

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirabel Mažar

**Učinak hemodilucije na bubrežnu funkciju
nakon izloženosti izvantjelesnom krvotoku**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Istraživanje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Odjelu za anesteziju i intenzivno liječenje kardiokirurških bolesnika i Klinici za kardijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: Prof. dr. sc. Vesna Vegar Brozović

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Klinički bolnički centar Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj obitelji na svoj pruženoj potpori prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem mentorici Prof.dr.sc. Vesni Vegar Brozović koja mi je bila potpora tijekom izrade ovog rada, čak i tijekom svoje bolesti.

Zahvaljujem Prof.dr.sc. Vladimiru Grdiniću na „cjeloživotnom“ učenju i svoj pomoći prilikom oblikovanja ovog rada.

Zahvaljujem mag. sestrinstva Davoru Strapajeviću na neprekidnom poticaju prilikom nastajanja ovog rada posebice u vremenu kada je dolazilo i do kraćih zastoja.

Zahvaljujem svim kolegama anesteziolozima i kirurzima na pomoći, a posebice anesteziološkim tehničarima: Ivoni, Jasmini, Hrvoju, Koneliji i Svjetlani te svim sestrama i tehničarima Jedinice za intenzivno liječenje kardiokirurških bolesnika kao i svim perfuzionistima.

Zahvaljujem Prof.dr.sc. Danici Matišić na datoj ideji rada i gosp. Lidiji Volarić na laboratorijskoj obradi uzoraka.

Zahvaljujem Dr.sc. Ljiljani Mayer i dipl. ing. biochem. Mihaeli Gaće na laboratorijskoj obradi uzoraka.

Zahvaljujem Doc.dr.sc. Milanu Miloševiću na statističkoj obradi podataka.

Zahvaljujem dipl.oecc. Stanku Klipi i predstavništvu Abbot Zagreb na doniranim setovima za laboratorijsko određivanje.

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica

1. UVOD	1
1.1. Izvantjelesni krvotok	3
1.2. Fiziološki utjecaj izvantjelesnog krvotoka na organizam	7
1.2.1. Bubrežno oštećenje	13
1.2.1.1. Lipokalin udružen s neutrofilnom želatinazom (NGAL)	13
1.2.1.2. Alfa-1-mikroglobulin (A1M)	14
1.2.1.3. Fiziološki mehanizmi nastanka bubrežnog oštećenja tijekom srčanih operacija uz izvantjelesni krvotok	15
1.2.1.4. Učinak hemodilucije na bubrežnu funkciju	17
1.2.1.4.1. Negativni učinci hemodilucije na bubrežnu funkciju	19
1.2.1.4.2. Pozitivni učinci hemodilucije na bubrežnu funkciju	21
2. HIPOTEZA, SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	23
2.1. Hipoteza	23
2.2. Svrha istraživanja	23
2.3. Ciljevi istraživanja	23
3. ISPITANICI I METODE	25
3.1. Osobitosti ispitanika	25
3.2. Osobitosti anesteziološkog i kirurškog postupka kao i osobitosti izvantjelesnog krvotoka	29

3.3. Metode istraživanja	34
3.3.1. Uzorkovanje urina i seruma	34
3.3.2. Postupak određivanja NGAL	35
3.3.3. Postupak određivanja A1M	36
3.3.4. Postupak određivanja ureje	36
3.3.5. Postupak određivanja kreatinina	36
3.3.6. Statističke metode	37
4. REZULTATI	38
5. RASPRAVA	60
6. ZAKLJUČCI	71
7. SAŽETAK	72
8. SUMMARY	75
9. LITERATURA	78
10. ŽIVOTOPIS	88

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACT	(engl. <i>activating clotting time</i>), aktivirano vrijeme zgrušavanja
ASD	(engl. <i>atrial septal defect</i>), atrijski septalni defekt, otvor pregrade među pretkljetkama
AVR	(engl. <i>aortic valve replacement</i>), zamjena aortnog zalistka
A1M	(engl. <i>alpha-1-microglobulin</i>), alfa-1-mikroglobulin
BIS	dvospektralni sustav nadzora dubine anestezije
CABG	(engl. <i>coronary artery bypass graft</i>), koronarno premoštenje
CMIA	(engl. <i>chemiluminescent microparticle immunoassay</i>), kemiluminiscentno imuno određivanje mikročestica
CPB	(engl. <i>cardio-pulmonary bypass</i>), srčano-pluna premosnica, izvantjelesni krvotok
2,3-DPG	2,3-difosfoglicerat
EKC	(engl. <i>extra-corporal circulation</i>), izvantjelesni krvotok
FFP	(engl. <i>fresh frozen plasma</i>), svježe smrznuta krvna plazma
Fib	fibrinogen
Hb	hemoglobin
Hct	hematokrit
HES	(engl. <i>hexa ethil starch</i>), heksaetilni škrob
KE	koncentrat eritrocita
LA	(engl. <i>left atrium</i>), lijeva pretkljetka, lijevi atrij
LCN2	(engl. <i>neutrophil gelatinase associated lipocalin</i>), lipokalin udružen s neutrofilnom želatinazom
MVP	(engl. <i>mitral valve plastic</i>), rekonstrukcija mitralnog zalistka

MVR	(engl. <i>mitral valve replacement</i>), zamjena mitralnog zalistka
N	broj ispitanika
NADPH	nikotinamid adenin dinukleotid hidrogenfosfat, reducirani koencim
NGAL	(engl. <i>neutrophil gelatinase associated lipocalin</i>), lipokalin udružen s neutrofilnom želatinazom
NYHA	(engl. <i>New York Heart Association</i>), klasifikacija, tj. svrstavanje bolesnika u skupine prema Američkom kardiološkom društvu
OP	operacijski zahvat
Ph. Eur.	(engl. <i>European Pharmacopoeia</i>), Europska Farmakopeja
PVR	(engl. <i>pulmonary valve replacement</i>), zamjena zalistka plućne arterije
RCF	(engl. <i>relative centrifugal force</i>), relativna sila centrifugiranja
SD	standardno odstupanje, standardna devijacija
TRC	koncentrat trombocita
TVP	(engl. <i>tricuspid valve plastic</i>), rekonstrukcija trikuspidnog zalistka
TVR	(engl. <i>tricuspid valve replacement</i>), zamjena trikuspidnog zalistka
UV	(engl. <i>ultraviolet</i>), ultraljubičasto, ultraljubičasti

1. UVOD

Razvojem biomedicinskih i tehničkih znanosti omogućen je veliki napredak u liječenju srčanih bolesti. Prije svega naglo se razvijaju i svakodnevno unapređuju kirurške i anesteziološke tehnike, kao i tehnika sustava izvantjelesnog krvotoka. Danas su tehnike operacijskih zahvata i svih pratećih medicinskih postupaka dobro utvrđene i poznate, međutim, još uvijek postoje nedovoljno istraženi dijelovi operacijskih postupaka koje bi mogli bolje upoznati, a samim timei poboljšati i uopće unaprijediti.

Velik se broj rutinskih srčanih operacija uobičajeno izvodi uz uporabu sustava za izvantjelesni krvotok. Sustav zamjenjuje funkciju srca i pluća tijekom samog operacijskog zahvata što omogućava izvođenje operacijskog zahvata. Tehnika sustava za izvantjelesni krvotok danas je već jako napredovala i u velikoj je mjeri prilagođena fiziološkim funkcijama organizma. Unatoč tome, izvantjelesni krvotok ima i neželjene učinke na neke fiziološke funkcije organizma (1-5).

Jedan je od negativnih fizioloških učinaka izvantjelesnog krvotoka moguće bubrežno oštećenje (6). Učestalost akutnog bubrežnog zatajenja koje se događa iza srčanih operacija uz uporabu izvantjelesnog krvotoka, prema literaturi (7,8) iznosi između 1 i 5 %. Učestalost blagog, subkliničkog bubrežnog oštećenja je veća, a rutinskim tradicionalnim kliničkim ispitivanjima za sada se teško može dokazati u ranoj fazi nastajanja poremećaja (9,10). Tzv. tradicionalni testovi za dijagnostiku oštećenja bubrega su serumska urea i kreatinin, klirens kreatinina iz urina te analiza sedimenta urina (11,12). Tim se tradicionalnim testovima teško

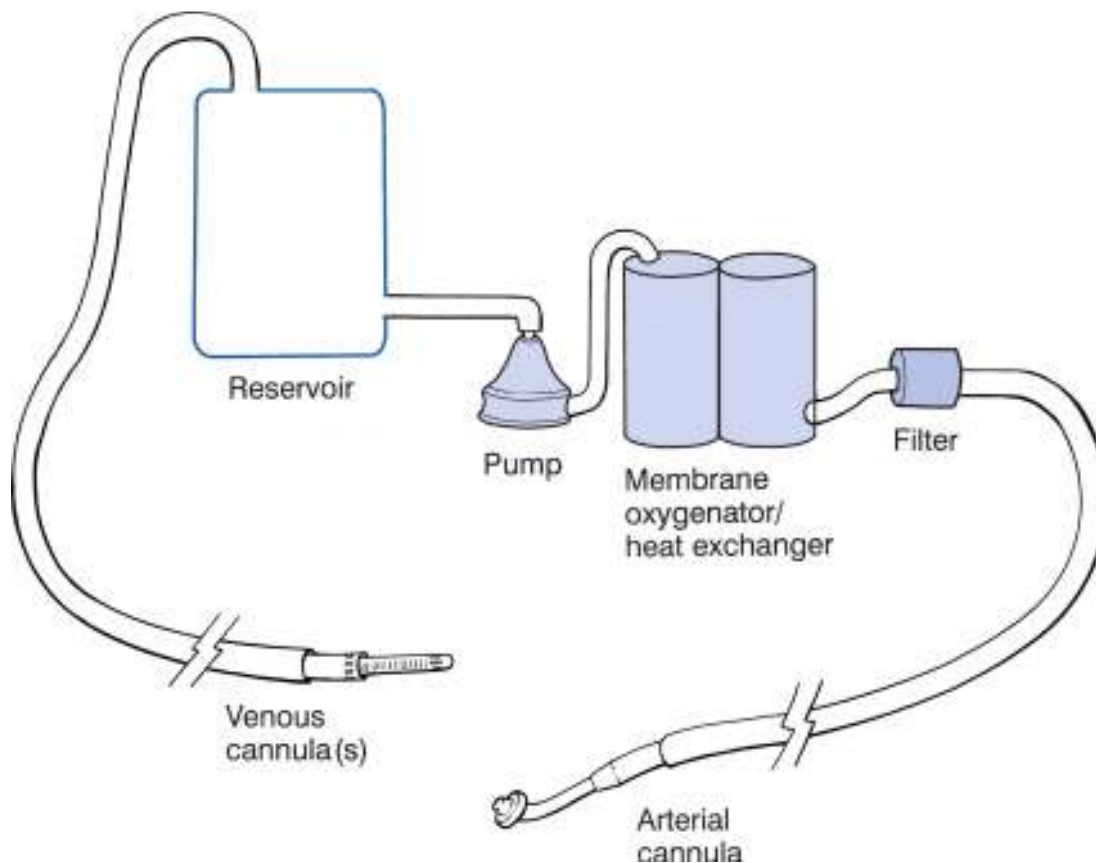
otkrivaju početne tubulointersticijske promjene, ali se mogu otkriti u već prisutnim jačim oštećenjima.

