.
- [201] K. Pilarczyk *et al.*, "Urinary [TIMP-2]\*[IGFBP7] for early prediction of acute kidney injury after coronary artery bypass surgery," (in eng), *Ann Intensive Care*, vol. 5, no. 1, p. 50, Dec 2015, doi: 10.1186/s13613-015-0076-6.
- [202] A. J. Wetz *et al.*, "Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery?," (in eng), *Crit Care*, vol. 19, p. 3, Jan 2015, doi: 10.1186/s13054-014-0717-4.
- [203] K. J. Gunnerson *et al.*, "TIMP2•IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients," (in eng), *J Trauma Acute Care Surg*, vol. 80, no. 2, pp. 243-9, Feb 2016, doi: 10.1097/TA.0000000000000912.
- [204] I. Gocze *et al.*, "Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery," (in eng), *PLoS One*, vol. 10, no. 3, p. e0120863, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0120863.
- [205] C. Liu *et al.*, "The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]•[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis," (in eng), *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, no. 27, p. e7484, Jul 2017, doi: 10.1097/MD.00000000000007484.

- [206] I. Stríz and I. Trebichavský, "Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation," (in eng), *Physiol Res*, vol. 53, no. 3, pp. 245-53, 2004.
- [207] T. Vogl *et al.*, "Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock," (in eng), *Nat Med*, vol. 13, no. 9, pp. 1042-9, Sep 2007, doi: 10.1038/nm1638.
- [208] K. Fujiu, I. Manabe, and R. Nagai, "Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice," (in eng), *J Clin Invest*, vol. 121, no. 9, pp. 3425-41, Sep 2011, doi: 10.1172/JCI57582.
- [209] M. C. Dessing *et al.*, "The calcium-binding protein complex S100A8/A9 has a crucial role in controlling macrophage-mediated renal repair following ischemia/reperfusion," (in eng), *Kidney Int*, vol. 87, no. 1, pp. 85-94, Jan 2015, doi: 10.1038/ki.2014.216.
- [210] J. Ebbing *et al.*, "Urinary calprotectin: a new diagnostic marker in urothelial carcinoma of the bladder," (in eng), *World J Urol*, vol. 32, no. 6, pp. 1485-92, Dec 2014, doi: 10.1007/s00345-013-1227-8.
- [211] H. B. Hammer *et al.*, "Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis," (in eng), *Ann Rheum Dis*, vol. 66, no. 8, pp. 1093-7, Aug 2007, doi: 10.1136/ard.2006.064741.
- [212] D. Foell *et al.*, "Phagocyte-specific S100 proteins are released from affected mucosa and promote immune responses during inflammatory bowel disease," (in eng), *J Pathol*, vol. 216, no. 2, pp. 183-92, Oct 2008, doi: 10.1002/path.2394.
- [213] L. A. Altwegg *et al.*, "Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 28, no. 8, pp. 941-8, Apr 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehm078.
- [214] H. Müller, U. Haug, D. Rothenbacher, C. Stegmaier, and H. Brenner, "Evaluation of serum and urinary myeloid related protein-14 as a marker for early detection of prostate cancer," (in eng), *J Urol*, vol. 180, no. 4, pp. 1309-12; discussion 1312-3, Oct 2008, doi: 10.1016/j.juro.2008.06.025.
- [215] S. Seeliger *et al.*, "Expression of calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 in inflammatory muscle diseases," (in eng), *Am J Pathol*, vol. 163, no. 3, pp. 947-56, Sep 2003, doi: 10.1016/S0002-9440(10)63454-2.
- [216] J. G. Brun, T. M. Madland, J. T. Gran, and G. Myklebust, "A longitudinal study of calprotectin in patients with polymyalgia rheumatica or temporal arteritis: relation to disease activity," (in eng), *Scand J Rheumatol*, vol. 34, no. 2, pp. 125-8, 2005 Mar-Apr 2005.
- [217] D. Payen *et al.*, "Gene profiling in human blood leucocytes during recovery from septic shock," (in eng), *Intensive Care Med*, vol. 34, no. 8, pp. 1371-6, Aug 2008, doi: 10.1007/s00134-008-1048-1.
- [218] F. S. Seibert *et al.*, "Calprotectin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the differentiation of pre-renal and intrinsic acute kidney injury," (in eng), *Acta Physiol (Oxf)*, vol. 207, no. 4, pp. 700-8, Apr 2013, doi: 10.1111/apha.12064.
- [219] C. H. Chang *et al.*, "Urinary Biomarkers Improve the Diagnosis of Intrinsic Acute Kidney Injury in Coronary Care Units," (in eng), *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, no. 40, p. e1703, Oct 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000001703.

- [220] F. S. Seibert *et al.*, "Urinary Calprotectin Differentiates Between Prerenal and Intrinsic Acute Renal Allograft Failure," (in eng), *Transplantation*, vol. 101, no. 2, pp. 387-394, Feb 2017, doi: 10.1097/TP.0000000000001124.
- [221] J. Wysocki and D. Batlle, "Urinary Angiotensinogen: A Promising Biomarker of AKI Progression in Acute Decompensated Heart Failure: What Does It Mean?," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 11, no. 9, pp. 1515-7, 09 2016, doi: 10.2215/CJN.07780716.
- [222] S. M. Molinas *et al.*, "Effects of losartan pretreatment in an experimental model of ischemic acute kidney injury," (in eng), *Nephron Exp Nephrol*, vol. 112, no. 1, pp. e10-9, 2009, doi: 10.1159/000210574.
- [223] A. Barrilli, S. Molinas, G. Petrini, M. Menacho, and M. M. Elías, "Losartan reverses fibrotic changes in cortical renal tissue induced by ischemia or ischemia-reperfusion without changes in renal function," (in eng), *Mol Cell Biochem*, vol. 260, no. 1-2, pp. 161-70, May 2004.
- [224] E. Kankuri *et al.*, "Exacerbation of acute kidney injury by bone marrow stromal cells from rats with persistent renin-angiotensin system activation," (in eng), *Clin Sci (Lond)*, vol. 128, no. 11, pp. 735-47, Jun 2015, doi: 10.1042/CS20140445.
- [225] J. Zhang *et al.*, "Competing Actions of Type 1 Angiotensin II Receptors Expressed on T Lymphocytes and Kidney Epithelium during Cisplatin-Induced AKI," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 27, no. 8, pp. 2257-64, 08 2016, doi: 10.1681/ASN.2015060683.
- [226] X. Yang *et al.*, "Urinary Angiotensinogen Level Predicts AKI in Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective, Two-Stage Study," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 26, no. 8, pp. 2032-41, Aug 2015, doi: 10.1681/ASN.2014040408.
- [227] J. L. Alge *et al.*, "Association of elevated urinary concentration of renin-angiotensin system components and severe AKI," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 8, no. 12, pp. 2043-52, Dec 2013, doi: 10.2215/CJN.03510413.
- [228] J. L. Alge *et al.*, "Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 8, no. 2, pp. 184-93, Feb 2013, doi: 10.2215/CJN.06280612.
- [229] J. Wysocki *et al.*, "Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: prevention of angiotensin II-dependent hypertension," (in eng), *Hypertension*, vol. 55, no. 1, pp. 90-8, Jan 2010, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138420.
- [230] H. Kobori, L. M. Harrison-Bernard, and L. G. Navar, "Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production," (in eng), *Kidney Int*, vol. 61, no. 2, pp. 579-85, Feb 2002, doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00155.x.
- [231] H. Kobori, M. Nangaku, L. G. Navar, and A. Nishiyama, "The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease," (in eng), *Pharmacol Rev*, vol. 59, no. 3, pp. 251-87, Sep 2007, doi: 10.1124/pr.59.3.3.
- [232] D. Nakano *et al.*, "Multiphoton imaging of the glomerular permeability of angiotensinogen," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 23, no. 11, pp. 1847-56, Nov 2012, doi: 10.1681/ASN.2012010078.
- [233] J. R. Ingelfinger, W. M. Zuo, E. A. Fon, K. E. Ellison, and V. J. Dzau, "In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. An hypothesis for the intrarenal renin angiotensin system," (in eng), *J Clin Invest*, vol. 85, no. 2, pp. 417-23, Feb 1990, doi: 10.1172/JCI114454.

- [234] T. Moriyama, S. Hagihara, T. Shiramomo, M. Nagaoka, S. Iwakawa, and Y. Kanmura, "Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass," (in eng), *J Intensive Care*, vol. 4, p. 41, 2016, doi: 10.1186/s40560-016-0164-1.
- [235] E. Aguado-Fraile *et al.*, "A Pilot Study Identifying a Set of microRNAs As Precise Diagnostic Biomarkers of Acute Kidney Injury," (in eng), *PLoS One*, vol. 10, no. 6, p. e0127175, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0127175.
- [236] F. Pike *et al.*, "Biomarker Enhanced Risk Prediction for Adverse Outcomes in Critically Ill Patients Receiving RRT," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 10, no. 8, pp. 1332-9, Aug 2015, doi: 10.2215/CJN.09911014.
- [237] J. L. Koyner *et al.*, "Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 26, no. 8, pp. 2023-31, Aug 2015, doi: 10.1681/ASN.2014060535.
- [238] J. L. Koyner *et al.*, "Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 23, no. 5, pp. 905-14, May 2012, doi: 10.1681/ASN.2011090907.
- [239] C. R. Parikh, D. G. Moledina, S. G. Coca, H. R. Thiessen-Philbrook, and A. X. Garg, "Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials," (in eng), *Kidney Int*, vol. 89, no. 6, pp. 1372-9, 06 2016, doi: 10.1016/j.kint.2016.02.027.
- [240] "Section 2: AKI Definition," (in eng), *Kidney Int Suppl (2011)*, vol. 2, no. 1, pp. 19-36, Mar 2012, doi: 10.1038/kisup.2011.32.
- [241] C. Ronco, "Acute kidney injury: from clinical to molecular diagnosis," (in eng), *Crit Care*, vol. 20, no. 1, p. 201, 07 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1373-7.
- [242] N. Katz and C. Ronco, "Acute kidney stress--a useful term based on evolution in the understanding of acute kidney injury," (in eng), *Crit Care*, vol. 20, p. 23, Jan 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1184-x.
- [243] C. Ronco, "Kidney attack: overdiagnosis of acute kidney injury or comprehensive definition of acute kidney syndromes?," (in eng), *Blood Purif*, vol. 36, no. 2, pp. 65-8, 2013, doi: 10.1159/000354768.
- [244] C. Ronco, J. A. Kellum, and M. Haase, "Subclinical AKI is still AKI," (in eng), *Crit Care*, vol. 16, no. 3, p. 313, Jun 2012, doi: 10.1186/cc11240.
- [245] J. A. Kellum, R. Bellomo, and C. Ronco, "Kidney attack," (in eng), *JAMA*, vol. 307, no. 21, pp. 2265-6, Jun 2012, doi: 10.1001/jama.2012.4315.
- [246] A. Sharma, M. J. Mucino, and C. Ronco, "Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury," (in eng), *Nephron Clin Pract*, vol. 127, no. 1-4, pp. 94-100, 2014, doi: 10.1159/000363721.
- [247] P. T. Murray *et al.*, "A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 3, no. 3, pp. 864-8, May 2008, doi: 10.2215/CJN.04851107.
- [248] R. W. Schrier, "Early intervention in acute kidney injury," (in eng), *Nat Rev Nephrol*, vol. 6, no. 1, pp. 56-9, 01 2010, doi: 10.1038/nrneph.2009.170.
- [249] S. M. Bagshaw and R. Bellomo, "Early diagnosis of acute kidney injury," (in eng), *Curr Opin Crit Care*, vol. 13, no. 6, pp. 638-44, Dec 2007, doi: 10.1097/MCC.0b013e3282f07570.

- [250] S. Coburn and S. A. Mitchell, "Acute renal failure: early detection and prompt intervention can improve outcomes," (in eng), *Am J Nurs*, vol. 102 Suppl 4, pp. 6-12; quiz 49-52, Apr 2002.
- [251] M. T. James *et al.*, "Applications for detection of acute kidney injury using electronic medical records and clinical information systems: workgroup statements from the 15(th) ADQI Consensus Conference," (in eng), *Can J Kidney Health Dis*, vol. 3, p. 9, 2016, doi: 10.1186/s40697-016-0100-2.
- [252] R. Mehta *et al.*, "Establishing a continuum of acute kidney injury - tracing AKI using data source linkage and long-term follow-up: Workgroup Statements from the 15th ADQI Consensus Conference," (in eng), *Can J Kidney Health Dis*, vol. 3, p. 13, 2016, doi: 10.1186/s40697-016-0102-0.
- [253] E. Borthwick and A. Ferguson, "Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management, and outcomes," (in eng), *BMJ*, vol. 341, p. c3365, Jul 2010, doi: 10.1136/bmj.c3365.
- [254] C. E. Hobson *et al.*, "Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery," (in eng), *Circulation*, vol. 119, no. 18, pp. 2444-53, May 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011.
- [255] H. Yu, Y. Yanagisawa, M. A. Forbes, E. H. Cooper, R. A. Crockson, and I. C. MacLennan, "Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function," (in eng), *J Clin Pathol*, vol. 36, no. 3, pp. 253-9, Mar 1983, doi: 10.1136/jcp.36.3.253.
- [256] M. H. Weber and R. Verwiebe, "Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction," (in eng), *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, vol. 30, no. 10, pp. 683-91, Oct 1992.
- [257] X. Zeng, D. Hossain, D. G. Bostwick, G. A. Herrera, and P. L. Zhang, "Urinary  $\beta$ 2-Microglobulin Is a Good Indicator of Proximal Tubule Injury: A Correlative Study with Renal Biopsies," (in eng), *J Biomark*, vol. 2014, p. 492838, 2014, doi: 10.1155/2014/492838.
- [258] J. L. Gross, M. J. de Azevedo, S. P. Silveiro, L. H. Canani, M. L. Caramori, and T. Zelmanovitz, "Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 28, no. 1, pp. 164-76, Jan 2005, doi: 10.2337/diacare.28.1.164.
- [259] Z. K. Shihabi, J. C. Konen, and M. L. O'Connor, "Albuminuria vs urinary total protein for detecting chronic renal disorders," (in eng), *Clin Chem*, vol. 37, no. 5, pp. 621-4, May 1991.
- [260] E. P. Lillehoj and M. D. Poulik, "Normal and abnormal aspects of proteinuria. Part I: Mechanisms, characteristics and analyses of urinary protein. Part II: Clinical considerations," (in eng), *Exp Pathol*, vol. 29, no. 1, pp. 1-28, 1986.
- [261] A. S. Levey *et al.*, "The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report," (in eng), *Kidney Int*, vol. 80, no. 1, pp. 17-28, Jul 2011, doi: 10.1038/ki.2010.483.
- [262] M. M. Mikkelsen *et al.*, "Microalbuminuria is associated with high adverse event rate following cardiac surgery," (in eng), *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 39, no. 6, pp. 932-8, Jun 2011, doi: 10.1016/j.ejcts.2010.09.043.
- [263] T. M. Huang *et al.*, "Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 22, no. 1, pp. 156-63, Jan 2011, doi: 10.1681/ASN.2010050553.
- [264] C. Hobson, G. Singhania, and A. Bihorac, "Acute Kidney Injury in the Surgical Patient," (in eng), *Crit Care Clin*, vol. 31, no. 4, pp. 705-23, Oct 2015, doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.007.

- [265] S. L. Seliger, S. Salimi, V. Pierre, J. Giffuni, L. Katzel, and A. Parsa, "Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults," (in eng), *BMC Nephrol*, vol. 17, no. 1, p. 82, 07 2016, doi: 10.1186/s12882-016-0303-x.
- [266] N. Brienza, M. T. Giglio, M. Marucci, and T. Fiore, "Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study," (in eng), *Crit Care Med*, vol. 37, no. 6, pp. 2079-90, Jun 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a00a43.
- [267] B. Akerström, L. Lögdberg, T. Berggård, P. Osmark, and A. Lindqvist, "alpha(1)-Microglobulin: a yellow-brown lipocalin," (in eng), *Biochim Biophys Acta*, vol. 1482, no. 1-2, pp. 172-84, Oct 2000, doi: 10.1016/s0167-4838(00)00157-6.
- [268] S. L. Gan, S. E. Chia, L. F. Chio, O. Y. Chan, and S. F. Kwok, "Urinary beta 2- and alpha 1-microglobulin levels in normal subjects in Singapore," (in eng), *Occup Med (Lond)*, vol. 44, no. 4, pp. 195-200, Sep 1994, doi: 10.1093/occmed/44.4.195.
- [269] M. H. Weber, P. Scholz, W. Stibbe, and F. Scheler, "[Alpha 1-microglobulin in the urine and serum in proteinuria and kidney insufficiency]," (in ger), *Klin Wochenschr*, vol. 63, no. 15, pp. 711-7, Aug 1985, doi: 10.1007/bf01733115.
- [270] S. Herget-Rosenthal *et al.*, "Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis," (in eng), *Clin Chem*, vol. 50, no. 3, pp. 552-8, Mar 2004, doi: 10.1373/clinchem.2003.027763.
- [271] I. Terzi *et al.*, "Alpha1-microglobulin as an early biomarker of sepsis-associated acute kidney injury: a prospective cohort study," (in eng), *Hippokratia*, vol. 18, no. 3, pp. 262-8, 2014 Jul-Sep 2014.
- [272] D. Heise, K. Rentsch, A. Braeuer, M. Friedrich, and M. Quintel, "Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and  $\alpha$ 1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery," (in eng), *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 39, no. 1, pp. 38-43, Jan 2011, doi: 10.1016/j.ejcts.2010.05.044.
- [273] A. Jörres *et al.*, "Urinary excretion of thromboxane and markers for renal injury in patients undergoing cardiopulmonary bypass," (in eng), *Artif Organs*, vol. 18, no. 8, pp. 565-9, Aug 1994.
- [274] O. Liangos *et al.*, "Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass," (in eng), *Biomarkers*, vol. 14, no. 6, pp. 423-31, Sep 2009, doi: 10.1080/13547500903067744.
- [275] P. A. Peterson, P. E. Evrin, and I. Berggård, "Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of beta-2-macroglobulin, albumin, and total protein," (in eng), *J Clin Invest*, vol. 48, no. 7, pp. 1189-98, Jul 1969, doi: 10.1172/JCI106083.
- [276] Y. M. Hettinga, L. M. Scheerlinck, M. R. Lilien, A. Rothova, and J. H. de Boer, "The value of measuring urinary  $\beta$ 2-microglobulin and serum creatinine for detecting tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in young patients with uveitis," (in eng), *JAMA Ophthalmol*, vol. 133, no. 2, pp. 140-5, Feb 2015, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.4301.
- [277] N. Häring, H. S. Mähr, M. Mündle, R. Strohal, and K. Lhotta, "Early detection of renal damage caused by fumaric acid ester therapy by determination of urinary  $\beta$ 2-microglobulin," (in eng), *Br J Dermatol*, vol. 164, no. 3, pp. 648-51, Mar 2011, doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10171.x.

- [278] Y. Du *et al.*, "Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center," (in eng), *Pediatr Nephrol*, vol. 26, no. 2, pp. 267-74, Feb 2011, doi: 10.1007/s00467-010-1673-0.
- [279] Z. Q. Hei, X. Y. Li, N. Shen, H. Y. Pang, S. L. Zhou, and J. Q. Guan, "Prognostic values of serum cystatin C and beta2 microglobulin, urinary beta2 microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in early acute renal failure after liver transplantation," (in eng), *Chin Med J (Engl)*, vol. 121, no. 14, pp. 1251-6, Jul 2008.
- [280] S. Romagnoli and Z. Ricci, "Postoperative acute kidney injury," (in eng), *Minerva Anesthesiol*, vol. 81, no. 6, pp. 684-96, Jun 2015.
- [281] D. G. Harris *et al.*, "Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in critically ill surgical patients," (in eng), *J Crit Care*, vol. 30, no. 1, pp. 102-6, Feb 2015, doi: 10.1016/j.jcrc.2014.07.028.
- [282] H. Schiffl and S. M. Lang, "Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact?," (in eng), *Mol Diagn Ther*, vol. 16, no. 4, pp. 199-207, Aug 2012, doi: 10.2165/11634310-000000000-00000.
- [283] A. T. Maciel, M. Park, and E. Macedo, "Physicochemical analysis of blood and urine in the course of acute kidney injury in critically ill patients: a prospective, observational study," (in eng), *BMC Anesthesiol*, vol. 13, no. 1, p. 31, Oct 2013, doi: 10.1186/1471-2253-13-31.
- [284] A. T. Maciel, M. Park, and E. Macedo, "Fractional excretion of potassium in the course of acute kidney injury in critically ill patients: potential monitoring tool?," (in eng|por), *Rev Bras Ter Intensiva*, vol. 26, no. 2, pp. 143-7, 2014 Apr-Jun 2014.
- [285] M. Joannidis *et al.*, "Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database," (in eng), *Intensive Care Med*, vol. 35, no. 10, pp. 1692-702, Oct 2009, doi: 10.1007/s00134-009-1530-4.
- [286] A. T. Maciel, A. P. Nassar, and D. Vitorio, "Very Transient Cases of Acute Kidney Injury in the Early Postoperative Period After Cardiac Surgery: The Relevance of More Frequent Serum Creatinine Assessment and Concomitant Urinary Biochemistry Evaluation," (in eng), *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 30, no. 1, pp. 56-63, Jan 2016, doi: 10.1053/j.jvca.2015.04.020.
- [287] C. H. Espinel, "The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure," (in eng), *JAMA*, vol. 236, no. 6, pp. 579-81, Aug 1976, doi: 10.1001/jama.236.6.579.
- [288] J. Prowle, S. M. Bagshaw, and R. Bellomo, "Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm?," (in eng), *Curr Opin Crit Care*, vol. 18, no. 6, pp. 585-92, Dec 2012, doi: 10.1097/MCC.0b013e328358d480.
- [289] M. Elisaf and K. C. Siamopoulos, "Fractional excretion of potassium in normal subjects and in patients with hypokalaemia," (in eng), *Postgrad Med J*, vol. 71, no. 834, pp. 211-2, Apr 1995, doi: 10.1136/pgmj.71.834.211.
- [290] X. Wen, R. Murugan, Z. Peng, and J. A. Kellum, "Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective," (in eng), *Contrib Nephrol*, vol. 165, pp. 39-45, 2010, doi: 10.1159/000313743.
- [291] T. Bazzano, T. I. Restel, L. C. Porfirio, A. S. Souza, and I. S. Silva, "Renal biomarkers of male and female Wistar rats (*Rattus norvegicus*) undergoing renal ischemia and reperfusion," (in eng), *Acta Cir Bras*, vol. 30, no. 4, pp. 277-88, Apr 2015, doi: 10.1590/S0102-865020150040000007.

- [292] S. K. Yang, S. B. Duan, P. Pan, X. Q. Xu, N. Liu, and J. Xu, "Preventive effect of pentoxifylline on contrast-induced acute kidney injury in hypercholesterolemic rats," (in eng), *Exp Ther Med*, vol. 9, no. 2, pp. 384-388, Feb 2015, doi: 10.3892/etm.2014.2132.
- [293] P. A. Malagrino *et al.*, "Catheter-based induction of renal ischemia/reperfusion in swine: description of an experimental model," (in eng), *Physiol Rep*, vol. 2, no. 9, Sep 2014, doi: 10.14814/phy2.12150.
- [294] A. Lehnhardt and M. J. Kemper, "Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia," (in eng), *Pediatr Nephrol*, vol. 26, no. 3, pp. 377-84, Mar 2011, doi: 10.1007/s00467-010-1699-3.
- [295] L. Gattinoni, E. Carlesso, P. Cadringer, and P. Caironi, "Strong ion difference in urine: new perspectives in acid-base assessment," (in eng), *Crit Care*, vol. 10, no. 2, p. 137, 2006, doi: 10.1186/cc4890.
- [296] A. T. Maciel and M. Park, "Urine assessment in the critically ill: a matter of both quantity and quality," (in eng|por), *Rev Bras Ter Intensiva*, vol. 25, no. 3, pp. 184-5, 2013 Jul-Sep 2013, doi: 10.5935/0103-507X.20130032.
- [297] O. W. Sartorius, J. C. Roemmelt, R. F. Pitts, D. Calhoon, and P. Miner, "THE RENAL REGULATION OF ACID-BASE BALANCE IN MAN. IV. THE NATURE OF THE RENAL COMPENSATIONS IN AMMONIUM CHLORIDE ACIDOSIS," (in eng), *J Clin Invest*, vol. 28, no. 3, pp. 423-39, May 1949, doi: 10.1172/JCI102087.
- [298] M. B. Goldstein, R. Bear, R. M. Richardson, P. A. Marsden, and M. L. Halperin, "The urine anion gap: a clinically useful index of ammonium excretion," (in eng), *Am J Med Sci*, vol. 292, no. 4, pp. 198-202, Oct 1986, doi: 10.1097/00000441-198610000-00003.
- [299] P. A. Stewart, "Modern quantitative acid-base chemistry," (in eng), *Can J Physiol Pharmacol*, vol. 61, no. 12, pp. 1444-61, Dec 1983, doi: 10.1139/y83-207.
- [300] J. A. Kellum, "Determinants of blood pH in health and disease," (in eng), *Crit Care*, vol. 4, no. 1, pp. 6-14, 2000, doi: 10.1186/cc644.
- [301] F. D. Masevicius, A. R. Vazquez, C. Enrico, and A. Dubin, "Urinary strong ion difference is a major determinant of plasma chloride concentration changes in postoperative patients," (in eng|por), *Rev Bras Ter Intensiva*, vol. 25, no. 3, pp. 197-204, 2013 Jul-Sep 2013, doi: 10.5935/0103-507X.20130035.
- [302] F. D. Masevicius, G. Tuhay, M. C. Pein, E. Ventrice, and A. Dubin, "Alterations in urinary strong ion difference in critically ill patients with metabolic acidosis: a prospective observational study," (in eng), *Crit Care Resusc*, vol. 12, no. 4, pp. 248-54, Dec 2010.
- [303] M. Moviat, A. M. Terpstra, J. G. van der Hoeven, and P. Pickkers, "Impaired renal function is associated with greater urinary strong ion differences in critically ill patients with metabolic acidosis," (in eng), *J Crit Care*, vol. 27, no. 3, pp. 255-60, Jun 2012, doi: 10.1016/j.jcrc.2011.05.028.
- [304] P. Balsorano, S. Romagnoli, S. K. Evans, Z. Ricci, and A. R. De Gaudio, "Urinary Strong Ion Difference as a Marker of Renal Dysfunction. A Retrospective Analysis," (in eng), *PLoS One*, vol. 11, no. 6, p. e0156941, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0156941.
- [305] S. M. Koch and R. W. Taylor, "Chloride ion in intensive care medicine," (in eng), *Crit Care Med*, vol. 20, no. 2, pp. 227-40, Feb 1992, doi: 10.1097/00003246-199202000-00012.
- [306] B. M. Koeppen, "The kidney and acid-base regulation," (in eng), *Adv Physiol Educ*, vol. 33, no. 4, pp. 275-81, Dec 2009, doi: 10.1152/advan.00054.2009.