Subkliničko bubrežno oštećenje, posebice bubrežnih tubula, može se dokazati ranim pokazateljima (13-16). Dvoje od navedenih pokazatelja su visoko specifični rani pokazatelji oštećenja bubrežnih tubula – protein niske molekularne mase alfa-1-mikroglobulin (engl. *alpha-1-microglobulin*) (A1M) i lipokalin udružen s neutrofilnom želatinazom (engl. *neutrophil gelatinase associated lipocalin*) (NGAL) koji se određuju u urinu (17-24).

U ovome se radu prvenstveno promatrao neželjeni učinak izvantjelesnog krvotoka na oštećenje bubrega, tj. na funkciju proksimalnih tubula bubrega kao i uticaj i uloga hemodilucije nastale „priming“ otopinom. Za definiranje bubrežnog oštećenja određivani su u urinu rani pokazatelji oštećenja bubrežnih tubula NGAL i A1M, a radi usporedbe određivani su u serumu i uobičajena ispitivanja urea i kreatinin.

1.1. Izvantjelesni krvotok

Izvantjelesni krvotok je rutinski klinički postupak koji se rabi prilikom većine srčanih operacija. Zadaća mu je zamijeniti funkciju srca i pluća u trenutku operacije i omogućiti operacijski zahvat. Načinjen je tako da zadovoljava četiri glavne funkcije: oksigenaciju, eliminaciju ugljičnog dioksida, cirkulaciju krvi, sustavno hlađenje i grijanje krvi iz tijela te eliminaciju krvi iz kirurškog polja.

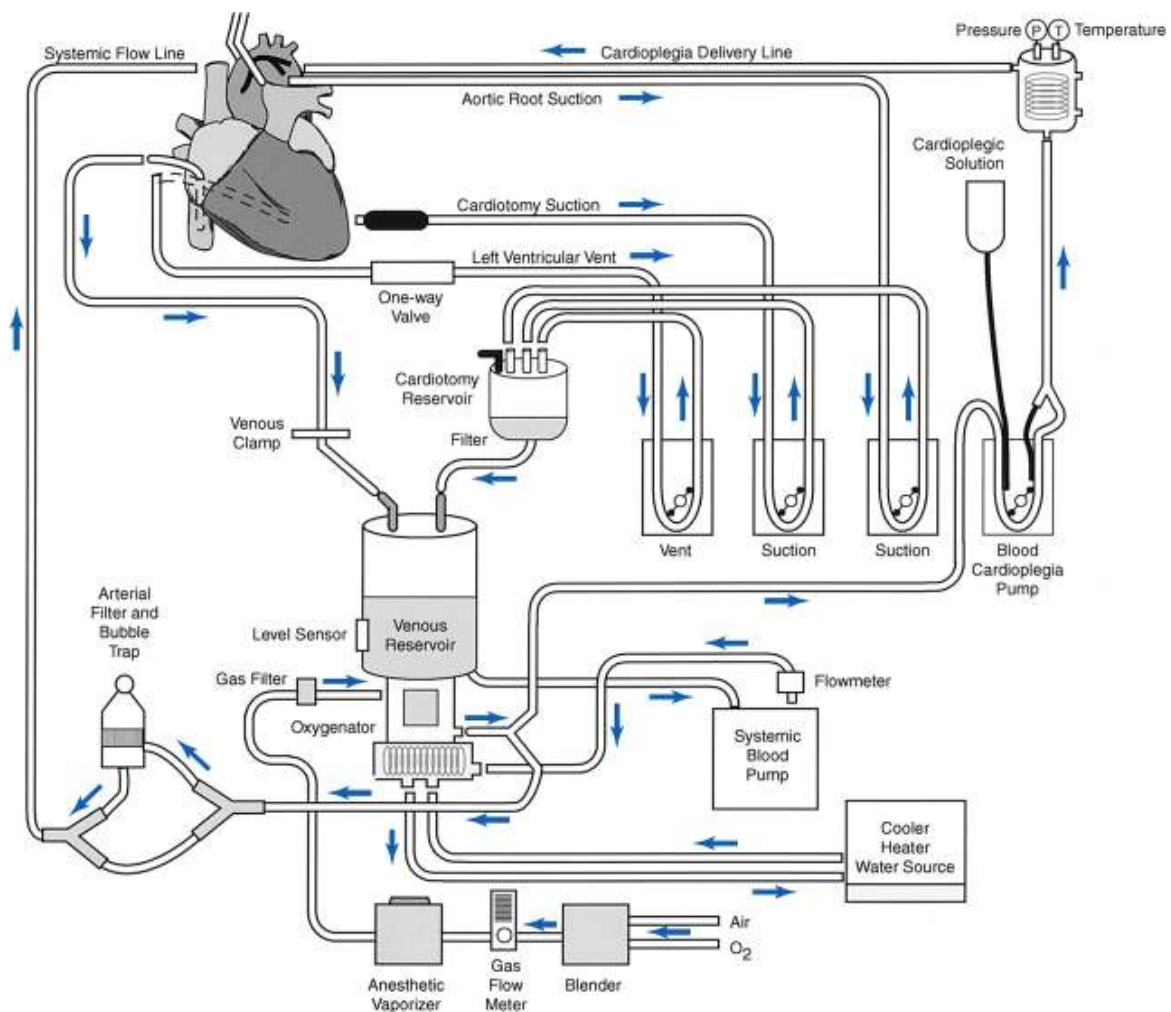


Slika 1. - Prikaz osnovnog sustava za izvantjelesni krvotok (25)

Legenda: Reservoir – venski spremnik za krv; Pump – crpka, sisaljka; Membrane oxygenator/heat exchanger – membranski oksigenator/izmjenjivač topline; Filter – arterijski filter; Venous cannula – venska kanila; arterial cannula – arterijska kanila

Sustav se sastoji od plastičnih cijevi, crpki, srčanih kanila, spremnika krvi, oksigenatora/izmjenjivača topline, arterijskog filtra i monitora (Slika 1.). Tijekom

izvantjelesnog krvotoka krv se drenira pomoću gravitacijske sile u venski spremnik stroja za izvantjelesni krvotok putem kanila postavljenih u gornju i donju šuplju venu ili u desnu pretkljetku srca. Iz spremnika se krv putem crpke prebacuje kroz membranski oksigenator/izmjenjivač topline, gdje prima kisik i oslobađa ugljični dioksid u arterijsku kanilu postavljenu u početni dio uzlazne aorte. Osnova sustava je da omogućava potpunu ili djelomičnu respiracijsku i cirkulacijsku potporu.



Slika 2. - Prikaz sustava izvantjelesnog krvotoka za rutinsku uporabu (25)

Legenda: Systemic flow line – linija sustavnog protoka; Cardioplegia delivery line – linija za dostavu kardioplegijske otopine; Pressure/Temperature – monitor tlaka i temperature; Aortic root suction – linija za aspiraciju krvi iz aornog korijena; Cardiomy suction – linija za aspiraciju krvi iz kirurškog polja; Cardioplegic solution – kardioplegijska otopina; Left ventricular vent – linija za ozračivanje lijeve srčane klijetke; One-way valve – jednosmjerni ventil; Cardiomy reservoir – spremnik krvi aspirane iz kirurškog polja; Venous clamp – venska stezaljka; Filter – filter; Vent – crpka za odzračivanje lijeve srčane klijetke; Suction – crpke za aspiraciju krvi; Blood cardioplegia pump – crpka za krvnu kardioplegijsku otopinu; Arterial filter and bubble trap – arterijski filter i hvatač mjehurića; Level sensor – indikator razine tekućine; Venous reservoir – spremnik venske krvi; Flowmeter – mjerac protoka; Gas filter – filter plinova; Systemic blood pump – Crpka sustavne krvi; Cooler heater water source – vodeni izmjenjivač topline; Oxygenator – oksigenator; Anesthetic vaporizer – raspršivač hlapljivog anestetika; Gas flow meter – mjerac protoka plina; Blender – nosač zaštitnik; Air – reducirajući ventil za zrak; O₂ – reducirajući ventil za kisik.

Slika 2. prikazuje sustav izvantjelesnog krvotoka koji se rabi prigodom rutinskih srčanih operacija. Uz prije navedene osnovne dijelove – aortne i venskekanile, spremnika venske krvi, membranskog oksigenatora i crpke, vidljivo je da sustav sadržava i dio za aspiraciju krvi iz operacijskog polja koja se skuplja u kardiomijski spremnik koji sadržava mikrofilter za

filtraciju nepoželjnih čestica prije ulaska krvi u venski spremnik. Također je vidljiv i sustav za davanje kardioplegijske otopine koja služi za zaustavljanje i zaštitu miokarda i sustav za izvlačenje zraka iz srčanih šupljina. Uz venski spremnik nalaze se membranski oksigenator i toplinski izmjenjivač koji služi za grijanje ili hlađenje krvi, ovisno o potrebnoj tjelesnoj temperaturi. Prije aortne kanile koja vodi oksigeniranu krv u aortu nalazi se aortni filtar koji ima važnu funkciju filtriranja mjehurića zraka i nepoželjnih mikročestica prije ulaska u cirkulaciju. U izvantjelesni krvotok često može biti uključen i sustav za hemokoncentriranje, koji po načelu dijalize izvlači preko polupropusnih membrane višak tekućine i male molekule iz cirkulacije (25). Valja naglasiti da su glavne razlike između izvantjelesnog krvotoka u odraslih i djece u anatomskim, metaboličkim i fiziološkim osobitostima tih dviju populacija (26-28).

1.2. Fiziološki utjecaj izvantjelesnog krvotoka na organizam

Izvantjelesni krvotok ima čitav niz fizioloških utjecaja na organizam. Razlog je u kontinuiranoj cirkulaciji krvi čiji je fiziološki smjer promijenjen i koja je naizmjenično u dodiru s operacijskom ranom, sustavom izvantjelesnog krvotoka, unutaržilnim prostorom te cirkulacijom kroz organe i tkiva (1).