- [307] G. H. Kim, J. S. Han, Y. S. Kim, K. W. Joo, S. Kim, and J. S. Lee, "Evaluation of urine acidification by urine anion gap and urine osmolal gap in chronic metabolic acidosis," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 27, no. 1, pp. 42-7, Jan 1996.
- [308] A. Ishani *et al.*, "The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death," (in eng), *Arch Intern Med*, vol. 171, no. 3, pp. 226-33, Feb 2011, doi: 10.1001/archinternmed.2010.514.
- [309] A. Bihorac *et al.*, "Incidence, clinical predictors, genomics, and outcome of acute kidney injury among trauma patients," (in eng), *Ann Surg*, vol. 252, no. 1, pp. 158-65, Jul 2010, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181deb6bc.
- [310] A. Shaw, "Update on acute kidney injury after cardiac surgery," (in eng), *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 143, no. 3, pp. 676-81, Mar 2012, doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.054.
- [311] C. Hobson *et al.*, "Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury," (in eng), *Ann Surg*, vol. 261, no. 6, pp. 1207-14, Jun 2015, doi: 10.1097/SLA.0000000000000732.
- [312] F. Kork *et al.*, "Minor Postoperative Increases of Creatinine Are Associated with Higher Mortality and Longer Hospital Length of Stay in Surgical Patients," (in eng), *Anesthesiology*, vol. 123, no. 6, pp. 1301-11, Dec 2015, doi: 10.1097/ALN.0000000000000891.
- [313] R. H. Mehta *et al.*, "Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery," (in eng), *Circulation*, vol. 114, no. 21, pp. 2208-16; quiz 2208, Nov 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573.
- [314] M. Daabiss, "American Society of Anaesthesiologists physical status classification," (in eng), *Indian J Anaesth*, vol. 55, no. 2, pp. 111-5, Mar 2011, doi: 10.4103/0019-5049.79879.
- [315] S. C. Huen and C. R. Parikh, "Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review," (in eng), *Ann Thorac Surg*, vol. 93, no. 1, pp. 337-47, Jan 2012, doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.010.
- [316] T. Wilson *et al.*, "Risk prediction models for acute kidney injury following major noncardiac surgery: systematic review," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 31, no. 2, pp. 231-40, Feb 2016, doi: 10.1093/ndt/gfv415.
- [317] S. Kheterpal *et al.*, "Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function," (in eng), *Anesthesiology*, vol. 107, no. 6, pp. 892-902, Dec 2007, doi: 10.1097/01.anes.0000290588.29668.38.
- [318] T. H. Lee *et al.*, "Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery," (in eng), *Circulation*, vol. 100, no. 10, pp. 1043-9, Sep 1999, doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
- [319] K. Hosohata, H. Ando, and A. Fujimura, "Urinary vanin-1 as a novel biomarker for early detection of drug-induced acute kidney injury," (in eng), *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 341, no. 3, pp. 656-62, Jun 2012, doi: 10.1124/jpet.112.192807.
- [320] M. E. Grams, B. C. Astor, L. D. Bash, K. Matsushita, Y. Wang, and J. Coresh, "Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 21, no. 10, pp. 1757-64, Oct 2010, doi: 10.1681/ASN.2010010128.
- [321] C. Dariane *et al.*, "Acute Kidney Injury after Open Repair of Intact Abdominal Aortic Aneurysms," (in eng), *Ann Vasc Surg*, vol. 39, pp. 294-300, Feb 2017, doi: 10.1016/j.avsg.2016.09.010.

- [322] A. Dewitte *et al.*, "Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 10, no. 11, pp. 1900-10, Nov 2015, doi: 10.2215/CJN.12651214.
- [323] A. S. Levey, L. A. Inker, and J. Coresh, "GFR estimation: from physiology to public health," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 63, no. 5, pp. 820-34, May 2014, doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.006.
- [324] "The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators," (in eng), *Am J Epidemiol*, vol. 129, no. 4, pp. 687-702, Apr 1989.
- [325] M. Shah *et al.*, "Association between angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use prior to major elective surgery and the risk of acute dialysis," (in eng), *BMC Nephrol*, vol. 15, p. 53, Apr 2014, doi: 10.1186/1471-2369-15-53.
- [326] C. Hobson, R. Ruchi, and A. Bihorac, "Perioperative Acute Kidney Injury: Risk Factors and Predictive Strategies," (in eng), *Crit Care Clin*, vol. 33, no. 2, pp. 379-396, Apr 2017, doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.008.
- [327] R. H. Habib *et al.*, "Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome," (in eng), *Crit Care Med*, vol. 33, no. 8, pp. 1749-56, Aug 2005, doi: 10.1097/01.ccm.0000171531.06133.b0.
- [328] S. D. O'Keefe, D. L. Davenport, D. J. Minion, E. E. Sorial, E. D. Endean, and E. S. Xenos, "Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization," (in eng), *J Vasc Surg*, vol. 51, no. 3, pp. 616-21, 621.e1-3, Mar 2010, doi: 10.1016/j.jvs.2009.10.045.
- [329] V. Salmasi *et al.*, "Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis," (in eng), *Anesthesiology*, vol. 126, no. 1, pp. 47-65, 01 2017, doi: 10.1097/ALN.0000000000001432.
- [330] L. Hallqvist, F. Granath, E. Huldt, and M. Bell, "Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery: An observational study," (in eng), *Eur J Anaesthesiol*, vol. 35, no. 4, pp. 273-279, 04 2018, doi: 10.1097/EJA.0000000000000735.
- [331] P. B. Hansen, B. L. Jensen, and O. Skott, "Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization," (in eng), *Hypertension*, vol. 32, no. 6, pp. 1066-70, Dec 1998, doi: 10.1161/01.hyp.32.6.1066.
- [332] A. H. Chowdhury, E. F. Cox, S. T. Francis, and D. N. Lobo, "A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers," (in eng), *Ann Surg*, vol. 256, no. 1, pp. 18-24, Jul 2012, doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72.
- [333] N. M. Yunos, R. Bellomo, C. Hegarty, D. Story, L. Ho, and M. Bailey, "Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults," (in eng), *JAMA*, vol. 308, no. 15, pp. 1566-72, Oct 2012, doi: 10.1001/jama.2012.13356.

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<b>ACE</b>	Angiotensin Converting Enzyme
<b>AGT</b>	Angiotensinogen
<b>AKI</b>	Acute Kidney Injury
<b>AKIN</b>	Acute Kidney Injury Network
<b>ARBs'</b>	Angiotensin Receptor Blockers
<b>AUC</b>	Area Under Curve
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CABG</b>	CABG: Coronary Artery Bypass Grafting
<b>CI-AKI</b>	Contrast-induced Acute Kidney Injury
<b>CI</b>	Confidence Interval
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Creatinine Equation
<b>DAMP</b>	Damage Associated Molecular Pattern Disease
<b>ESKD</b>	End Stage Kidney Disease
<b>EVAR</b>	Endovascular Aortic Repair
<b>FEK</b>	Fractional Excretion of Potassium
<b>FENa</b>	Fractional Excretion of Sodium
<b>FEUrea</b>	Fractional Excretion of Urea
<b>FFP</b>	Fresh Frozen Plasma
<b>GFR</b>	Glomerular Filtration Rate
<b>HMG-CoA</b>	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A
<b>HMGB1</b>	High-Mobility-Group Protein B1
<b>IGFBP7</b>	Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7
<b>IL-18</b>	Interleukin 18
<b>IgG</b>	Immunoglobulin G
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Initiative Global Outcomes
<b>KIM-1</b>	Kidney Injury Molecule 1
<b>L-FABP</b>	Liver-type Fatty Acid Binding Protein
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>NGAL</b>	Neutrophil-Gelatinase Associated Lipocalin
<b>NSAIDS</b>	Non Steroid Anti-inflammatory Drugs
<b>OR</b>	Odds Ratio

<b>PLTs</b>	Platelets
<b>RBC</b>	Red Blood Cells
<b>RBP</b>	Retinol Binding Protein
<b>RIFLE</b>	RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease
<b>RIPC</b>	Remote Ischemic Preconditioning
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>RR</b>	Recovery Room
<b>RRT</b>	Renal Replacement Therapy
<b>SD</b>	Standard Deviation
<b>SID</b>	Strong Ion Difference
<b>SIDU</b>	Urinary Strong Ion Difference
<b>SIG</b>	Strong Ion Gap
<b>TIMP-2</b>	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2
<b>UACR</b>	Urine albumin to Creatinine Ratio
<b>UO</b>	Urine Output
<b>eGFR</b>	Estimated Glomerular Filtration Rate
<b>Αα</b>	Αίθουσα ανάνηψης
<b>ΑΠ</b>	Αρτηριακή Πίεση
<b>ΑΥ</b>	Αρτηριακή Υπέρταση
<b>ΔΜΣ</b>	Δείκτης Μάζας Σώματος
<b>ΚΔΧ</b>	Καρδιοχειρουργική
<b>ΜΑΠ</b>	Μέση Αρτηριακή Πίεση
<b>ΜΕΘ</b>	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
<b>ΜΤΧ</b>	Μετεγχειρητική
<b>ΟΝΒ</b>	Οξεία Νεφρική Βλάβη
<b>Πρχ</b>	Προεγχειρητικά
<b>ΣΔ</b>	Σακχαρώδης Διαβήτης
<b>ΣΚΑ</b>	Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια
<b>ΣΝ</b>	Στεφανιαία Νόσος
<b>ΤΕΠ</b>	Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
<b>ΧΑΠ</b>	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
<b>ΧΝΝ</b>	Χρόνια Νεφρική Νόσος

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**Όνομ/νυμο:** ΜΑΡΟΥΛΗ ΔΙΑΜΑΝΤΙΝΑ του Γεωργίου  
**Ειδικότητα:** Αναισθησιολόγος με εξειδίκευση στην Εντατική Θεραπεία  
**Τηλ. επικοινωνίας:** 6944148860, 2810310953  
**Ηλ. δ/νση (e-mail):** [marouli\\_matina@yahoo.gr](mailto:marouli_matina@yahoo.gr)

### ΣΠΟΥΔΕΣ

27/03/2003: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής του Δευτέρου Πανεπιστημίου Νεάπολης, Ιταλίας, με βαθμό πτυχίου **108/110** (αναγόμενος στην Ελληνική βαθμολογική κλίμακα 5-10 αντιστοιχεί στο βαθμό Εννέα και Εβδομήντα Επτά εκατοστά – **9,77** – και στον αξιολογικό χαρακτηρισμό «**Άριστα**». Τίτλος πτυχιακής εργασίας: «Διαβητική Νευροπάθεια».

29/10/2004: Απόφαση Τμήματος Ισοτιμίας Τίτλων Σπουδών του ΔΙ.ΚΑ.Τ.Σ.Α. (Αριθμός πράξης : 10-311/2004).

### ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΕΩΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ

12/02/2004: Επιτυχής συμμετοχή στις κρατικές εξετάσεις του Δευτέρου Πανεπιστημίου Νεάπολης, Ιταλίας, προς απόκτηση άδειας άσκησης του επαγγέλματος Ιατρού-Χειρουργού με βαθμολογία **88/90**.

03/03/2004: Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος από τη Νομαρχιακή Αυτοδιοίκηση Κεφαλληνίας & Ιθάκης - Διεύθυνση Υγείας & Δημόσιας Υγιεινής.

### ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ

#### **Αναισθησιολογία**

17/05/2012: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Αναισθησιολογίας μετά από επιτυχή συμμετοχή στις εξετάσεις.

#### **Εξειδίκευση στην Εντατική Θεραπεία**

30/11/2015: Απόκτηση τίτλου εξειδίκευσης στην Εντατική Θεραπεία μετά από επιτυχή συμμετοχή στις εξετάσεις.

### ΜΕΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΙΩΝ

Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία

European Society of Anesthesiology

European Society of Intensive Care Medicine

Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

General Medical Council (Μεγάλη Βρετανία)

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ & ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ ΕΣΥ

- **Μεταπτυχιακή Πρακτική Εξάσκηση** συνολικής διάρκειας έξι (6) μηνών (02/05/03 έως 01/11/03) στο Γενικό Νοσοκομείο Κεφαλληνίας (τμήματα: ΤΕΠ, εσωτερικής παθολογίας, γενικής χειρουργικής, εργαστηριακής ιατρικής, παιδιατρικής, μαιευτικής/γυναικολογίας).
- **Πρακτική Εξάσκηση** στα πλαίσια της υποχρεωτικής τρίμηνης εκπαίδευσης (παθολογικό, καρδιολογικό και χειρουργικό ιατρείο - από 05/05/2004 έως 04/08/2004) που προηγείται της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου.
- **Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου** (στα πλαίσια της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου) στο Κέντρο Υγείας του Γενικού Νοσοκομείου/Κ.Υ. Ιεράπετρας από 05/08/2004 έως 10/08/2005 και με παράταση έως 25/11/2005.
- **Επιστημονικός Συνεργάτης** στη Νεφρολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ με συμμετοχή στο ερευνητικό, κλινικό και εκπαιδευτικό έργο της κλινικής από 28/11/2005 έως 10/08/2006 (*Επισυνάπτεται συστατική επιστολή με τις σχετικές δραστηριότητες από τον κ. Δαφνή, Αναπληρωτή Καθηγητή Νεφρολογίας*).
- **Ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας** στο ΠΑ.Γ.Ν.Η από 11/08/2006 έως 15/12/2011. Κατά τη διάρκεια του χρόνου ειδίκευσης, εκπαίδευση σε γνωστικά αντικείμενα εκτός Αναισθησιολογίας:
  - **Πνευμονολογική Κλινική ΠΑ.Γ.Ν.Η** (01/11/2007 έως 31/01/2008).
  - **Καρδιολογική Κλινική ΠΑ.Γ.Ν.Η** (01/05/2008 έως 31/07/2008).
  - **Μ.Ε.Θ. ενηλίκων του St George's Hospital του Λονδίνου** (03/02/2010 έως 03/08/2010).
  - **Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική στο ΕΚΑΒ Ηρακλείου** (01/04/2011 έως 30/06/2011).
  - **Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο** (01/08/2011 έως 31/10/2011).
- **Επιστημονικός Συνεργάτης** στη Νεφρολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ με συμμετοχή στο ερευνητικό,

κλινικό και εκπαιδευτικό έργο της κλινικής από 16/12/2011 έως 30/04/2012.

- **Επιστημονικός Συνεργάτης** στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ενηλίκων ΠΑΓΝΗ με ενεργή συμμετοχή στις κλινικές δραστηριότητες, εκπαιδευτικό πρόγραμμα και ερευνητικό έργο του τμήματος από 02/05/2012 έως 23/09/2012.
- **Εξειδικευόμενη** στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ενηλίκων ΠΑΓΝΗ από 24/09/2012 έως και 05/05/2015. Παραμονή με παράταση θητείας ως υπεράριθμη στο ίδιο τμήμα με απόφαση Διοικητή ΠΑΓΝΗ (αρ. πρωτ. 170/04/05/2015) από 06/05/2015 έως και 25/10/2015.
- **Επιστημονικός Συνεργάτης** στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ενηλίκων ΠΑΓΝΗ με ενεργή συμμετοχή στις κλινικές δραστηριότητες, εκπαιδευτικό πρόγραμμα και ερευνητικό έργο του τμήματος από 01/12/2015 έως 13/01/2016.
- **Επικουρική Επιμελήτρια Β΄** στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ενηλίκων ΠΑΓΝΗ από 14/01/2016 έως 06/2018.
- **Επιμελήτρια Β΄** στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ενηλίκων ΠΑΓΝΗ από 06/2018 έως και σήμερα.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- 1. The prognostic value of biomarkers for acute kidney injury after major surgery.**  
D. Marouli, A. Chatzimichali, K. Stylianiou, T. Mania, H. Askitopoulou. *European Journal of Anaesthesiology* 2010; Vol. 27, (Suppl. 47).
- 2. Subarachnoid Anesthesia for Kyphoplasty: Is Anesthesia Adequate?**  
X. Souvatzis, P. Katonis, S. Licoudis, D. Marouli, H. Askitopoulou. *Anesthesia & Analgesia* 2010; 111: 238-240.
- 3. Inhalational induction of anaesthesia and endotracheal intubation with a double lumen tube in a patient with superior vena cava syndrome.**  
M. Kalogridaki, D Marouli, D Kyriazis, D Dermitzaki. *Acta Anaesthesiologica Hellenica* 2011; 45: 59-62.
- 4. Adding fentanyl to etomidate fails to reduce painful recall of external direct current cardioversion in adults: a randomised trial.**  
X. Souvatzis , M. Kalogridaki, HE Mavrakis, EM Kanoupakis, D. Marouli , P. Vardas, H. Askitopoulou. *Hellenic J Cardiol.* 2015; 56(2): 142-148.

**5. Preoperative Albuminuria and Intraoperative Chloride Load: Predictors of Acute Kidney Injury Following Major Abdominal Surgery.**

**D. Marouli**, K. Stylianos, E. Papadakis, N. Kroustalakis, S. Kolyvaki, G. Papadopoulos, C. Ioannou, A. Papaioannou, E. Daphnis, D. Georgopoulos, H. Askitopoulou. Journal of Clinical Medicine 2018; 7: E431.

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

**1. Παράταση του διαστήματος QT μετά από χορήγηση Sugammadex.**

**Δ. Μαρούλη**, Ξ. Σουβατζή, Η. Μαυράκης, Β. Νύκταρη, Ν. Πολάκη, Μ. Καλογριδάκη, Ε. Ασκητοπούλου. Θέματα Ανασθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής –τόμος 20<sup>ος</sup>-Σεπτέμβριος 2010.

**ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

**1. The prognostic value of biomarkers for acute kidney injury after major surgery.**

**D. Marouli**, A. Chatzimichali, K. Stylianos, T. Mania, H. Askitopoulou.

Ανακοίνωση στο Euranaesthesia, The European Anesthesiology Congress 2010 (Helsinki, Finland, 12-15 June 2010).

**2. Assessment of respiratory mechanics and respiratory muscles in difficult to wean critically ill patients.**

**D. Marouli**, K. Vaporidi, E. Kondili, D. Georgopoulos, G. Prinianakis.

Ανακοίνωση στο 28<sup>th</sup> Annual Congress, European Society of Intensive Care Medicine (Berlin, Germany, 03-07 October 2015).

**3. Sleep and quality of life in ARDS survivors**

C. Alexopoulou, E. Akoumianaki, **D. Marouli**, C. Psarologakis, S. Kokkini, E. Kondili, D. Georgopoulos.

Ανακοίνωση στο 7<sup>th</sup> World Congress of the World Sleep Federation (Istanbul, Turkey, 31/10-03/11/2015).

**4. Early predictive markers of peri-operative acute kidney injury in non-cardiac major surgery.**

**Marouli D**, Chatzimichali A, Sirogianni P, Kolyvaki S, Papaioannou A.

Ανακοίνωση στο Euroanaesthesia 2017 (Geneva, Switzerland, 3-5 June 2017).



- 5. Intra-operative chloride load and peri-operative acute kidney injury in high-risk surgical patients.**  
**Marouli D**, Chatzimichali A, Sirogianni P, Kolyvaki S, Papaioannou A.  
Ανακοίνωση στο Euroanaesthesia 2017 (Geneva, Switzerland, 3-5 June 2017).
- 6. Elective major non cardiac surgery and acute kidney injury. Impact of the excess chloride load. A single-centre, prospective cohort study**  
**D. Marouli**, N. Kroustalakis, K. Stylianos, E. Daphnis.  
Ανακοίνωση στο 54<sup>TH</sup> ERA-EDTA Congress 2017 (Madrid, Spain, 3-6 June 2017).
- 7. Preoperative albuminuria as a predictive marker of perioperative acute kidney injury (AKI) in non-cardiac major surgery**  
**D Marouli**, E Papadakis, P Malliotakis, E Pediaditis, E Kondili, A Papaioannou, D Georgopoulos, H Askitopoulou.  
Ανακοίνωση στο 30<sup>th</sup> European Society of Intensive Care Medicine Annual Congress 2017 (Vienna, Austria, 23-27 September 2017).
- 8. Urinary electrolytes as early indicators of acute kidney injury after major abdominal surgery.**  
**D Marouli**, E Papadakis, P Sirogianni, G Papadopoulos, E Lilitsis, E Pediaditis, A Papaioannou, D Georgopoulos, H Askitopoulou.  
Ανακοίνωση στο 38<sup>th</sup> International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (Brussels, Belgium, 20-23 March 2018).
- 9. Urinary strong ion difference as an early marker of acute kidney injury following major abdominal surgery.**  
**D Marouli**, E Papadakis, E Lilitsis, P Syrogianni, A Papaioannou, H Askitopoulou  
Ανακοίνωση στο Euroanaesthesia 2018 (Copenhagen, Denmark, 02-04 June 2018).
- 10. Epidemiology of acute kidney injury in ICU patients: an observational one-year single-center study.**  
S Soundoulounaki, **D Marouli**, A Spartinou, E Pediaditis, I Papakitsou, N Xirouhaki, D Georgopoulos.  
Ανακοίνωση στο 39th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (Brussels, Belgium, 19-22 March 2019).

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

### 1. Η σκιαγράφιση της εικόνας του καπνιστή.

Γ. Φυτρολάκης, Φ. Σκουτέλα, Ν. Κοντολαιμάκη, Ν. Φωσκολάκης, Στ. Μαράκης, **Δ. Μαρούλη**, Κ. Τσελάς. Παθολογική Κλινική ΓΝ Ιεράπετρας. Ανακοίνωση στο 12<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο (28-31/10/2004, Αγ. Νικόλαος).

### 2. Επιβάρυνση της υγείας στην 3<sup>η</sup> ηλικία.

Α. Μπιτσάκης, Ν. Φωσκολάκης, Δ. Μπάρμπα, Γ. Φυτρολάκης, Ε. Κοροβέση, **Δ. Μαρούλη**, Κ. Τσελάς. Παθολογική Κλινική ΓΝ Ιεράπετρας. Ανακοίνωση στο 12<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο (28-31/10/2004, Αγ. Νικόλαος).

### 3. Η συχνότητα εκδήλωσης ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Κ. Τσελάς, Κ. Λασιθιωτάκης, **Δ. Μαρούλη**, Ι. Μανωλαράκη, Γ. Επιτροπάκης, Ε. Γρισμπολάκη, Α. Μίμινας. Παθολογική Κλινική ΓΝ Ιεράπετρας. Ανακοίνωση στο 12<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο (28-31/10/2004, Αγ. Νικόλαος).

### 4. Η κληρονομικότητα (φαινότυπος) στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Κ. Τσελάς, Κ. Δημητρίου, Μ. Στρατηγάκη, Ν. Κρουσταλάκης, Ι. Μανωλαράκη, Β. Σκαλιστής, **Δ. Μαρούλη**. Παθολογική Κλινική ΓΝ Ιεράπετρας. Ανακοίνωση στο 12<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο (28-31/10/2004, Αγ. Νικόλαος).

### 5. Ανάγκη βοήθειας στο σπίτι ατόμων 3<sup>ης</sup> ηλικίας.

Δ. Μπάρμπα, Β. Σκαλιστής, Α. Μπιτσάκης, **Δ. Μαρούλη**, Ν. Φωσκολάκης, Ι. Μανωλαράκη, Κ. Τσελάς. Παθολογική Κλινική ΓΝ Ιεράπετρας. Ανακοίνωση στο 12<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο (28-31/10/2004, Αγ. Νικόλαος)..