Također, dolazi do promjene refleksa i kemoreceptorske kontrole cirkulacije, zatim do promjene u sustavu zgrušavanja, aktivacije krvnih stanica – posebice neutrofilnih leukocita, oslobađanja cirkulirajućih signalnih međustaničnih proteina, stvaranja vazoaktivnih i citotoksičnih spojeva te stvaranja različitih mikroembolusa (maleni krvni ugrušci ili bilo koja druga masa prenesena krvnom strujom iz udaljenije krvne žile do mjesta gdje začepe arteriju ili venu).

Tlak u venskom sustavu cirkulacije biva povišen, koloidno osmotski tlak plazme smanjen, a cirkulacijski protok je nepulsatilan, a temperatura je tijekom operacijskog zahvata smanjena i uobičajeno se održava između 28-34°C. Temperatura tijekom operacijskog zahvata može biti i niža, čak do 18°C ako postoji potreba za cirkulacijskim arestom, a može se raditi i u normatermiji na 37°C. Danas se uglavnom operacijski zahvati izvode u blagoj do umjerenoj hipotermiji, ovisno o uobičajenoj praksi ustanove. Temperaturne razlike između tkiva i organa tijekom zagrijavanja ili hlađenja mogu izazvati temperaturno-perfuzijski metež (engl. *mismatch*) koji može rezultirati nedostatnom regionalnom tkivnom perfuzijom (pod izrazom perfuzija misli se na normalan protok – prostrujavanje krvi kroz određeni organ, međutim taj se izraz rabi i za postupke umjetnog prostrujavanja organa krvlju ili nekom drugom tekućinom) i acidozom tijekom nedostatne opskrbe tkiva i organa kisikom. Posljedično tome,

tkiva i organi izloženi su hipoperfuziji koja je neovisna o fiziološkim mehanizmima regulacije, a dodatno i zbog mikroembolusa, povišene količine međustanične tekućine i perfuzijom s različitom količinom novonastalih citotoksičnih spojeva.

Mikroembolusi su čestice manje od 500 μm u promjeru koje ulaze u cirkulaciju tijekom izvantjelesnog krvotoka iz različitih izvora. Izvori mikroembolusa su: plinovi u cirkulaciji pri izvantjelesnom krvotoku (kisik, zrak – posebice dušik i ugljični dioksid iz zraka), strani materijal(i) iz kirurškog polja, krvno generirani mikroembolusi i masni mikroembolusi. Produljeno trajanje izvantjelesnog krvotoka rezultira jakom aktivacijom i oštećenjem krvnih elemenata uz povećano nastajanje mikroembolusa.

Smanjeni koloidno osmotski tlak plazme, povišen venski tlak i poremećaj u odnosu spojeva endotelnih stanica (vrst jednoslojnoga pločastog epitela koji iznutra oblaže cjelokupni krvožilni sustav) rezultira povećanom propusnošću tekućine u međustanični prostor. Povećanje kapilarnog propuštanja tekućine i povećanje međustaničnog prostora proporcionalno je trajanju izvantjelesnog krvotoka. Prigodom izuzetno dugih izvantjelesnih krvotoka međustanični prostor može se povećati za 18-33%. Pri tome u početku ne dolazi do povećanja unutarstanične tekućine, unutarstanični prostor ostaje nepromijenjen. Sve to može uzrokovati povratna i nepovratna stanična i tkivna oštećenja (1,2,5).

Isto tako je izvantjelesni krvotok činitelj sistemskog upalnog odgovora s mogućim posljedičnim oštećenjem organa, tkiva i stanica. Mehanizam sistemskog upalnog odgovora organizma je na izvantjelesni krvotok složen, a uključuje aktivaciju i međudjelovanje mnogih sustava i staničnih elemenata, uključujući sustav komplementa (sustav od tridesetak membranskih i serumskih proteinskih komponenti, a glavni je humoralni efektorski sustav

aktiviran pri međudjelovanju protutjela i antigena), neutrofile, citokine, puteve arahidonske kiseline te sustav zgrušavanja. Sistemski upalni odgovor povećava kapilarnu propusnost i posljedično međustanično nakupljanje tekućine. Taj je upalni odgovor jači u djece nego u odraslih, a može rezultirati bubrežnim ili plućnim oštećenjem u poslijeoperacijskom razdoblju (5).Sistemski upalni odgovor je potaknut kontaktom između neendotelne površine sustava cijevi i membrana izvantjelesnog krvotoka i heparinizirane krvi bolesnika. Dodir krvi i neendotelnih površina, samog kirurškog polja i kruga izvantjelesnog krvotoka aktivira plazma zimogene i stanične krvne elemente koji stvaraju obrambenu reakciju organizma na sve štetne tvari uključujući: infekcijske tvari, toksine, strane antigene, alergene i ozljede. Sve to čini „okidač“ (engl. *trigger*) za upalni odgovor (27).

Glavni elementi krvi koji su uključeni u akutni obrambenu reakciju su: proteini plazme koji čine sustav komplementa, neutrofil, monociti, endotelne stanice i trombociti. Limfociti su također aktivirani utjecajem izvantjelesnog krvotoka, ali oni imaju važniju ulogu u odgovoru na strane proteine i nemaju tako važnu ulogu u akutnom odgovoru na izvantjelesni krvotok. Kada su aktivirani prethodno navedeni krvni elementi djelovanjem izvantjelesnog krvotoka oni uzrokuju oslobađanje vazoaktivnih i citotoksičnih spojeva, potiču stvaranje proupalnih i protuupalnih citokina, ekspresiju staničnih receptora koji ulaze u međudjelovanje sa staničnim signalnim molekulama i ostalim stanicama. U konačnici aktivirani krvni elementi su medijatori i regulatori imunološke reakcije. Navedena imunološka reakcija regulirana je međusobnim djelovanjem proupalnih i protuupalnih činitelja.

Sustav komplementa aktivira se tri puta tijekom izvantjelesnog krvotoka i srčanog operacijskog zahvata: prvo, za vrijeme kontakta krvi i neendotelnih površina te s eksudatom iz rane koji sadržava tkivni faktor; drugo, nakon davanja protamina bolesniku za reverziju

učinka heparina i stvaranja heparinsko-protaminskog kompleksa itreće, nakon reperfuzije ishemičnog zaustavljenog srca. Izvantjelesni krvotok i miokardijalna reperfuzija aktiviraju komplement klasičnim i alternativnim putovima, heparinsko-protaminski kompleks aktivira komplement klasičnim putovima, a ostali agonisti, uključujući endotoksin, apoptotične stanice (apoptoza – morfološki oblik stanične smrti, obilježen skvrčavanjem stanice, kondenzacijom kromatina, stvaranjem citoplazmatskih mjehurića i fragmentacijom stanice u djeliće vezane uz membranu, koji se eliminiraju fagocitozom – drugim riječima – programirana stanična smrt) i C – reaktivni protein aktiviraju komplement klasičnim putovima.

Isto tako neutrofili bivaju aktivirani za vrijeme izvantjelesnog krvotoka pomoću kemokina, proteina komplementa i adhezijskih molekula koje imaju sposobnost „lokalizacije“ ka mjestima ozljede ili upale. Regionalna vazodilatacija reducira protok krvi te dolazi do marginalizacije protoka neutrofila i njihovog približavanja endotelnim stanicama. Tada dolazi do aktivacije neutrofila i interakcije s endotelnim stanicama što rezultira njihovom migracijom u međustanični prostor. U tom su prostoru uključeni brojni medijatori, receptori, adhezijske molekule i kemokini. Organi i tkiva tijekom izvantjelesnog krvotoka izloženi su razdoblju nedovoljnog protoka krvi, a posebno tijekom reperfuzije što dovodi do ekspresije prethodno navedenih medijatora, kemokina i adhezijskih molekula i ima za posljedicu kemotaksiju (kemotaksija – kretanje slobodnih stanica u smjeru nekoga kemijskog podražaja) neutrofila. Neutrofili sadržavaju čitav niz proteolitičkih i citotoksičnih spojeva. Azurofilna zrnca (azurofilna zrnca – lizosomi u citoplazmi neutrofilnih leukocita) sadržavaju lizozime, mijeloperoksidaze, kationske proteine, elastaze, kolagenaze, proteinaze, kisele hidrolaze, defenzine i fosfolipaze. Specifična zrnca sadržavaju beta-2 integrine, laktoferin, lizozim, tip IV kolagenaze, histaminaze, heparanaze, aktivatore komplementa, alkalne fosfataze i membranski vezane NADPH oksidaze. Aktivirani neutrofili isto tako proizvode citotoksične

reaktivne kisikove i dušikove međuspojeve uključujući superoksidni anion, vodikov peroksid, hidroksi-radikale, kisikove radikale, N-kloramine, hipoklornu kiselinu i peroksinitrite. Uz navedeno, proizvode i metabolite arahidonske kiseline, prostaglandine, leukotriene i trombocitni aktivacijski faktor. Tijekom izvantjelesnog krvotoka te se vazoaktivne i citotoksične tvari stvaraju i oslobađaju u međustanični prostor i u cirkulaciju što dovodi do sindroma sistemskog upalnog odgovora.

Monociti i makrofagi odgovaraju na kemijske signalne molekule, mobilni su, fagocitiraju mikroorganizme i stanične dijelove, proizvode i luče kemijske medijatore, sudjeluju u imunosnom odgovoru i tvorbi citokina. Aktiviraju se tijekom izvantjelesnog krvotoka i imaju važnu ulogu u tvorbi trombina. Proizvode se i luče uz proupalne citokine i reaktivne kisikove i dušikove radikale i prostaglandine. Proizvodi monocita su i faktori rasta, matriks proteini, interferoni i različiti enzimi kao što su, primjerice, elastaze, kolagenaze, kisele hidrolaze, mijeloperoksidaze i lipooksigenaze. Mehanizam kojim se početno aktiviraju monociti tijekom izvantjelesnog krvotoka nije poznat, no mogući aktivatori su proteini sustava komplementa, trombin, trombocitni faktor 4 i bradikinin (bradikinin – jedan od kinina, tvar koja ima vazodilatacijski učinak, povećava propusnost kapilara) koji su potentni agonisti nastali i aktivirani zbog dodira krvi s neendotelnim površinama sustava za izvantjelesni krvotok. Monocitni citokini imaju važnu ulogu u regulaciji i modulaciji imunosne reakcije te u međusobnom utjecaju na neutrofile putem signalnih spojeva (27-30).