### 6. Επισκληρίδιος vs ενδοφλέβια μετεγχειρητική αναλγησία σε θωρακοτομές. Πλεονεκτεί η επισκληρίδιος;

Σ. Παπαδημητρίου, Σ. Μπουφίδης, Κ. Φακίρης, Εμ. Δερμιτζάκης, **Δ. Μαρούλη**, Τ. Λεφάκη. Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (09-13/5/2007, Αθήνα).

### 7. Κυφοπλαστική σε ασθενή με μυασθένεια gravis υπό ραχιαία αναισθησία.

**Δ. Μαρούλη**, Ξ. Σουβατζή, Α. Λέγγα, Ε. Ασκοποπούλου. Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 10<sup>ο</sup> Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής (06-09/09/2008, Σιθωνία Χαλκιδικής).

### 8. Νευρολογικά συμπτώματα μετά από υπαραχνοειδή αναισθησία σε καισαρικές τομές.

**Δ. Μαρούλη**, Γ. Τσαγκαράκη, Α. Πατερομιχελάκης, Δ. Κυριαζής, Θ. Μανιά, Τ. Λεφάκη.

Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (06-10/5/2009, Ρόδος).

**9. Παροδικό νευρολογικό σύνδρομο μετά υπαραχνοειδή αναισθησία με υπέρβαρη μπουπιβακαΐνη.**

Θ. Μανιά, Μ. Νεονάκη, Δ. Κυριαζής, Α. Πατερομιχελάκης, **Δ. Μαρούλη**, Τ. Λεφάκη. Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (06-10/5/2009, Ρόδος).

**10. Δράσεις υπέρβαρης μπουπιβακαΐνης 0,5% με ή χωρίς προσθήκη φεντανύλης σε υπαραχνοειδή αναισθησία για καισαρικές τομές.**

Δ. Κυριαζής, Α. Πατερομιχελάκης, **Δ. Μαρούλη**, Θ. Μανιά, Τ. Λεφάκη. Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (06-10/5/2009, Ρόδος).

**11. Αναισθησιολογική αντιμετώπιση ασθενούς για θωρακοσκοπική θυμεκτομή.** Στεφανίδου Ν, Κυριαζής Δ., **Μαρούλη Δ.**, Ζωγραφάκης Μ., Σουβατζή Ξ. Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (06-10/5/2009, Ρόδος).

**12. Πρώιμοι δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.**

**Δ. Μαρούλη**, Α. Χατζημιχάλη, Θ. Μανιά, Α. Παντελή, Κ. Στυλιανού, Σ. Κολυβάκη, Ε. Ασκητοπούλου. Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (06-10/5/2009, Ρόδος).

**13. Πρώιμοι δείκτες μετεγχειρητικής νεφρικής βλάβης.**

**Δ. Μαρούλη**, Ν. Κρουσταλάκης, Α. Χατζημιχάλη, Α. Παντελή, Θ. Μανιά, Κ. Στυλιανού, Σ. Κολυβάκη, Ε. Δαφνής, Ε. Ασκητοπούλου. Αναισθησιολογική Κλινική, Νεφρολογική Κλινική, Ανοσολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας (02-05/06/2010, Κως).

**14. Παράταση του διαστήματος QT μετά από χορήγηση Sugammadex.**

**Δ. Μαρούλη**, Ξ. Σουβατζή, Η. Μαυράκης, Β. Νύκταρη, Ν. Πολάκη, Μ. Καλογριδάκη, Ε. Ασκητοπούλου. Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 11<sup>ο</sup> Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής (09-12/9/2010, Σιθωνία Χαλκιδικής)- **3<sup>ο</sup> Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης.**

- 15. Πνευμονικό οίδημα από ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων φενυλεφρίνης κατά τη γενική αναισθησία σε παιδί 4 ετών.**  
**Δ. Μαρούλη**, Γ. Φραντζέσκος, Ξ. Σουβατζή, Ε. Ασκητοπούλου. Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (12-15/05/2011, Αλεξανδρούπολη).
- 16. Εισπνευστική εισαγωγή στη αναισθησία και τοποθέτηση ΕΤΣ διπλού αυλού σε ασθενή με σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας.**  
Καλογριδάκη Μ., **Δ. Μαρούλη**, Δ. Κυριαζής, Δ. Δερμιτζάκη. Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (12-15/05/2011, Αλεξανδρούπολη).
- 17. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας και εκλαμψίας μετά τον τοκετό.**  
**Δ. Μαρούλη**, Μ. Αναστασάκη, Π. Μαλλιωτάκης, Α. Πετρουλάκη, Δ. Γεωργόπουλος. Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Ανακοίνωση στο 13<sup>ο</sup> Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής (25-28/09/2014, Θεσσαλονίκη).
- 18. Η επίδραση της παρουσίας αναποτελεσματικών προσπαθειών με τη μορφή των clusters στην έκβαση βαρέως πασχόντων ασθενών.**  
Βαπορίδη Α, Μπαμπαλής Δ, Πρόκλου Α, Κονδύλη Ε, Αμαργιανιτάκη Β, Διαμαντάκη Ε, Κοκκίνη Σ, Πεδιαδίτης Ε, Ψαρολογάκης Χ, **Μαρούλη Δ**, Πρινιανάκης Γ, Ξηρουχάκη Ν, Γεωργόπουλος Δ. Ανακοίνωση στο 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας (Αθήνα, 11-13/11/2016).
- 19. Προκαταρκτικά αποτελέσματα από μια ΜΕΘ για τη χρήση Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού (ΜΕΜΑ) στην καθημερινή κλινική πρακτική.**  
Πεδιαδίτης Ε, Ψαρολογάκης Χ, Σουνδουλουνάκη Σ, Πρόκλου Α, **Μαρούλη Δ**, Πετράκη Α, Κονδύλη Ε, Πρινιανάκης Γ, Μαλλιωτάκης Π, Γεωργόπουλος Δ, Ξηρουχάκη Ν. Ανακοίνωση στο 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας (Αθήνα, 14-17/11/2018).

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Ερευνητικό Πρωτόκολλο με θέμα: “Σύγκριση Αναλογικού Βοηθητικού Αερισμού [Proportional Assist Ventilation (PAV)] και Υποστήριξη Σταθερής Πίεσης [Pressure Support Ventilation (PSV)] : Απάντηση της διαπνευμονικής πίεσης σε αύξηση της μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης”.
- Συμμετοχή ως τοπικός ερευνητής/συνερευνητής στα εξής Ευρωπαϊκά προγράμματα:
  - i. **Margherita-PROSAFE:** Promoting patient safety and quality improvement in critical care.
  - ii. **CREACTIVE:** Collaborative project – large – scale integrating research project. Prospective longitudinal data collection and comparative effectiveness research (CER) for traumatic brain injury (TBI). Project number : 602714.
- Αναδρομική ανάλυση κλινικών δεδομένων και βιο-σημάτων βαρέως πασχόντων ασθενών, στα πλαίσια του προγράμματος **AEGLE** (Ancient Greek: Αίγλη) – An analytics framework for integrated and personalized healthcare services in Europe.
- Διεθνής πολυκεντρική μελέτη **EPIC III** (Extended Prevalence of Infection in Intensive Care), η οποία διεξάγεται υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας. Συμμετοχή υπό την ιδιότητα του κύριου ερευνητή (principal investigator) ως εκπρόσωπος της ΜΕΘ Ενηλίκων ΠΑΓΝΗ.
- Διεθνής πολυκεντρική μελέτη **PneumoINSPIRE** (International Study on Nosocomial Pneumonia in Intensive Care), η οποία διεξάγεται υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας. Συμμετοχή υπό την ιδιότητα της τοπικής συνερευνήτριας.
- Στρατηγικές μετάγγισης σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη - Transfusion strategies in patients with acute brain injury (**TRAIN Study**). Συμμετοχή υπό την ιδιότητα του κύριου ερευνητή (principal investigator) ως εκπρόσωπος της ΜΕΘ Ενηλίκων ΠΑΓΝΗ.
- Διεθνής πολυκεντρική μελέτη **EU-CARE/1129478**. Συμμετοχή υπό την ιδιότητα της τοπικής συνερευνήτριας.
- Διεθνής πολυκεντρική μελέτη **Eurobact II**, η οποία διεξάγεται υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας. Συμμετοχή υπό την ιδιότητα της τοπικής συνερευνήτριας.



Article

# Preoperative Albuminuria and Intraoperative Chloride Load: Predictors of Acute Kidney Injury Following Major Abdominal Surgery

Diamantina Marouli <sup>1,2</sup>, Kostas Stylianos <sup>3,\*</sup> , Eleftherios Papadakis <sup>1</sup>, Nikolaos Kroustalakis <sup>3</sup>, Stavroula Kolyvaki <sup>4</sup>, Georgios Papadopoulos <sup>5</sup> , Christos Ioannou <sup>5</sup> , Alexandra Papaioannou <sup>1</sup>, Eugene Daphnis <sup>3</sup>, Dimitris Georgopoulos <sup>2</sup> and Helen Askitopoulou <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departments of Anaesthesiology, University Hospital of Heraklion, 71110 Crete, Greece; marouli\_matina@yahoo.gr (D.M.); elepapadakis@gmail.com (E.P.); alpapa@med.uoc.gr (A.P.); askitop@gmail.com (H.A.)

<sup>2</sup> Intensive Care, University Hospital of Heraklion, 71110 Crete, Greece; georgop@med.uoc.gr

<sup>3</sup> Nephrology, University Hospital of Heraklion, 71110 Crete, Greece; nkroustalakis@yahoo.gr (N.K.); eugenedaphnis@yahoo.gr (E.D.)

<sup>4</sup> Clinical Biochemistry, University Hospital of Heraklion, 71110 Crete, Greece; s.kolyvaki@gmail.com

<sup>5</sup> Vascular Surgery, University Hospital of Heraklion, 71110 Crete, Greece; gpamd2003@yahoo.gr (G.P.); ioannou@med.uoc.gr (C.I.)

\* Correspondence: kstylianos@gmail.com; Tel.: +30-694-665-6269

Received: 6 October 2018; Accepted: 6 November 2018; Published: 9 November 2018



**Abstract:** Background: Postoperative Acute Kidney Injury (AKI) is a common and serious complication associated with significant morbidity and mortality. While several pre- and intra-operative risk factors for AKI have been recognized in cardiac surgery patients, relatively few data are available regarding the incidence and risk factors for perioperative AKI in other surgical operations. The aim of the present study was to determine the risk factors for perioperative AKI in patients undergoing major abdominal surgery. Methods: This was a prospective, observational study of patients undergoing major abdominal surgery in a tertiary care center. Postoperative AKI was diagnosed according to the Acute Kidney Injury Network criteria within 48 h after surgery. Patients with chronic kidney disease stage IV or V were excluded. Logistic regression analysis was used to evaluate the association between perioperative factors and the risk of developing postoperative AKI. Results: Eleven out of 61 patients developed postoperative AKI. Four intra-operative variables were identified as predictors of AKI: intra-operative blood loss ( $p = 0.002$ ), transfusion of fresh frozen plasma ( $p = 0.004$ ) and red blood cells ( $p = 0.038$ ), as well as high chloride load ( $p = 0.033$ , cut-off value  $> 500$  mEq). Multivariate analysis demonstrated an independent association between AKI development and preoperative albuminuria, defined as a urinary Albumin to Creatinine ratio  $\geq 30$  mg·g<sup>-1</sup> (OR = 6.88, 95% CI: 1.43–33.04,  $p = 0.016$ ) as well as perioperative chloride load  $> 500$  mEq (OR = 6.87, 95% CI: 1.46–32.4,  $p = 0.015$ ). Conclusion: Preoperative albuminuria, as well as a high intraoperative chloride load, were identified as predictors of postoperative AKI in patients undergoing major abdominal surgery.

**Keywords:** albuminuria; chloride; postoperative acute kidney injury

## 1. Introduction

Postoperative acute kidney injury (AKI) represents a common, yet under-recognized, perioperative complication, with a reported incidence varying between 1% and 36%, depending on the type of surgery and the definition of kidney failure [1–4]. AKI represents a leading cause of morbidity and mortality in surgical patients [5–7], and an increased risk for chronic kidney disease (CKD) and hemodialysis after

discharge, factors associated with increased cost and resource utilization [8]. Even minor postoperative creatinine increases not fulfilling AKI criteria are independently associated with a two-fold risk of in-hospital death and a three-day longer hospital stay [9]. Although risk factors for postoperative AKI in patients undergoing cardiac surgery have been extensively studied [10,11], there is a relative paucity of available data regarding perioperative risk factors associated with major non-cardiac surgery.

The aim of this prospective observational study was to determine the incidence and to identify the pre- and intra-operative risk factors associated with the development of postoperative AKI, using the Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria [12], in patients undergoing elective major abdominal surgery.

## 2. Methods

### 2.1. Study Population

This was a single-center, prospective cohort study conducted at a tertiary academic hospital. Between February 2012 and December 2016 all adult patients undergoing elective major abdominal (including vascular) surgery were enrolled. All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the local institutional Ethics Committee (Approval-Nr. 5985, 14.07.2011)

On admission to hospital, the following patient variables were recorded: Age, sex, body mass index, preoperative medications, American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status [13], and co-morbidities (arterial hypertension, coronary artery disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and diabetes mellitus). Perioperative evaluation of renal function included measurements of the following laboratory parameters: Serum creatinine and cystatin C, as well as urine albumin and creatinine at predefined time points. The times of measurements were: Preoperatively (Pre-op), in the recovery room (RR), and on postoperative days (POD) 1, 3, 5 and 7 (POD1, POD3, POD5, POD7). The calculated parameters were: Estimated glomerular filtration rate (eGFR), urine albumin to creatinine ratio (UACR), fractional excretion of sodium (FeNa), and fractional excretion of urea (FeUr). An eGFR  $< 90 \text{ mL}\cdot\text{min}\cdot\text{m}^{-2}$  and a UACR value  $\geq 30 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$  were considered abnormal. Serum and urine samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 min and at 1500 rpm for 5 min, respectively, and stored at  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  until analysis. Exclusion criteria included: ASA 5 (moribund, not expected to live 24 h irrespective of procedure), chronic kidney disease (CKD) stage IV or V [14], preoperative (within the prior month) use of drugs with known nephrotoxic activity, and emergency surgery.

The recorded intra-operative surgical and anesthetic parameters were: Type of surgery, volume and type of intravenous fluids, transfusions of red blood cells, fresh frozen plasma or platelets, vasopressor administration, mean arterial blood pressure, urine output, and blood loss. The total chloride ion content of intra-operatively administered crystalloids and colloids was estimated. Patients were followed until the 7th postoperative day or hospital discharge, whatever occurred first. Preoperative patient demographics, laboratory values and intra-operative variables were evaluated for their association with perioperative AKI development.

### 2.2. Outcomes

The primary outcome of the study was the development of perioperative AKI, defined by the AKIN criteria using the maximal change in serum creatinine and eGFR within 48 h after surgery (Table 1). The eGFR was estimated by using the Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) Creatinine Equation [15].

**Table 1.** AKI \* diagnosis based on AKIN \*\* creatinine criteria. (Patients receiving RRT \*\*\* are considered to have met criteria for Stage 3, irrespective of the stage they were at the commencement of RRT).

AKI Staging	Definition
Stage 1	1.5-fold increase in sCr or increase of $\geq 0.3 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$
Stage 2	2-fold increase in sCr
Stage 3	3-fold increase in sCr or $\text{sCr} \geq 4 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ , with acute rise of $\geq 0.5 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$

\* AKI = acute kidney injury; \*\* AKIN = Acute Kidney Injury Network; sCr = serum creatinine; \*\*\* RRT = renal replacement therapy.

### 2.3. Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS for Windows (version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as medians with range or means  $\pm$  SD and were analyzed using an independent *t*-test or the Mann-Whitney test. Numerical data, expressed as counts and % proportions, were analyzed using the Pearson’s chi-square or the Fisher’s exact test. Simple logistic regression models were applied to determine odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs), for the perioperative risk factors associated with postoperative AKI development. Multiple logistic regression was applied to establish a model for AKI prediction with prediction variables  $\text{UACR} > 30 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$  and intraoperative chloride load  $> 500 \text{ mEq}$ .

For graphical representation, data box and whisker plots were used. For all analyses, a *p* value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

### 3. Results

Between February 2012 and December 2016, 61 patients (47 males and 14 females) with a mean age of  $67.1 \pm 10.2$  years underwent major elective abdominal surgery. Eleven patients (18%) developed postoperative AKI (AKI group), while 50 did not (Non-AKI group). The baseline clinical and demographic characteristics of both groups are presented in Table 2, while preoperative laboratory values and intraoperative variables are presented in Tables 3 and 4, respectively. The two groups were comparable in terms of sex, age, body mass index, co-morbidities, major drug categories prescription, pre-operative CKD stage, and ASA score. However, a significant association between type of surgery and development of perioperative AKI was detected, with vascular surgery patients experiencing a significantly higher AKI incidence (31.8% vs. 10.3% in non-vascular surgery patients).

**Table 2.** Baseline clinical and demographic characteristics according to AKI status.

	Non-AKI Group ( <i>n</i> = 50)	AKI Group ( <i>n</i> = 11)	<i>p</i> Value	Odd’s Ratio (95% CI)
<b>Demographics</b>				
Mean age, (years $\pm$ SD)	66.9 $\pm$ 10	68.2 $\pm$ 10.4	0.699	1.01 (0.95–1.08)
Male gender, ( <i>n</i> )	33	8	0.67	1.02 (0.92–1.13)
Mean BMI, $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	27.2 $\pm$ 4.2	27.7 $\pm$ 5.6	0.721	1.03 (0.89–1.19)
<b>ASA Classification, (<i>n</i>)</b>				
ASA II	27	4	0.087	1.0
ASA III	20	6	0.076	3.9 (0.73–33.80)
ASA IV	3	1	0.249	4.8 (0.33–70.40)
<b>Comorbidities, (<i>n</i>)</b>				
Hypertension	31	6	0.738	1.4 (0.20–2.75)
CKD	34	9	0.481	2.1 (0.41–10.95)
Stage I	4	2	0.226	4 (0.42–37.78)
Stage II	25	5	0.600	1.6 (0.28–9.26)
Stage III	5	2	0.301	3.2 (0.35–28.94)
CAD	14	4	0.717	1.5 (0.37–5.81)
CHF	11	5	0.067	3.8 (0.98–14.70)



Table 2. Cont.

	Non-AKI Group (n = 50)	AKI Group (n = 11)	p Value	Odd's Ratio (95% CI)
DM	14	5	0.137	3 (0.76–11.54)
COPD	19	6	0.174	3.1 (0.80–12.09)
Surgical Procedures, (n)				
Other abdominal Surgery	35 (89.7%)	4 (10.3%)	0.079	
Vascular surgery	15 (68.2%)	7 (31.8%)	0.035	4.1 (1.04–16.06)

Mean (SD): mean and standard deviation (in brackets), n: number of patients OR (95% CI): Odd's ratio with 95% confidence intervals (in brackets), p-values from Pearson's chi-square or Fisher's exact test. Abbreviations: AKI: Acute Kidney Injury; BMI: Body Mass Index; CKD: Chronic Kidney Disease; CAD: Coronary Artery Disease; CHF: Congestive Heart Failure; DM: Diabetes Mellitus; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Table 3. Baseline laboratory values according to AKI status (expressed as mean ± SD, except UACR which is expressed in numbers of patients).

	Non-AKI Group (n = 50)	AKI Group (n = 11)	p Value	Odd's Ratio (95% CI)
Serum Creatinine, mg·dL <sup>-1</sup>	0.87 (±0.23)	1.02 (±0.21)	0.063	12.6 (0.80–198.7)
Serum Cystatin C, mg·L <sup>-1</sup>	0.76 (±0.19)	0.82 (±0.28)	0.319	5.20 (0.21–126.7)
eGFR, mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup>	83.92 (±15.15)	75.27 (±15.97)	0.095	0.97 (0.93–1.01)
Urine Albumin, mg·L <sup>-1</sup>	24.1 (±50.7)	325 (±729.9)	0.042	1.01 (1.00–1.01)
Urine Creatinine, g·L <sup>-1</sup>	1.1 (±0.6)	1.2 (±0.7)	0.344	1.66 (0.58–4.66)
UACR > 30 mg·gr <sup>-1</sup> , (n)	9 (18.0)	6 (54.5)	0.011	5.47 (1.36–21.92)
FeNa, %	0.8 (±0.7)	0.8 (±0.8)	0.919	1.05 (0.40–2.75)
FeUrea, %	41.4 (±12.7)	37.2 (±10.5)	0.303	0.97 (0.92–1.03)

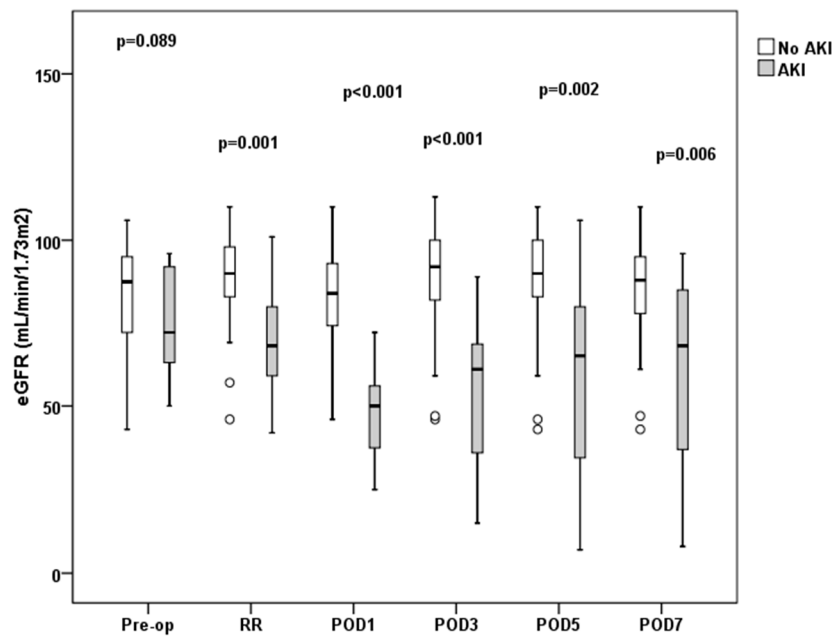
Mean (SD): mean and standard deviation (in brackets), n: number of patients. OR (95% CI): Odd's ratio with 95% confidence intervals (in brackets), p-values from Pearson's chi-square or Fisher's exact test. Abbreviations: AKI: Acute Kidney Injury; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; UACR: Urine Albumin to Creatinine Ratio; FeNa: Fractional Excretion of Sodium; FeUrea: Fractional Excretion of Urea.

Table 4. Intraoperative variables according to AKI status (expressed as mean ± SD, except Vasopressors which are expressed in numbers of patients).

	Non-AKI Group (n = 50)	AKI Group (n = 11)	p Value	Odd's Ratio (95% CI)
Intraoperative Variables(mean±SD)				
Urine output (mL·kg <sup>-1</sup> ·hr <sup>-1</sup> )	2.1 (±2.0)	1.1 (±0.8)	0.151	0.37 (0.13–1.1)
Mean Arterial Pressure (mmHg)	78.7 (±6.9)	79.6 (±10.5)	0.734	1.01 (0.93–1.10)
Vasopressor administration, (n)	32 (64.0)	8 (72.7)	0.581	1.67 (0.86–2.65)
Blood loss (mL)	479 (±508.5)	1345.5 (±1336.7)	0.002	1.06 (1.02–1.1)
Intraoperative Fluids(mean ± SD)				
Total crystalloids (mL)	2441 (±1195)	3018 (±1497)	0.171	1.00 (1.00–1.00)
Total colloids (mL)	865 (±354)	1046 (±611)	0.191	1.00 (1.00–1.00)
RBC transfusion (units)	1.1 (±1.4)	2.3 (±2.4)	0.042	1.49 (1.03–2.01)
FFP transfusion (units)	1.2 (±1.4)	2.6 (±2.1)	0.006	1.69 (1.11–2.56)
PLT transfusion (units)	0.04 (±0.28)	0.4 (±1.2)	0.088	2.04 (0.73–5.71)
Chloride load (mEq)	458.6 (±179.8)	583.9 (±191.5)	0.043	1.03 (1.01–1.05)

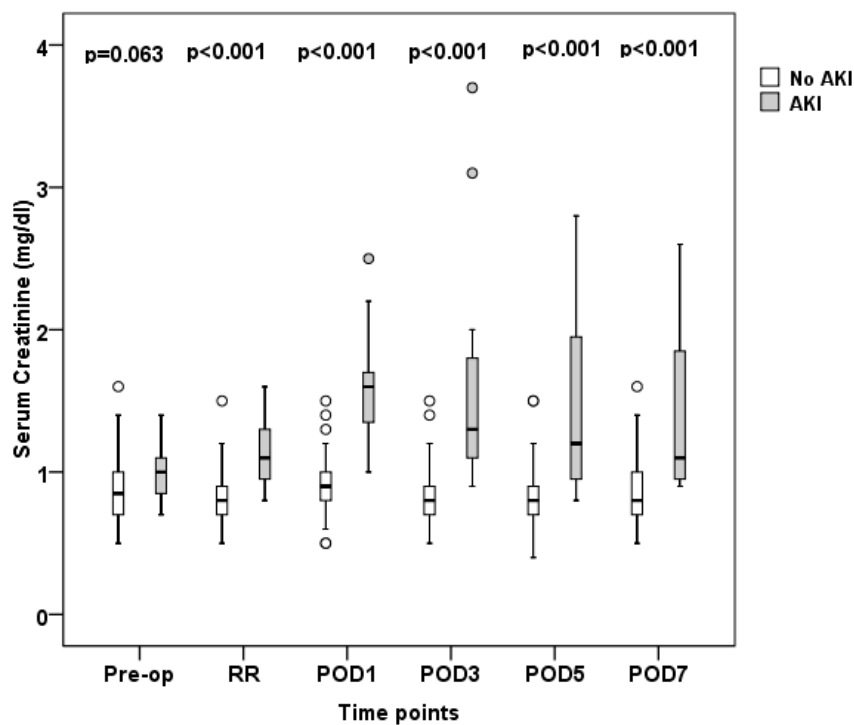
Mean (SD): mean and standard deviation (in brackets), n: number of patients; OR (95%CI): Odd's ratio with 95% confidence intervals (in brackets); p-values from Pearson's chi-square or Fisher's exact test. AKI: Acute Kidney Injury; RBC: Red Blood Cells; FFP: Fresh Frozen Plasma; PLT: Platelets.