Endotelne su stanice jedina tjelesna površina koja je u dodiru s cirkulirajućom krvi i koje održavaju protočnost krvi i integritet žilnog sustava. Te i takve stanice održavaju dinamičku ravnotežu između prozgrušavajućih i protivzgrušavajućih tvari održavajući krv u tekućem stanju. Endotelne stanice isto su tako u međusobnom djelovanju s mnogim krvnim stanicama.

Trombin ima važnu ulogu kao enzim koji se neprekidno stvara zbog davanja visokih doza heparina, a potom zbog izvantjelesnog krvotoka te, zajednički s tkivnim faktorom iz rane i mnogim drugim citokinima, aktivira upalnu reakciju koja može oštetiti tkiva i uzrokovati staničnu smrt putem nekroze i već spomenute apoptoze. To je enzim s vrlo snažnim djelovanjem, a njegova količina raste s duljinom trajanja izvantjelesnog krvotoka.

Trombociti se aktiviraju trombinom, dodiranjem s neendotelnom površinom, heparinom, trombocitnim aktivirajućim faktorom proizvedenim od različitih stanica tijekom izvantjelesnog krvotoka, s dijelovima komplementa, plazminom, hipotermijom, interleukinima, katepsinima (endopeptidaze u lizosomima stanice, najčešće s optimumom aktivnosti pri niskom pH), serotoninom, adrenalinom i eikozanoidima (skupina biološki aktivnih tvari koje u svojoj strukturi imaju polinezasićenu masnu kiselinu od 20 atoma ugljika – npr. prostaglandini, leukotrijeni, tromboksani, prostaciklin, lipoksini).

Cirkulirajući trombin i trombociti, povezani preko specifičnih receptora, površinski kontaktiraju s adsorbiranim fibrinogenom u sustavu izvantjelesnog krvotoka te su oni čini se najraniji i najači agonisti. Manji postotak aktiviranih trombocita stvara i oslobađa različite tvari iz granula kao što su: tromboksan A₂, trombocitni faktor 4, beta-tromboglobulin, P-selektin i serotonin. Trombocitni lizosomi oslobađaju neutralne proteaze i kisele hidrolaze. Naglasimo, sve te tvari mogu biti činitelji oštećenja stanica i tkiva te sistemskog imunskog odgovora kao posljedica izvantjelesnog krvotoka (1,2,5,26,27,31).

1.2.1. **Bubrežno oštećenje**

Jedno od važnih negativnih fizioloških učinaka izvantjelesnog krvotoka je moguće bubrežno oštećenje. Subkliničko bubrežno oštećenje, posebice bubrežnih tubula, može se dokazati tzv. ranim pokazateljima (4,7,13-16). Visoko specifični pokazatelji oštećenja bubrežnih tubula, koji se mogu odrediti samo u laboratorijima koji imaju potrebnu opremu, su proteini niske molekulske mase A1M i NGAL. Urinarni proteini niske molekulske mase preporučljivi su kao korisni pokazatelji za dokazivanje subkliničkih promjena u proksimalnim tubulima bubrega. Kako je lučenje i porast vrijednosti tih i takvih pokazatelja uočljivo znatno prije porasta vrijednosti serumskog kreatinina i ureje, dakle prije globalne proteinurije glukozurije ili fosfaturije, laboratorijski dijagnostički program danas sve češće uključuje tubularne pokazatelje kao rane pokazatelje bubrežnog oštećenja (13,21). To svakako omogućava kliničarima rani odabir i olakšano praćenje bolesnika.

1.2.1.1. **NGAL**

NGAL se još u literaturi naziva humani neutrofilni lipokalin, 24p3, LCN2, lipokalin-2 ili siderokalin. Nisko je molekulski protein mase 25 kDa koji se sastoji od 178 aminokiselina (32). Član je obitelji lipokalinskih proteina. Kovalentnim vezama može biti vezan za želatinazu iz ljudskih neutrofilnih leukocita. Ima ulogu regulatora epitelne morfogeneze u kulturama stanica bubrežnih tubula i služi kao transportni protein za željezo tijekom nefrogeneze. Ta je uloga važna za stanični rast i razvoj, a posebno je važna za regeneraciju bubrežnih stanica nakon ishemijske ozljede i ta je uloga NGAL-a predmet daljnjih istraživanja. Prisutan je u mnogim tkivima, ali u vrlo malim koncentracijama,

primjerice: bubrezi, dušnik, pluća, želudac i debelo crijevo. U različitim bolestima količina mu je povišena u serumu bolesnika. Pojavljivanje NGAL-a inducirano je u stanicama oštećenog epitela. Tako iz oštećenih stanica proksimalnih tubula bubrega dolazi do znatno povišenog pojavljivanja i lučenja povećane količine ovog proteina u urin bolesnika (22,23). Određivanje količine NGAL u urinu neinvazivna je dijagnostička metoda za utvrđivanje bubrežnih bolesti, primarno je rani pokazatelj bubrežnog oštećenja i to prvestveno oštećenja proksimalnih tubula bubrega (22).

1.2.1.2.A1M

A1M je nisko molekularni glikoprotein mase 26 kDa. Izoliran je 1975. godine. Proteinsku strukturu čine 183 aminokiseline. Član je obitelji lipokalinskih proteina. (24). A1M sudjeluje u imunoregulaciji, imunosupresivni je protein s još nedovoljno istraženom biološkom funkcijom. Nalazi se u mnogim tkivima, organima i tjelesnim tekućinama. Medijator je bakterijske adhezije na polimerne površine i ima ulogu u bubrežnoj litogenezi. Nije protein akutne faze i njegova je količina stabilna u različitim kliničkim zbivanjima tako se ta okolnost može uporabiti kao mjera sadržaja i osjetljiv biljeg. U ljudskoj plazmi 50% A1M čini kompleks visoke molekulske mase s imunoglobulinom A, oko 7% vezano je za albumine, a 1% je disulfidnim vezama povezano s protrombinom. U različitim patološkim stanjima može biti povezan s čimbenicima zgrušavanja i C – proteinom.

Kao varijanta kompleksa niske molekulske mase stvara se u jetri, a nakon sekrecije ulazi u krv i nalazi se u svojem slobodnom obliku. Slobodni, monomerni A1M prolazi kroz glomerul bubrega u primarni urin iz kojeg se 99% reapsorbira u stanice proksimalnog tubula gdje se katabolizira (17). Medijator je reapsorpcije endocitni receptor megalin. Urin zdravih osoba

sadržava vrlo malu količinu A1M, ali u stanjima oštećenja funkcije proksimalnih bubrežnih tubula reapsorpcija se smanjuje i dolazi do povećane količine u urinu. Određivanje količine A1M u urinu je neinvazivna dijagnostička metoda za određivanje bubrežnih bolesti, primarno je rani pokazatelj bubrežnog oštećenja, prvestveno oštećenja proksimalnih tubula (18-20).

1.2.1.3. Fiziološki mehanizmi nastanka bubrežnog oštećenja tijekom srčanih operacija uz izvantjelesni krvotok

Tijekom srčanih operacija opći su rizični činitelji za nastanak bubrežnog oštećenja: starija životna dob, šećerna bolest, prethodne srčane operacije i složene operacije s dugim izvantjelesnim krvotokom. Određeni stupanj bubrežnog oštećenja prisutan je u gotovo svih bolesnika izloženih izvantjelesnom krvotoku, kao i poslijeoperacijska proteinurija, ali s različitim jačinom i s različitim kliničkim značenjem (1).

Tijekom trajanja izvantjelesnog krvotoka zbivaju se brojne promjene u bubrežnoj fiziologiji i njegovoj ulozi. Dolazi do značajnog smanjenja bubrežnog krvnog protoka i glomerularne filtracije (25-75%) i povišenja bubrežnog žilnog otpora (26). Dodatne negativne učinke na bubrežnu funkciju čine: nepulsatilni krvni protok, povišena količina cirkulirajućih kateholamina, kao odgovor na kiruršku traumu, povišena količina upalnih medijatora, makro i mikroembolijski inzulti organskim i anorganskim debrisom te slobodni hemoglobin iz traumatiziranih eritrocita. U cijelosti, stres uzrokovan kirurškom traumom rezultira sa smanjenjem bubrežnog protoka krvi i glomerularne filtracije, a isto tako se povisuje lučenje vazopresina zbog posljedične hipovolemije i hiperosmolarnosti. Navedene učinke kirurškoga stresa pojačava izvantjelesni krvotok. Bubrežni se krvni protok raspodjeljuje unutar bubrega

tako da se smanjuje kortikalni protok. Tijekom izvantjelesnog krvotoka lučenje vazopresina povećava se i do 20 puta i ostaje povećano još tijekom 2-3 dana. Također dolazi do aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sustava što rezultira hipertenzijom i zadržavanjem tekućine. Povišenje lučenja kateholamina –adrenalina i noradrenalina ima za posljedicu vazokonstrikciju sa svim negativnim učincima na organe i tkiva. Na količinu cirkulirajućeg vazokonstriktora noradrenalina utječe i hipotermija tijekom izvantjelesnog krvotoka koja smanjuje sposobnost receptora za vezivanje noradrenalina. Hipotermija isto tako smanjuje aktivnost enzima monoaminooksidaze i katehol-*o*-metiltransferaze (30).

Iako ne u potpunosti, veći dio perioperacijskog stresa svakako može umanjiti dostatna anestezija i analgezija.

Perioperacijsko razdoblje nižeg srčanog minutnog volumena i/ili hipotenzije združen s mikroembolijskim, staničnim i citotoksičnim oštećenjima tijekom izvantjelesnog krvotoka dodatni su činitelj mogućeg poslijeoperacijskog bubrežnog oštećenja. Niski minutni volumen srca, koji može biti prisutan u perioperacijskom razdoblju, smanjuje krvni perfuzijski tlak u bubregu i uzrokuje pojačano stvaranje angiotenzina II, a koji ima za posljedicu dodatno smanjenje bubrežnog krvnog protoka. Posljedično tome osobito je važno perioperacijsko optimiziranje srčanog minutnog volumena. Ako je potrebno, rabe se inotropni lijekovi (lijekovi koji djeluju na snagu srčane mišićne kontrakcije) uz optimirani unos dovoljne količine stanovitih kristaloidnih i koloidnih infuzijskih otopina. Postizanjem zadovoljavajućeg srčanog minutnog volumena i hemodinamske stabilnosti, unatoč svim štetnim utjecajima, normalan, zdrav bubreg ima dovoljnu funkcijsku rezervu da održi normalnu fiziološku funkciju za vrijeme i nakon operacijskog zahvata (1,2,26,27,31,33).

U slučaju novonastalog bubrežnog oštećenja i/ili zatajenja dolazi do bitnog povećanja ukupnog poslijeoperacijskog pobola i pomora (34).