There was no statistically significant difference in the preoperative eGFR between AKI and non-AKI patients (75.3 ± 16 vs. 83.9 ± 15.2 mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>). However, in the AKI group, the eGFR was significantly lower in the recovery room (69.5 ± 18.7 vs. 85.7 ± 15.6 mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>, p = 0.001) and remained so throughout the entire follow-up period (Figure 1).

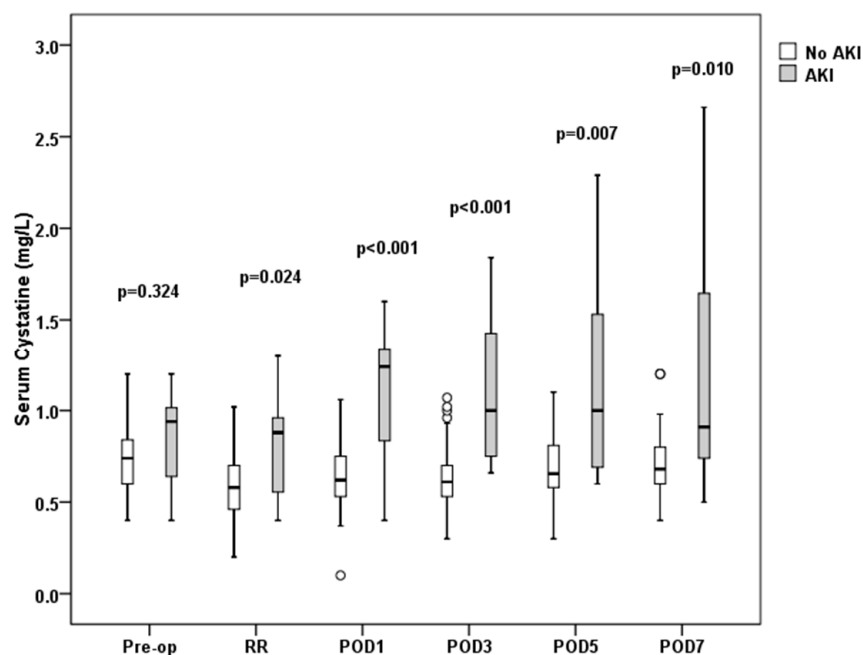


**Figure 1.** Estimated glomerular filtration rate (eGFR) at predefined time-points. Open boxes represent non-AKI patients, shaded boxes AKI patients. Boxes and whiskers show interquartile ranges and total observed ranges, respectively. eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; Pre-op: preoperatively; RR: recovery room; POD1: postoperative day 1; POD3: postoperative day 3; POD5: postoperative day 5; POD7: postoperative day 7.

Differences between AKI and non-AKI patients regarding serum creatinine and cystatin C concentrations are shown in Figures 2 and 3, respectively.



**Figure 2.** Serum creatinine measurements at predefined time-points. Open boxes represent non-AKI patients, shaded boxes AKI patients. Boxes and whiskers show interquartile ranges and total observed ranges, respectively. Pre-op: preoperatively; RR: recovery room; POD1: postoperative day 1; POD3: postoperative day 3; POD5: postoperative day 5; POD7: postoperative day 7.



**Figure 3.** Serum cystatin C measurements at predefined time-points. Open boxes represent non-AKI patients, shaded boxes AKI patients. Boxes and whiskers show interquartile ranges and total observed ranges, respectively. Pre-op: preoperatively; RR: recovery room; POD1: postoperative day 1; POD3: postoperative day 3; POD5: postoperative day 5; POD7: postoperative day 7.

Univariate analysis showed that an abnormal *preoperative* UACR was strongly associated with postoperative AKI development (OR = 5.47, 95% CI: 1.36–21.92,  $p = 0.019$ ). Four *intra-operative* variables were also identified as significant predictors of postoperative AKI (Table 4): intra-operative blood loss, transfusion of RBCs and FFP, and intraoperative chloride load. Receiver operating curve analysis showed that an intraoperative chloride load > 500 mEq (AUC  $0.715 \pm 0.095$ ,  $p = 0.033$ ) had a sensitivity of 70% and a specificity of 77% in predicting the development of AKI. There was a strong correlation between blood losses and transfusion of RBCs and FFP. Thus, due to co-linearity, only the total amount of intraoperative fluids, along with chloride load and UACR were introduced in the multivariate model. Multivariate regression analysis confirmed that a UACR  $\geq 30 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$  (OR = 6.88, 95% CI: 1.43–33.04,  $p = 0.016$ ) and chloride load > 500 mEq (OR = 6.87, 95% CI: 1.46–32.4,  $p = 0.015$ ) were independent predictors of postoperative AKI. The remaining intra-operative variables did not differ significantly between the two groups.

#### 4. Discussion

The present prospective study of postoperative acute kidney injury following elective major abdominal surgery showed an incidence of 18%. The development of AKI, defined by the AKIN creatinine criteria, was strongly associated with an abnormal (i.e.,  $\geq 30 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ ) preoperative urine albumin to creatinine ratio. Furthermore, four intra-operative variables were identified as independent AKI predictors: Intra-operative blood loss, transfusion of red blood cells and fresh frozen plasma, and intraoperative chloride load >500 mEq.

The incidence of postoperative AKI and its association with perioperative risk factors has been extensively studied in the cardiac surgery population [16]. In the majority of these studies, postoperative AKI was defined as deterioration in renal function requiring renal replacement therapy in patients without pre-existing kidney dysfunction. However, risk factors for AKI following major abdominal surgery have received less attention. According to a recent systematic review of risk prediction models for AKI following non-cardiac surgery, seven models were identified from six studies [17], with only two studies focusing on general surgery patients. Kheterpal et al. [18] studied

the incidence and risk factors for postoperative AKI in a general population of non-cardiac (mainly thoracic, intraperitoneal, and suprainguinal vascular) surgery patients with normal renal function (defined as a calculated preoperative creatinine clearance of  $\geq 80 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ). They found an AKI incidence of 0.8% and identified seven independent preoperative AKI risk factors: Age, body mass index, liver disease, peripheral vascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, high-risk surgery, and emergent surgery. The low incidence of postoperative AKI in that study was probably related to the definition of AKI as a drop in estimated creatinine clearance below  $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , within the first 7 postoperative days. Biteker et al. [19] studied postoperative AKI, as defined by the RIFLE [20] AKI staging criteria in elective non-cardiac major surgery patients without preoperative renal dysfunction (serum creatinine  $<1.6 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  for men and  $<1.4 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  for women, respectively). They found a postoperative AKI incidence of 6.7% and identified four independent AKI predictors (age, diabetes, Revised Cardiac Risk Index [21], and ASA physical status).

In the present study, the incidence of AKI was 18%, significantly higher compared to the aforementioned studies. This could be partly explained by the different definitions used for the diagnosis of AKI. It is well known that the AKIN classification (by “broadening” the stage I AKI criteria) increases the sensitivity of AKI diagnosis. In fact, Joannidis et al. [22] showed that by using the AKIN classification, an additional 9% of cases not fulfilling RIFLE criteria could be identified. Furthermore, the present study excluded only patients with stage IV and V chronic kidney disease and patients receiving drugs with established nephrotoxic effects [23]. In fact, 49.2% and 11.5% of the studied population had CKD stage II and III, respectively. This factor should be considered when interpreting our results, since a well-defined graded association exists between severity of reduction in baseline eGFR and progressively higher risk of AKI [24]. Furthermore, it should be noted that 22 of the total 61 patients underwent vascular surgery, mainly open abdominal aneurysm repair, a procedure known to be associated with a postoperative AKI incidence of up to 26% depending on the AKI definition [25].

It is noteworthy that in the AKI group, a significant decline in eGFR with a concomitant rise in serum creatinine and cystatin C was already evident at the recovery room, immediately following surgery. This finding is in line with previous observations in cardiac surgery patients [26], as well as surgical ICU patients [27], where an immediate postoperative elevation in serum creatinine and cystatin C has also been described. However, one should keep in mind that in the early stages of AKI, the diagnostic value of serum creatinine is limited for several well-known reasons [28]. More importantly, the various eGFR equations that have been developed are intended for diagnosing and staging CKD patients in steady-state conditions rather than estimating creatinine clearance during an AKI episode [29].

The most interesting finding of the present study was the significant association between an abnormal preoperative UACR and the development of postoperative AKI, regardless of preoperative renal function or other comorbidities. In fact, the presence of a UACR  $>30 \text{ mg}\cdot\text{gr}^{-1}$  resulted in a five-fold higher risk of AKI development. In recent years, albuminuria has been identified as a significant risk factor for AKI and adverse long-term outcomes, both in the general population [30,31] and in cardiac surgery patients [32,33]. Our findings are in line with the results of a large prospective study in the general population (the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study) [24], showing a significant risk of hospitalizations and/or death from AKI in people with increased baseline UACR. Preoperative proteinuria, independent of preoperative eGFR, was not only associated with the risk of AKI, but was also a powerful independent risk factor for long-term all-cause mortality and end stage renal disease (ESRD) after cardiac surgery [32,33]. However, to the best of our knowledge, this is the first study reporting a strong relationship between pre-operative albuminuria and postoperative AKI after non-cardiac surgery, a factor that has been overlooked in existing predictive models.

CKD is the most consistent pre-existing condition associated with a high risk of AKI in almost every relevant study. While the definition of CKD includes many parameters, with the most prevalent being albuminuria, this parameter has been largely neglected in most studies where data on urine

albumin were generally lacking [12]. Albuminuria represents a state of generalized endothelial dysfunction and is recognized as one of the most important risk factors for cardiovascular and renal events [34,35]. It is not surprising that baseline UACR was identified as an independent prognostic factor for postoperative AKI for two reasons: First, the recognition of increased UACR reclassifies patients with normal eGFR to stage I CKD, which increases the risk for AKI; and second, it unmasks an already existing renal pathology that is not detected by serum creatinine alone. In this context, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi(s)), an established anti-proteinuric therapy, have been shown to reduce the incidence of postoperative AKI and all-cause mortality by 17% and 9%, respectively [36]. Thus, we can hypothesize that the protective effect of ACEi(s) may be mediated not only via the intra-renal hemodynamic effects, but also due to their anti-proteinuric properties. Nevertheless, since this is an observational study, we can only report associations and cannot claim causality.

Blood loss and the need for intraoperative transfusion of red blood cells and fresh frozen plasma were found to be associated with the development of postoperative AKI. These factors represent well-known risks for AKI [37]. A meta-analysis of 20 randomized controlled trials on perioperative hemodynamic optimization identified several interventions associated with significant reduction in the incidence of postoperative AKI [38], including optimization of intravascular volume, cardiac output, and oxygen delivery, emphasizing the importance of intraoperative preservation of renal perfusion. Furthermore, multiple studies have found an association between RBC transfusion and renal dysfunction in patients undergoing cardiac and vascular surgery. It is known that stored RBCs undergo changes known as “storage lesion”, i.e., irreversible changes in RBC deformity causing stronger adherence to vascular endothelium with a resulting decreased microvascular flow [38,39].

Regarding preservation of renal perfusion, intraoperative blood pressure management is regarded as a key element. Recent observational studies identified episodes of intraoperative hypotension as an independent risk factor for AKI development [40,41]. This observation has been further strengthened by a multi-center randomized controlled trial [42], where an intraoperative strategy targeting an individualized systolic blood pressure (within 10% of patient baseline values) achieved an absolute AKI risk reduction of 16% compared to standard management, emphasizing the importance of individualized patient care. We were not able to reproduce these findings in our study population, where according to anesthetic charts, time-averaged mean arterial pressure was higher than 65 mmHg and did not differ between the two groups. However, a larger proportion of patients in the AKI group required intraoperative vasopressor support, which might be regarded as an indirect indicator of severe intraoperative hypotensive episodes.