1.2.1.4 Učinak hemodilucije na bubrežnu funkciju

Određeni stupanj hemodilucije u bolesnika tijekom izvantjelesnog krvotoka neminovan je zbog količine „priming“ otopine kojom je ispunjen sustav izvantjelesnog krvotoka. Navedena otopina razrjeđuje cirkulirajući volumen krvi prigodom pripajanja cirkulacije bolesnika sa sustavom. Stupanj hemodilucije različit je u bolesnika zbog osobitosti samog bolesnika i njegovog cirkulirajućeg volumena krvi. Stupanj hemodilucije ovisi o više činitelja kao: prijeoperacijski hematokrit i ukupna količina cirkulirajuće krvi, tjelesna masa, dob i spol bolesnika. Neki bolesnici imat će stoga blažu hemodiluciju, dok će manji broj imati izraženu hemodiluciju cirkulirajućeg volumena krvi. Tijekom izvantjelesnog krvotoka moguće je upravljati sa stupnjem hemodilucije. Može se povećati dodavanjem stanovitih kristaloidnih ili koloidnih otopina. Stupanj hemodilucije može se smanjiti hemokoncentracijom putem filtra u slučaju ako je dovoljan ukupni volumen u sustavu izvantjelesnog krvotoka. U slučajevima kada nije dovoljan ukupni volumen u sustavu izvantjelesnog krvotoka stupanj hemodilucije smanjuje se dodavanjem koncentrata eritrocita. Na taj se način povećava hematokrit u cirkulaciji, ali se ipak razrjeđuje koncentracija plazmatskog dijela krvi.

Hemodilucija, ovisno o svojoj mjeri, može imati i pozitivan i negativan učinak na bubrežnu funkciju (35). Negativan učinak na bubrežnu funkciju ima prevelika hemodilucija.

Mjeru, tj. optimalnu hemodiluciju teško je odrediti budući da je skup utjecaja višečimbenički. Danas, prema mnogim kliničkim studijama, još uvijek nema suglasja i valjano utvrđene vrijednosti hematokrita koja bi se smatrala sigurnom, tj. pri kojoj ne bi dolazilo do oštećenja. Smatra se da je perioperacijski hematokrit otprilike manji od 24% povezan s povećanim rizikom od nastanka poslijeoperacijskog bubrežnog oštećenja (36). To je svakako orijentacijska brojka koja ovisi o čitavom nizu čimbenika i sigurno će u budućim istraživanjima biti još puno rasprave o toj temi.

Slično je i s razinom hematokrita koja se smatra „okidačem“ za transfuzijsko liječenje. Isto tako danas nije točno definirana i teško ju je definirati zbog višečimbeničkih uticaja.

Za održanje fiziološke funkcije bubrezima je potreban veliki krvni protok, a također imaju i veliku potrošnju kisika. Bubrezi primaju otprilike 20% volumena od izbačenog srčanog volumena (engl. *cardiac output*) i imaju vrlo visok krvni protok po gramu mase samog organa. Otprilike 75% bubrežnog krvnog protoka protiče kroz bubrežnu koru, 20% kroz vanjsku medulu, a samo 5-10% kroz unutarnju medulu. Bubrezi troše oko 8% sveukupne potrošnje kisika organizma (36). Bubrežna medula ima sporiji krvni kapilarni protok i ona je u čovjeka i ostalih sisavaca hipoksično okruženje što proizlazi iz njene fiziološke funkcije koncentracije urina i čuvanja vode. U vanjskoj meduli smještene reapsorpcijske stanice proksimalnih tubula imaju visoku metaboličku aktivnost i visok zahtjev za kisikom. One su vrlo osjetljive na smanjenu dostavu kisika i vrlo brzo dolazi do oštećenja (37).

To je oštećenje praćenoupravo u ovoj studiji ranim pokazateljima bubrežnog tubularnog oštećenja.

Hipotermija, koja se može rabiti tijekom izvantjelesnog krvotoka, smanjuje stanični metabolizam. Smanjenje metabolizma ima zaštitnu funkciju na bubreg posebno na područje medule tijekom razdoblja hipoksije. Hipotermija isto tako ima i štetno djelovanje, stoga što uzrokuje vazokonstrikciju, smanjuje oslobađanje kisika s hemoglobina i povećava viskoznost krvi. Svi ti učinci smanjuju dostavu kisika.

Svi ti neželjeni učinci nemaju veći perioperacijski značaj pošto se kompenziraju dovoljnom dubinom anestezije zbog čega nastaje smanjena potrošnja kisika kao i učincima hemodilucije, prvenstveno na smanjenje viskoznosti krvi (36). Dakako, postoje i neka istraživanja koja osporavaju zaštitni učinak hipotermije na bubrežnu funkciju (38).

1.2.1.4.1 Negativni učinci hemodilucije na bubrežnu funkciju

Hipo-onkotska hemodilucija smanjuje tzv. koloidno-osmotski tlak krvi (39-41) što može rezultirati poremećajem propusnosti kapilara i izlaskom tekućine iz cirkulacije u međustanični prostor. Rezultat toga je tkivni edem. Tkivni se edem može pojaviti u miokardu, plućima, bubregu, mišićnokoštanom i probavnom sustavu. Pri tome može doći do intravaskularne hipovolemije. Poremećaj propusnosti kapilara tako rezultira smanjenjem dostave kisika tkivima i organima.

Smanjenu dostavu kisika može isto tako uzrokovati hemodilucijska koagulopatija. Smanjenjem broja eritrocita smanjen je kapacitet prijenosa kisika. Ti negativni učinci na dostavu i potrošnju kisika mogu se djelomično ili potpuno ublažiti sistemskom hipotermijom

tijekom izvantjelesnog krvotoka koja smanje zahtjev tkiva i organa za kisikom (30). Važnu ulogu ima i dubina anestezije koja isto tako smanjuje zahtjev tkiva i organa za kisikom.

Hemodilucija može poremetiti hormonsku regulaciju bubrežnog krvnog protoka na koju utiču endokrini (sustavnog djelovanja) i parakrini (lokalnog djelovanja) vazoaktivni hormoni. To su kortizol, adrenalin, noradrenalin, aldosteron, renin i angiotenzin. Hemodilucija tijekom izvantjelesnog krvotoka može poremetiti razine sustavnih hormona u plazmi, ali to je teško točno odrediti budući da dodatan utjecaj čini hipotermija, reakcija organizma na kirurški stres i anestetici. Učinak hemodilucije na razine lokalno djelujućih hormona je isto tako problematično odrediti jer bi ih trebalo određivati lokalno u tkivu na mjestu djelovanja. Hemodilucija može uticati i na hormonsku bioraspoloživost i to sniženjem količine hormon-vezujućih proteina u plazmi (36).

Prevelika hemodilucija može negativno uticati na sustav zgrušavanja krvi i povećati potrebu za transfuzijskim liječenjem. Transfuzija koncentrata eritrocita ima negativan učinak na dostavu kisika tkivima jer transfudirani eritrociti brzo gube svoj sadržaj 2,3-difosfoglicerata (2,3-DPG) što povećava njihovu sposobnost vezanja kisika. Takvi eritrociti teže otpuštaju kisik u tkivu. Bez obzira na povećanje hematokrita takvo stanje može rezultirati nedostatnom dostavom i otpuštanjem kisika. To može potrajati nekoliko sati do nekoliko dana nakon transfuzije koncentrata eritrocita. Isto tako povećani hematokrit, nakon transfuzije koncentrata eritrocita, može dovesti do povećanja viskoznosti krvi i povećanja agregacije eritrocita, što može također dovesti do smanjene dostave kisika. (36).

Prevelika hemodilucija smanjit će krvni protok kroz bubrežnu medulu. To će ionako hipoksično područje vrlo brzo reagirati oštećenjem kao posljedicom nedostatne dostave kisika.

1.2.1.4.2 Pozitivni učinci hemodilucije na bubrežnu funkciju

Kad se napominju pozitivni učinci hemodilucije misli se na umjerenu hemodiluciju. Prevelika hemodilucija u svakom je slučaju štetna i može dovesti do oštećenja bubrega i bubrežne funkcije. Mjeru umjerene hemodilucije za praktične svrhe teško je definirati. Smatra se da je ta razina približno hematokrit od 24% iako se u brojnoj literaturi nalaze mnoga oprečna mišljenja (36).

Hemodilucija pogoduje smanjenju rizika taloženja hemoglobina u bubrežnim tubulima iz raspadnutih eritrocita zbog djelovanja izvantjelesnog krvotoka. Hemoglobin je toksičan za bubrežne tubule, a taloženje može blokirati protok krvi i urina unutar tubula. Umjerenom hemodilucijom razrjeđuje se hemoglobin u plazmi, poboljšava se krvni protok unutar bubrežne kore, poboljšava se ukupni krvni protok unutar medule, povišuje se klirens kreatinina, elektrolita i vode te se povećava glomerularna filtracija i volumen proizvedenog urina.

Krvne komponente plazme stupaju u dodir s endotelnim slojem krvnih žila i tvore viskozni sloj što rezultira povišenim žilnim otporom, osobito u kapilarama. Umjerena hemodilucija smanjuje viskoznost tog sloja i time dolazi do smanjenja otpora protoku krvi (40).

Hemodilucija poboljšava reološka svojstva krvi smanjenjem viskoznosti i smanjenjem agregacije eritrocita. To dovodi do povećanja krvnog protoka i srčanog minutnog volumena, a smanjuje se i periferni žilni otpor(42,43). Povećanjem krvnog protoka i srčanog minutnog volumena, a smanjenjem perifernog žilnog otpora, općenito se poboljšava krvna perfuzija tkiva i organa. Prevelika hemodilucija neće dovesti do poboljšane perfuzije tkiva i organa nakon što će biti nedostatna dostava kisika zbog smanjenog broja eritrocita, a to dovodi do smanjenja transportnog kapaciteta za kisik.

Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda tkiva i organa česta je tijekom izvantjelesnog krvotoka. Tijekom navedene ozljede unutar bubrega eritrociti čine gust talog s leukocitima i trombocitima, a to može dovesti do smanjenja krvnog protoka i začepljenja mikrožilja s posljedičnom staničnom nekrozom. Za pretpostaviti je da bi s većim hematokritom ova pojava bila jača, a hemodilucija bi pridonjela njenom smanjenju. Za sada su ove pojave istraživane uglavnom na životinjskim modelima (44-46).

Studija u ovom radu usmjerena je upravo na istraživanje pozitivnih učinaka hemodilucije koji bi imali određenu zaštitnu funkciju na bubrežnu fiziologiju.

2. HIPOTEZA, SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteza

Umjerena hemodilucija koja nastaje razrjeđenjem krvi tzv. „priming“ otopinom izvantjelesnog krvotoka smanjuje bubrežno oštećenje.

2.2. Svrha istraživanja

Svrha je istraživanja prikupiti podatke temeljem kojih će se moći utvrditi osobitosti subkliničkog i uglavnom neprepoznatljivog kliničkog problema oštećenja bubrega i to u populaciji podvrgnutoj srčanim operacijama, a uz uporabu sustava za izvantjelesni krvotok. Isto tako od podataka dobivenih istraživanjem očekuju se nove spoznaje koje će tvoriti novi temelj za daljnja istraživanja i da već u ovoj fazi istraživanja pridonese što je moguće boljem razumijevanju problema često prisutnih u svakodnevnom rutinskom radu.

2.3. Ciljevi istraživanja

Opći je cilj istraživanja ispitati utjecaj i vrijednosnu mjeru umjerene hemodilucije na smanjenje bubrežnog oštećenja.

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. odrediti početne vrijednosti pokazatelja bubrežnog oštećenja u urinu i serumu prije početka izvantjelesnog krvotoka;
2. odrediti vrijednosti pokazatelja bubrežnog oštećenja u urinu i serumu nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o vremenskoj dinamici (5 i 24 sata nakon djelovanja oštećujućeg uticaja za rane pokazatelje – NGAL i A1M, a 24 i 48 sati za uobičajene pokazatelje bubrežnog oštećenja – ureju i kreatinin);
3. usporediti vrijednosti pokazatelja bubrežnog oštećenja u ovisnosti o stupnju hemodilucije, kao i utvrditi uzajamnu međuzavisnost dobivenih brožčanih vrijednosti među pojedinim skupinama ispitanika.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Osobitosti ispitanika

Ispitanike ove znanstvene studije čine 158 bolesnika podvrgnutih planiranomsrčanom operacijskom zahvatu uz uporabu sustava za izvantjelesni krvotok.

Studija je odobrena od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilšta u Zagrebu i Etičkog povjerenstva Kiničkog bolničkog centra Zagreb. Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak za uključanje u studiju. Studija je provedena prospektivno od studenog 2012. do lipnja 2013.

U studiju su uključeni bolesnici s normalnom bubrežnom funkcijom, normalnom srčanom funkcijom (normalna e젝cijska frakcija lijeve klijetke) i bolesnici koji nisu u skorije vrijeme bili izloženi nefrotoksičnim tvarima (nefrotoksični antibiotici, radiološka kontrastna sredstva i slično).

Kriteriji za neuključenje ispitanika u studiju bili su kako slijedi: hitni operacijski zahvat, prijeoperacijsko bubrežno oštećenje bilo kojeg uzroka, perioperacijska hemodinamska nestabilnost, perioperacijska uporaba inotropne farmakološke potpore i šećerna bolest.

Ukupni uzorak činila su 158 ispitanika. Urea i kreatinin u serumu određeni su u svih ispitanika. A1M je određen u urinu 150 ispitanika, a NGAL je određen u urinu 66 ispitanika. Smanjen broj ispitanika u kojih je određen NGAL uzrokovan je zbog nedostupnosti setova za

određivanje, a ograničavajući činitelj bila je visoka cijena setova. Manji broj ispitanika u kojih je određen AIM uvjetovan je nepravilno uzetim uzorcima u 8 ispitanika. Statističkom analizom i prethodnom pilot studijom dobivenih rezultata utvrđeno je da je broj određenih uzoraka dostatan.

Ispitanici su bili prosječne dobi od 63 godine s rasponom dobi od 18 do 83 godine. Tablica 1. prikazuje raspodjelu ispitanika po dobi.

Tablica 1. – Raspodjela ispitanika po dobi

	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
						25.	Medijan	75.
Dob (godine)	158	62,96	13,60	19	83	57,00	66,50	72,00

Legenda: N – broj ispitanika, SD – standardna devijacija, Min – najmanja vrijednost, Max – najveća vrijednost

Tablica 2. prikazuje raspodjelu ispitanika po spolu. Vidljiva je uobičajena muško/ženska raspodjela u kardiokirurških bolesnika. Naime, u toj raspodjeli oko dvije trećine kardiokirurških bolesnika u odrasloj dobi čine muškarci.

Tablica 2. – Raspodjela ispitanika po spolu

	N	%
Muški	104	65,82
Žene	54	34,18

Tablice 3. i 4. prikazuju raspodjelu ispitanika po učinjenoj vrsti operacijskog zahvata. Isto tako vidljiva je uobičajena raspodjela kardiokirurških operacijskih zahvata. Najveći broj operacijskih zahvata čine operacije koronarnog premoštenja, a nešto manje operacijski zahvati srčanih zalistaka. Petina svih operacijskih zahvata su kombinirani zahvati koronarnog premoštenja i operacije zalistaka. Mali je broj, tj. 5 ispitanika s učinjenom Bentall-ovom operacijom (operacija zamjene dijela uzlazne aorte i aortnog zalistka umjetnim implantatom s umjetnim aortnim zalistkom) operirano planirano zbog proširenja uzlazne aorte. Iz studije su isključeni bolesnici u kojih je učinjena navedena hitna operacija zbog rascjepa slojeva aorte (disekcija aorte).

Tablica 3. – Raspodjela ispitanika po učinjenim operacijskim zahvatima

Učinjeni operacijski zahvat	N (158)	%
CABG	70	44,30
Zalistak	58	36,71
CABG + zalistak	20	12,65
Bentall	5	3,16
ASD	6	3,79
Exc. myxoma LA	1	0,63

Legenda: CABG – koronarno premoštenje, zalistak – sve operacije zamjena i rekonstrukcija tj. plastika srčanih zalistaka, ASD – operacija zatvaranja atrijskog septalnog defekta, Bentall – operacija zamjene dijela uzlazne aorte i aortnog zalistka umjetnim implantatom s aortnim zalistkom, exc. myxoma LA – operacija vađenja miksoma lijeve pretkljetke, N – broj ispitanika

Tablica 4. – Detaljna raspodjela ispitanika po učinjenim operacijskim zahvatima

Učinjeni operacijski zahvat	N (158)	%
CABG	70	44,3
AVR	36	22,78
CABG + AVR	14	8,86
MVR	3	1,89
MVP	6	3,79
CABG + MVP	5	3,16
CABG + MVR	1	0,63
AVR + MVR	2	1,26
TVR	2	1,26
TVP	1	0,63
AVR + MVR + TVR	2	1,26
MVR + TVP	2	1,26
MVP + TVP	1	0,63
AVR + TVP	1	0,63
AVR + MVP + TVP	1	0,63
ASD	4	2,53
PVR	1	0,63
Bentall	4	2,53
Bentall + MVP + TVP + ASD	1	0,63
Exc. Myxoma LA	1	0,63

Legenda: CABG – koronarno premoštenje, AVR – zamjena aortnog zalistka, MVR – zamjena mitralnog zalistka, MVP – rekonstrukcija tj. plastika mitralnog zalistka, TVR – zamjena trikuspidnog zalistka, TVP – rekonstrukcija tj. plastika trikuspidnog zalistka, PVR – zamjena zalistka plućne arterije, ASD – operacija zatvaranja atrijskog septalnog defekta, Bentall – operacija zamjene dijela uzlazne aorte i aortnog zalistka umjetnim implantatom s aortnim zalistkom, Exc. Myxoma LA – operacija vađenja miksoma lijeve pretkljetke

3.2. Osobitosti anesteziološkog i kirurškog postupka kao i osobitosti izvantjelesnog krvotoka

Svi ispitanici podvrgnuti su općoj anesteziji. Doze lijekova rabljenih za anesteziju prilagođene su tjelesnoj masi i osobitostima ispitanika (47). Bolesnici su premedicinirani s morfinsulfatom (Ph. Eur.). Za uvod u anesteziju rabio se hipnotik etomidat (Ph. Eur.) i opijatni analgetik fentanilcitrata (Ph. Eur.) uz mišićni relaksans rokuronijev bromid (Ph. Eur.) (48). Po postignutoj sedaciji, analgeziji i mišićnoj relaksaciji ispitanike se endotrahealno intubiralo, strojno ventiliralo respiratorom i motrilo pomoću modula i pretvarača anesteziološkog uređaja „Datex – Ohmeda S/5 Avance“. Postavljala se arterijska kanila (u arteriju radijalis ili arteriju kubitalis) za invazivni monitoring arterijskog krvnog tlaka, kateter u centralnu venu (venu jugularis internu ili venu subklaviju) putem kojeg su se davali lijekovi, Swan Ganz termodilucijski kateter postavljao se u centralnu venu (venu jugularis internu ili venu subklaviju) putem kojeg se invazivno motrio centralni venski tlak, tlak u plućnoj arteriji, plućni okluzivni kapilarni tlak te mjerile hemodinamske vrijednosti. Postavljao se urinarni kateter i sustav cijevi s mjerачem satne diureze pomoću kojeg se sakupljala i mjerila količina urina.

Po postavljanju navedenih katetera započinjao je operacijski zahvat. Anestezija se nastavljala opijatnim analgetikom sufentanilcitratom (Ph. Eur.) u kontinuiranoj infuziji, mišićnim relaksansom rokuronijevim bromidom koji se davao povremeno prema potrebi i općim inhalacijskim anestetikom sevofluranom (48). Dubina opće anestezije mjerila se bispektralnim (BIS) sustavom nadzora. U svih ispitanika BIS-indeks održavan je u rasponu od 40 do 60. Za potrebu postavljanja kanila u aortu i donju i gornju šuplju venu kojima se bolesnik spaja sa sustavom izvantjelesnog krvotoka ispitanike se antikoaguliralo dozom

heparina od 300-400 i.j./kg tjelesne mase (49). Nakon 5 minuta kontrolirala se mjera heparinizacije mjerenjem aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT). Po kontroli ACT-a (vrijednost dostatne heparinizacije je više od 480 s) (50) i postavljanja arterijske kanile u aortu i venskih kanila u donju i gornju šuplju venu ili desnu pretkljetku srca započimalo se s izvantjelesnim krvotokom. Za izvantjelesni krvotok rabio se stroj „Stockert S III Console“ i „Terumo Sarns Perfusion System 9000“ s nepulsatilnom crpkom, setovi venskih spremnika i membranskih oksigenatora „Medtronic Affinity“ i „Euroset Admiral“, arterijski mikrofiltrar „Dideco 38 μm “ te sustav cijevi „Medtronic“ i „Edwards“ – arterijskih kanila promjera 24 Fr i venskih kanila promjera 31-51 Fr. „Priming“ otopinu koja je ispunjavala cijevi, oksigenator i spremnike sustava za izvantjelesni krvotok u ukupnoj količini od 1700 mL činili su: Ringerova otopina u količini od 500 mL, Hartmannova otopina u količini od 500 mL, 6% koloidna otopina hidroksietilnogškroba (HES, Voluven) u količini od 500 ml, otopina 20% manitola u količini od 200 mL i heparin (Ph. Eur.) u dozi od 10.000 i.j.(51,52).