Another intraoperative factor significantly and independently associated with development of postoperative AKI was the intraoperative infusion of a high chloride load. This finding is in line with experimental, as well as clinical data, showing that chloride infusion-induced hyperchloremia causes renal vasoconstriction resulting in cortical hypoperfusion [43,44]. A growing body of evidence from observational studies suggests that volume loading with chloride-rich solutions is associated with kidney dysfunction, as compared with the use of balanced solutions [45–47]. A recent meta-analysis including more than 6000 patients concluded that the perioperative use of chloride-rich crystalloids, as compared to the use of balanced solutions, increased the risk of AKI [48].

## 5. Conclusions

In conclusion, the present study showed that in patients developing postoperative AKI, a reduction of the eGFR can be detected very early in the postoperative period. An intraoperative chloride load higher than 500 mEq, as well as a pre-operative urine albumin to creatinine ratio  $>30 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ , were significantly and independently associated with postoperative AKI development. However, since the study patients had several comorbidities and some degree of pre-existing renal dysfunction rendering them more susceptible to future renal injury, the implications of these results might be limited to patients with similar comorbidities and not be applicable to otherwise healthy

surgical patients. Nevertheless, the presence of preoperative albuminuria seems to be a significant, yet neglected, independent risk factor for postoperative AKI. Bearing in mind that the strength of association and degree of external validity of this risk association needs further evaluation. We suggest that albuminuria should be included in the routine preoperative patient evaluation for major abdominal surgery and considered as a possible prognostic factor in future AKI risk prediction models.

**Author Contributions:** Conceptualization, K.S., A.P., E.D., and D.G.; Data curation, D.M., N.K., S.K., and G.P.; Formal analysis, D.M., E.P., and N.K.; Investigation, D.M., E.P., N.K., S.K., and G.P.; Methodology, K.S.; Project administration, D.G. and H.A.; Resources, N.K., S.K., G.P., C.I., A.P., E.D., and D.G.; Supervision, A.P. and E.D.; Validation, G.P., C.I., E.D., and D.G.; Writing—original draft, D.M.; Writing—review & editing, K.S., C.I., A.P., D.G., and H.A.

**Funding:** This study received only departmental funding.

**Conflicts of Interest:** The authors declare that no competing interest exists.

## References

1. Ishani, A.; Nelson, D.; Clothier, B.; Schult, T.; Nugent, S.; Greer, N.; Slinin, Y.; Ensrud, K.E. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch. Intern. Med.* **2011**, *171*, 226–233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Bihorac, A.; Delano, M.J.; Schold, J.D.; Lopez, M.C.; Nathens, A.B.; Maier, R.V.; Layon, A.J.; Baker, H.V.; Moldawer, L.L. Incidence, clinical predictors, genomics, and outcome of acute kidney injury among trauma patients. *Ann. Surg.* **2010**, *252*, 158–165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Shaw, A. Update on acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2012**, *143*, 676–681. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Grams, M.E.; Sang, Y.; Coresh, J.; Ballew, S.; Matsushita, K.; Zolnar, M.Z.; Szabo, Z.; Kalantar-Zadeh, K.; Covesdy, C.P. Acute kidney injury after major surgery: A retrospective analysis of Veterans Health Administration data. *Am. J. Kidney Dis.* **2016**, *67*, 872–880. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Borthwick, E.; Ferguson, A. Perioperative acute kidney injury: Risk factors, recognition, management and outcomes. *BMJ* **2010**, *341*, c3365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Bihorac, A.; Yavas, S.; Subbiah, S.; Hobson, C.E.; Schold, J.D.; Gabrielli, A.; Layon, A.J.; Segal, M.S. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann. Surg.* **2009**, *249*, 851–858. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Hobson, C.E.; Yavas, S.; Segal, M.S.; Schold, J.D.; Tribble, C.G.; Layon, A.J.; Bihorac, A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* **2009**, *119*, 2444–2453. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Hobson, C.E.; Ozrazgat-Baslanti, T.; Kuxhausen, A.; Thottakara, P.; Efron, P.A.; Moore, F.A.; Moldawer, L.L.; Segal, M.S.; Bihorac, A. Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury. *Ann. Surg.* **2015**, *261*, 1207–1214. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Kork, F.; Balzer, F.; Spies, C.D.; Wernecke, K.D.; Ginde, A.A.; Jankowski, J.; Eltzschik, H.K. Minor postoperative increases of creatinine are associated with higher mortality and longer hospital length of stay in surgical patients. *Anesthesiology* **2015**, *123*, 1301–1311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Thakar, C.V.; Arrigain, S.; Worley, S.; Yared, J.P.; Paganini, E.P. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2005**, *16*, 162–168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Mehta, R.H.; Grab, J.D.; O'Brien, S.M.; Bridges, C.R.; Gammie, J.S.; Haan, C.K.; Ferguson, T.B.; Peterson, E.D. Society of thoracic surgeons national cardiac surgery database investigators. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* **2006**, *114*, 2208–2216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin. Pract.* **2012**, *120*, 179–184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* **1963**, *24*, 111.
14. National kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* **2002**, *39*, S1–S266.

15. Inker, L.A.; Schmid, C.H.; Tighiouart, H.; Eckfeldt, J.H.; Feldman, H.I.; Greene, T.; Kusek, J.W.; Manzi, J.; Van Lente, F.; Zhang, Y.L.; et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367*, 20–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Huen, S.C.; Parikh, C.R. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review. *Ann. Thorac. Surg.* **2012**, *93*, 337–347. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Wilson, T.; Quan, S.; Cheema, K.; Zarnke, K.; Quinn, R.; de Koning, L.; Dixon, E.; Pannu, N.; James, M.T. Risk prediction models for acute kidney injury following major noncardiac surgery: Systematic review. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2016**, *31*, 231–240. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Kheterpal, S.; Tremper, K.K.; Englesbe, M.J.; O'Reilly, M.; Shanks, A.M.; Fetterman, D.M.; Rosenberg, A.L.; Swartz, R.D. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* **2007**, *107*, 892–902. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Biteker, M.; Dayan, A.; Tekkesin, A.I.; Can, M.M.; Tayci, I.; Ilhan, E.; Gülizar, S. Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery. *Am. J. Surg.* **2014**, *207*, 53–59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Bellomo, R.; Ronco, C.; Kellum, J.A.; Mehta, R.L.; Palevsky, P. Acute renal Failure: Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. The second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* **2004**, *8*, R204–R212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Lee, T.H.; Marcantonio, E.R.; Mangione, C.M.; Thomas, E.J.; Polanczyk, C.A.; Cook, E.F.; Sugarbaker, D.J.; Donaldson, M.C.; Poss, R.; Ho, K.K.; et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* **1999**, *100*, 1043–1049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Joannidis, M.; Metnitz, B.; Bauer, P.; Schusterschitz, N.; Moreno, R.; Druml, W.; Metnitz, P.G. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* **2009**, *35*, 1692–1702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Hosohata, K.; Ando, H.; Fujimura, A. Early detection of drug-induced kidney injury by vanin-1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, *341*, 656–662. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Grams, M.E.; Astor, B.C.; Bash, L.D.; Matsushita, K.; Wang, Y.; Coresh, J. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**, *21*, 1757–1764. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Dariane, C.; Coscas, R.; Boulitrop, C.; Javerliat, I.; Vilaine, E.; Goeau-Brissonnier, O.; Coggia, M.; Massy, Z.A. Acute kidney injury after open repair of intact abdominal aortic aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.* **2017**, *39*, 294–300. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Haase-Fielitz, A.; Bellomo, R.; Devarajan, P.; Story, D.; Matalanis, G.; Dragun, D.; Haase, M. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—A prospective cohort study. *Crit. Care Med.* **2009**, *37*, 553–560. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Dewitte, A.; Joannes-Boyau, O.; Sidobre, C.; Fleureau, C.; Bats, M.L.; Derarche, P.; Leuillet, S.; Ripoche, J.; Combe, C.; Ouattara, A. Kinetic eGFR and novel AKI biomarkers to predict renal recovery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2015**, *10*, 1900–1910. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Wasung, M.E.; Chawla, L.S.; Madero, M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin. Chim. Acta* **2015**, *438*, 350–357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Levey, A.S.; Inker, L.A.; Coresh, J. GFR estimation: From physiology to public health. *Am. J. Kidney Dis.* **2014**, *63*, 820–834. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Levey, A.S.; de Jongh, P.E.; Coresh, J.; El Nahas, M.; Astor, B.C.; Matsushita, K.; Gansevoort, R.T.; Kasiske, B.L.; Eckardt, K.U. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO controversies conference report. *Kidney Int.* **2011**, *80*, 17–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Mikkelsen, M.; Andersen, L.; Christensen, T.; Hansen, T.K.; Eiskjaer, H.; Gjedsted, J.; Johnsen, S.P.; Hjortdal, V.E. Microalbuminuria is associated with high adverse event rate following cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2011**, *39*, 932–938. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Huang, T.; Wu, V.; Young, G.; Lin, Y.F.; Shiao, C.C.; Wu, P.C.; Li, W.Y.; Yu, H.Y.; Hu, F.C.; Lin, J.W.; et al. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**, *22*, 156–163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Hobson, C.E.; Singhanian, G.; Bihorac, A. Acute kidney injury in the surgical patient. *Crit. Care Clin.* **2015**, *31*, 705–723. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

34. Seliger, S.L.; Salimi, S.; Pierre, V.; Giffuni, G.; Katzel, L.; Parsa, A. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. *BMC Nephrol.* **2016**, *17*, 82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Brienza, N.; Giglio, M.T.; Marucci, M.; Fiore, T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit. Care Med.* **2009**, *37*, 2079–2090. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Shah, M.; Jain, A.K.; Brunelli, S.M.; Coca, S.G.; Devereaux, P.J.; James, M.T.; Luo, J.; Molnar, A.O.; Mrkobrada, M.; Pannu, N.; et al. Association between angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use prior to major elective surgery and the risk of acute dialysis. *BMC Nephrol.* **2014**, *15*, 53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Hobson, C.; Ruchi, R.; Bihorac, A. Perioperative acute kidney injury: Risk factors and predictive strategies. *Crit. Care Clin.* **2017**, *33*, 379–396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Habib, R.H.; Zacharias, A.; Schwann, T.A.; Riordan, C.J.; Engoren, M.; Durham, S.J.; Shah, A. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. O’Keefe, S.D.; Davenport, D.L.; Minion, D.J.; Sorial, E.E.; Endean, E.D.; Xenos, E.S. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. *J. Vasc. Surg.* **2010**, *51*, 616–621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Salmasi, V.; Maheshwari, K.; Yang, D.; Mascha, E.J.; Singh, A.; Sessler, D.I.; Kurz, A. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery. A retrospective cohort analysis. *Anesthesiology* **2017**, *126*, 47–65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Hallqvist, L.; Granath, F.; Huldt, E.; Bell, M. Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery. An observational study. *Eur. J. Anaesthesiol.* **2017**, *35*, 273–279.
42. Futier, E.; Lefrant, J.Y.; Guinot, P.G.; Godet, T.; Lorne, E.; Cuvillon, P.; Bertran, S.; Leone, M.; Pastene, B.; Piriou, V.; et al. Effect of individualized vs. standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery. *JAMA* **2017**, *318*, 1346–1357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Hansen, P.B.; Jensen, B.L.; Skott, O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension* **1998**, *32*, 1066–1070. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Chowdhury, A.H.; Cox, E.F.; Francis, S.T.; Lobo, D.N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasmalyte (R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann. Surg.* **2012**, *256*, 18–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Shaw, A.D.; Bagshaw, S.M.; Goldstein, S.L.; Scherer, L.A.; Duan, M.; Schermer, C.R.; Kellum, J.A. Major complications, mortality and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% Saline compared to plasma-lyte. *Ann. Surg.* **2012**, *255*, 821–829. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Yunos, N.M.; Bellomo, R.; Hegarty, C.; Story, D.; Ho, L.; Bailey, M. Association between a chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* **2012**, *308*, 1566–1572. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. McCluskey, S.A.; Karkouti, K.; Wijeyesundera, D.; Minkovich, L.; Tait, G.; Beattie, W.S. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: A propensity-matched cohort study. *Anesth. Analg.* **2013**, *117*, 412–421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Krajewski, M.; Raghunathan, K.; Palusckiewicz, S.M.; Schermer, C.R.; Shaw, A.D. Meta-analysis of high-versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br. J. Surg.* **2015**, *102*, 24–36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