S postignutim potrebnim protokom u odnosu na tjelesnu masu, visinu i izračunatu površinu tijela, a putem pumpe sustava izvantjelesnog krvotoka i zadovoljavajućom oksigenacijom prestajalo se sa strojnom ventilacijom. Prestankom strojne ventilacije inhalacijski anestetik sevofluran davao se putem isparivača smještenog u krug sustava izvantjelesnog krvotoka. Ispitanici su tijekom operacije hlađeni putem izmjenjivača topline u sustavu izvantjelesnog krvotoka prosječno na oko 31°C. Tjelesna temperatura mjerila se putem sonde postavljene u jednjak povezane s modulom monitora anesteziološkog aparata te sonde postavljene u rektum povezane s modulom monitora stroja za izvantjelesni krvotok. Temperatura krvi mjerila se putem termistora na vrhu Swan Ganz katetera koji se nalazio u plućnoj arteriji i bio je modulom povezan s monitorom anesteziološkog aparata. Srednji perfuzijski tlak je održavan

na prosječno 73 mmHg. Niži perfuzijski tlak korigiran je vazopresorom – noradrenalinom, a viši je korigiran vazodilatatorom nitroglicerinom.

Tablica 5. pokazuje vrijednosti trajanja izvantjelesnog krvotoka, vrijeme ishemije miokarda tijekom izvantjelesnog krvotoka te temperaturu i srednji perfuzijski tlak.

Tablica 5. – Osobitosti izvantjelesnog krvotoka

	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
						25.	Medijan	75.
Trajanje EKC (min)	158	103,81	47,59	29,00	299,00	69,75	92,50	134,50
Trajanje ishemije srca tijekom EKC (min)	158	70,15	36,07	0,00	195,00	46,00	62,00	90,00
Temp EKC (°C)	158	31,08	2,53	20,00	37,00	30,00	31,50	32,00
Srednji perfuzijski tlak EKC (mmHg)	158	73,29	7,31	55,00	100,00	70,00	75,00	75,00

Legenda: EKC – izvantjelesni krvotok, N – broj ispitanika, SD – standardna devijacija, Min – najmanja vrijednost, Max – najveća vrijednost

U Tablici 5. je vidljivo da je prosječno trajanje izvantjelesnog krvotoka 103,8 min s rasponom od 29 do 299 min. Pri tome je velika standardna devijacija 47, 59 min. 90 min se smatra granicom dugog i kratkog izvantjelesnog krvotoka.

Prosječno trajane ishemije srca tijekom izvantjelesnog krvotoka bilo je 70,15 min s time da neki bolesnici nisu bili izloženi ishemiji nakon što su bili rađeni operacijskom tehnikom bez zaustavljanja rada srca. To je vidljivo u tablici pod minimalnom vrijednošću 0.

Prosječna temperatura izvantjelesnog krvotoka bila je 31,8 °C s niskim standardnim odstupanjem. Ovo je važan podatak koji govori o uniformnosti temperature tijekom izvantjelesnog krvotoka jer bi velike razlike u temperaturi izvantjelesnog krvotoka među ispitanicima imale značajan uticaj na rezultate. Smatra se da umjerena hipotermija snižava metabolizam i potrebu za kisikom i zaštitno djeluje na funkciju organa pa tako i bubrega.

Vrijednosti prosječnog perfuzijskog tlaka izvantjelesnog krvotoka bile su ujednačene. To je važan činitelj zato što niži ili viši perfuzijski tlak uzrokuje poremećaj perfuzije unutar bubrega i može uzrokovati oštećenje. Jednoličnim perfuzijskim tlakom isključuje se utjecaj navedenog činitelja na bubrežno oštećenje.

Miokard se protektirao s anterogradnom i retrogradnom krvnom kardioplegijom. Nije se rabila kristalna kardioplegija pošto njen volumen može dovesti do dodatne jače hemodilucije. Završetkom kirurških postupaka na srcu, zatvaranju i odzračivanju srčanih šupljina te s uspostavom dostatne srčane funkcije, zagrijavanjem na 37°C te postizanjem hemodinamske stabilnosti smanjivao se i prekidao izvantjelesni krvotok i započinjalo se s ventilacijom i oksigenacijom ponovno pomoću respiratora anesteziološkog aparata.

Uspostavom ventilacije ponovno se inhalacijski anestetik sevofluran dozirao putem raspršivača u krugu respiratora anesteziološkog aparata. Antikoagulacijski učinak heparina antagonizirao se protaminsulfatom (Ph. Eur.) nakon čega su se vadile arterijska i venske kanile sustava izvantjelesnog krvotoka. Anestezija se nakon toga održavala općiminhalacijskim anestetikom sevofluranom, opijatnim analgetikom sufentanilcitratom i mišićnim relaksansom rokuronijevim bromidom do kraja operacijskog zahvata.

Po operacijskom zahvatu prekidala se anestezija inhalacijskim anestetikom i mišićnim relaksansom, a analgezija je nastavljena opijatnim analgetikom sufentanilom u mnogostruko manjoj dozi te su bolesnici premješteni u Jedinicu intenzivnog liječenja.

U Tablici 6. prikazana je medikacija ispitanika glavnim lijekovima u perioperacijskom razdoblju.

Tablica 6.–Pregled medikacije ispitanika glavnim lijekovima prije, tijekom i nakon izvantjelesnog krvotoka

Naziv Ljekovite Tvari (INN) [doziranje]	Naziv lijeka	terapijska skupina (ATK)	kemijski opis
morfij [1]	Morfin klorid	opijatni analgetik (N 02 AA)	A
etomidat [2]	Hypnomidate	opći anestetik (N 01 AX)	B
fentanil [3]	Fentanyl	opijatni analgetik (N 01 AH)	C
sufentanil [4]	Sufenta	opijatni analgetik (N 01 AH)	D
rokuronij[5]	Esmeron	miorelaksans (M 03 AC)	E
sevofluran [6]	Sevorane	opći inhal. anestetik (N 01 AB)	F
heparin [7]	Heparin	antikoagulans (B 01 AB)	G
protamin [8]	Protamin sulfat	antidot heparina (V 03 AB 14)	H

Doziranje:

[1] *premedikacija: 5-10 mg i.m. ili s.c.*

[2] *indukcija anestezije: 0,2-0,3 mg/kg i.v. polako (10 ml/min)*

[3] *individualno; premedikacija: 0,05 – 0,1 mg im., indukcija anestezije i održavanje: 0,05 – 0,2 mg iv.*

[4] *individualno, održavanje anestezije: 0,5 – 10 µg/kg i.v. infuzija ili bolusno*

[5] *individualno, intubacija 0,6 mg/kg i.v., održavanje: 0,1-0,2 mg/kg i.v. bolus, infuzija 10-12 µg/kgmin i.v.*

[6] *individualno, održavanje anestezije: 0,5-3 Vol% inhalacija*

[7] *potpuna heparinizacija za izvantjelesni krvotok 300-400 i.j./kg, ACT vrijednost više od 480 s*

[8] *antagonizacija heparina – 1 mg/100 i.j. datog heparina*

A - morfinklorid

C -fentanylum, N-fenil-N-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]propanamid

B – sufentanilcitrat

E – rokuronijev bromid

F - sevofluranum, 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-(fluorometoksi)propan = 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)-etil eter, halogenirani ugljikovodik, nije u sastavu materije medike European Pharmacopoeia, 2004.

E –heparinnatrij, sol sulfoniranog glukozaminglikana

F – protaminsulfat

Ljekovite tvari navedene u tablici 6. su, izuzev sevoflurana, članice materije medike European Pharmacopoeia (2004.) (53-55).

3.3. Metode istraživanja

Planom istraživanja zadano je odrediti u temeljnoj dijagnostici sadržaj ureje i kreatinina u serumu ispitanika, a u posebnoj i osebujnoj dijagnostici određivanje sadržaja NGAL i A1M u urinu ispitanika. Koncentracija kreatinina u serumu značajnije se mijenja tek kad je glomerularna filtracija na 50% od normalne vrijednosti. Određivanje koncentracije ureje u serumu povezano je s određivanjem koncentracije kreatinina, odnosno izračunavanja njihova odnosa, korisno je za razlikovanje predbubrežne i poslijebubrežne uremije. Dok je u zdravih osoba, na normalnoj prehrani, vrijednost odnosa ureje prema kreatininu između 12 i 20, niske vrijednosti toga odnosa ukazuju, primjerice, na akutnu tubularnu nekrozu, niski unos proteina, gladovanje ili tešku bolest jetre.

3.3.1. Uzorkovanje urina i seruma

Prvi uzorak urina uzimao se iz posudice za mjerenje satne diureze prije započinjanja izvantjelesnog krvotoka u kojem se određivala količina NGAL i A1M i taj uzorak čini osnovu za vrijednost bez utjecaja izvantjelesnog krvotoka. Pet sati po završetku izvantjelesnog krvotoka i operacijskog zahvata uzimao se drugi uzorak urina za istraživanje prvih nastalih promjena u sastavu tvari. Slijedeći uzorci urina uzimani su 24 sata po operacijskom zahvatu tijekom boravka ispitanika u Jedinici intenzivnog liječenja.

Do laboratorijskog određivanja količine A1M uzorci urina označeni su u plastičnim epruvetama i čuvani u zamrzivaču na -18°C . Laboratorijski su određivane serije po 50 uzoraka u zavisnosti o veličini pribavljenog seta za određivanje analita.

Uzorci urina bili su do laboratorijskog određivanja količine NGAL označeni su u plastičnim epruvetama, centrifugirani čim prije po uzimanju, a najkasnije 24 sata po uzimanju i do laboratorijskog ispitivanja čuvani u hladioniku na + 4°C. Nakon centrifugiranja u trajanju od 5 minuta na > 400 RCF (relativna centrifugalna sila, engl. *relative centrifugal force*) uzimao se supernatant i odvajao u označene plastične epruvete koje su se do određivanja čuvale u zamrzivaču na – 70°C. Laboratorijski su određivane serije po 80 uzoraka.

Vrijednosti ureje i kreatinina određivane su iz seruma svakog ispitanika prije operacije zajedno s ostalom uobičajenom dijagnostikom i zatim 24 i 48 satinakon operacije, ponovno zajedno s uobičajenom dijagnostikom. Uzorci seruma za uobičajenu dijagnostiku neposredno su analizirani nakon uzimanja i nije ih bilo potrebno čuvati.

3.3.2. Postupak određivanja NGAL

Koncentracija NGAL u urinu mjerena je metodom kemiluminiscentnog imunokemijskog testa - CMIA (engl. *chemiluminescent microparticle immunoassay*, Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Germany) i to pomoću uređaja Architect 1000 SR. Normalna vrijednost za zdrave dobrovoljce bila je nešto je različita u odnosu na podatke iz literature. Za normalnu vrijednost u urinusmatra se vrijednost manja od 132 ng/mL(95 percentila), tj. 104 – 107 ng/mL (56, 57).

3.3.3. Postupak određivanja A1M

Koncentracija A1M u urinu mjerena je imunonefelometrijskom metodom (Behring Werke, Marburg, Germany). Normalna vrijednost A1M u urinu je za zdrave dobrovoljce je < 14 mg/g kreatinina ili 3,5 – 8 mg/L (< 15mg/L), kada se ne uzima u odnos s kreatininom (58).

3.3.4. Postupak određivanja ureje

Koncentracija ureje u serumu mjerena je kinetičkim UV testom s ureazom (Olympus AU 2700, Japan). Normalne vrijednosti ureje u serumu u zdravih odraslih osoba su 2,8 – 8,3 mmol/L (normalne vrijednosti biokemijskog laboratorija Klinike za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb).

3.3.5. Postupak određivanja kreatinina

Koncentracija kreatinina u serumu mjerena je „kontinuiranom“ fotometrijom s alkalnim pikratom (Olympus AU 2700, Japan). Normalne vrijednosti kreatinina u serumu u zdravih odraslih osoba su: muškarci 79 – 125 $\mu\text{mol/L}$, žene 63 – 107 $\mu\text{mol/L}$ (normalne vrijednosti biokemijskog laboratorija Klinike za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb).

3.3.6. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Kolmogorov-Smirnovljevim testom napravljena je analiza normalnosti raspodjele podataka te su se, shodno dobivenim podacima, u daljnjoj analizi koristili odgovarajući neparametrijski testovi. Razlike u zavisnim mjerenjima analizirane su Friedmanovim testom, dok su razlike među hemodilucijskim skupinama analizirane Mann-Whitney U testom. Kao mjera blage hemodilucije uzet je omjer hematokrita nakon operacije s vrijednostima hematokrita tijekom operacije veći od 60%. Kao mjera umjerene hemodilucije uzet je omjer hematokrita nakon operacije s vrijednostima hematokrita tijekom operacije manji od 60%. Korelacije pojedinih vrijednosti s izračunatim omjerom hematokrita kao mjere hemodilucije analizirane su Spearmanovim koeficijentima korelacije. Sve P vrijednosti za vjerojatnost manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima. U analizi se koristila programska podrška STATISTICA verzija 10.0 (www.statsoft.com).

4. REZULTATI

Deskriptivna statistika mjerenih kliničkih parametara na ukupnom uzorku prikazana je u Tablici 7.

Tablica 7. Deskriptivna statistika mjerenih kliničkih parametara na ukupnom uzorku

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
					25.	Medijan	75.
Hct prije EKC (%)	41,10	5,02	26,00	57,00	38,00	41,00	44,00
Hb prije EKC (g/L)	128,07	17,75	81,00	172,00	118,00	129,00	140,00
Hct tijekom EKC (%)	23,28	4,29	16,00	35,00	20,75	22,00	26,00
Hb tijekom EKC (g/L)	72,68	13,69	51,00	119,00	63,75	70,00	80,25
KE tijekom EKC (broj doza)	1,91	1,03	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00
KE nakon EKC (broj doza)	2,68	1,94	1,00	10,00	1,00	2,00	3,00
FFP nakon EKC (broj doza)	3,61	1,89	1,00	11,00	2,00	3,00	4,00
Fib nakon EKC (broj doza)	3,38	2,02	2,00	10,00	2,00	2,00	4,00
TRC nakon EKC (broj doza)	6,14	1,99	4,00	8,00	4,00	7,00	8,00

Legenda: N – broj ispitanika, SD – standardna devijacija, standardno odstupanje, EKC – izvantjelesni krvotok, Hct – hematokrit, Hb – hemoglobin, KE – koncentrat eritrocita, FFP – svježe smrznuta plazma, Fib – fibrinogen, TRC – koncentrat trombocita

U Tablici je 7.vidljivo je da su u znanstvenom istraživanju izmjerene vrijednosti hematokrita i hemoglobina u ispitanika prije izvantjelesnog krvotokabile homogene. Prosječni hematokrit i hemoglobin imaju nisku standardnu devijaciju, a aritmetičke sredine praktički su iste medijanima, iako je vidljivo da je u manjeg broja ispitanika vrijednost bila kako niža tako i viša od normalne vrijednosti. Ti i takvi ispitanici posebno su izloženi negativnom uticaju izvantjelesnog krvotoka. U ispitanika s nižim vrijednostima hematokrita moguća je jača hemodilucija, a ispitanici s višim hematokritom mogu biti hemokonzentrirani i pritom imati manjak cirkulirajućeg volumena. U njih može bez obzira na volumen „priming“ otopine postojati mogućnost manjka volumena i postojati potreba za dodavanjem kristaloidnih otopina kako bi se zadovoljio volumen sustava izvantjelesnog krvotoka. Pri tome, ovisno o datom volumenu, a bez obzira na visoke prijeoperacijske vrijednosti hematokrita može se dogoditi

jača hemodilucija. U ispitanika s visokim hematokritom, a s dovoljnim volumenom cirkulirajućeg volumena, može doći do bubrežnog oštećenja zbog povećane viskoznosti krvi i posljedičnim slabijim bubrežnim protokom krvi tijekom izvantjelesnog krvotoka. U Tablici 7. Isto je tako vidljivo koliko je ispitanika transfundirano, tj. dobivalo koncentrat eritrocita i krvne pripravke. Tijekom izvantjelesnog krvotoka 58 ispitanika (36,71%) primilo je koncentrat eritrocita prosječno 1,91 dozu (doza prosječno iznosi 340 mL) u rasponu od 1 do 5 doza. Nakon izvantjelesnog krvotoka 91 ispitanik (57,59 %) primio je koncentrat eritrocita prosječno 2,68 doza s velikom standardnom devijacijom i velikim rasponom od 1 do 10 doza. Svježe smrznutu plazmu, nakon izvantjelesnog krvotoka, primio je 61 ispitanik (38,61%) prosječno 3,61 dozu (doza prosječno iznosi 270 mL) s velikom standardnom devijacijom i rasponom od 1 do 11 doza. Fibrinogen nakon izvantjelesnog krvotoka primilo je 26 ispitanika (16,46%) prosječno 3,38 doza (doza iznosi 1 g) s velikom standardnom devijacijom u rasponu od 2 do 10 doza. Koncentrat trombocita nakon izvantjelesnog krvotoka primilo je 14 ispitanika (8,86%) prosječno 6,14 doza s velikom standardnom devijacijom u rasponu od 4 do 8 doza.

Tablica 8. Deskriptivna statistika pokazatelja bubrežnog oštećenja u urinu i serumu na ukupnom uzorku

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
					25.	Medijan	75.
A1M prije operacije	19,74	14,00	5,56	92,76	8,54	17,63	25,72
A1M 5 sati nakon operacije	28,25	37,70	5,56	219,00	5,56	14,60	32,48
A1M 24 sata nakon operacije	35,75	25,35	5,56	146,00	20,65	31,40	45,30
NGAL prije operacije	15,87	18,38	1,70	145,70	7,47	11,35	18,18
NGAL 5 sati nakon operacije	102,04	342,57	0,00	2305,50	2,68	6,20	15,35
NGAL 24 sata nakon operacije	35,26	29,31	1,00	115,00	14,28	23,45	46,60
Urea prije operacije	6,31	1,83	2,70	12,10	4,90	6,15	7,50
Urea 24 sata nakon operacije	5,36	2,19	1,40	12,00	3,70	5,00	6,55
Urea 48 sati nakon operacije	5,91	2,64	0,80	16,00	4,00	5,55	7,03
Kreatinin prije operacije	102,49	20,30	57,00	169,00	89,00	103,00	113,25
Kreatinin 24 sata nakon operacije	109,42	25,87	67,00	225,00	90,00	105,00	124,00
Kreatinin 48 sati nakon operacije	109,18	30,82	63,00	272,00	87,75	105,00	123,00

Legenda: SD – standardna devijacija, standardno odstupanje, A1M – alfa-1-mikroglobulin, NGAL - lipokalin udruženog s neutrofil želatinazom; Mjerne jedinice: A1M mg/L, NGAL ng/mL, urea mmol/L, kreatinin μ mol/L

U Tablici 8. vidljiva je dinamika promjene vrijednosti ranih pokazatelja oštećenja bubrežne funkcije (A1M i NGAL) u odnosu na vremensku dinamiku. U oba pokazatelja vidljiv je manji pad vrijednosti 5 sati nakon operacije. U oba pokazatelja prati se približno dvostruki porast vrijednosti 24 sata nakon izvantjelesnog krvotoka. A1M raste iznad normalne referentne vrijednosti, dok je NGAL unutar normalne vrijednosti. Raspodjela vrijednosti bolje se prikazuje medijanom nego aritmetičkom sredinom, pogotovo u slučaju vrijednosti NGAL 5 sati nakon operacije i izvantjelesnog krvotoka. Sve vrijednosti imaju velike standardne devijacije i raspone između najmanjih i najviših vrijednosti. Vrijednosti ureje i kreatinina premavremenskoj dinamici ne pokazuju značajnu promjenljivost i unutar su normalnih vrijednosti.

Tablica 9. Deskriptivna statistika omjera završnih i početnih vrijednosti bubrežnog oštećenja u urinu i serumu na ukupnom uzorku

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
					25.	Medijan	75.
Omjer kreatinin	1,07	0,25	0,67	2,57	0,91	1,03	1,16
Omjer A1M	2,11	1,09	0,68	7,70	1,39	1,84	2,71
Omjer NGAL	3,23	4,63	0,14	31,88	1,52	2,11	2,62
Omjer urea	0,97	0,45	0,29	3,81	0,66	0,86	1,13
Omjer Htc	0,57	0,08	0,37	0,85	0,50	0,56	0,63

Legenda:SD – standardna devijacija, standardno odstupanje, A1M – alfa-1-mikroglobulin, NGAL - lipokalin udruženog s neutrofil želatinazom, Htc – hematokrit

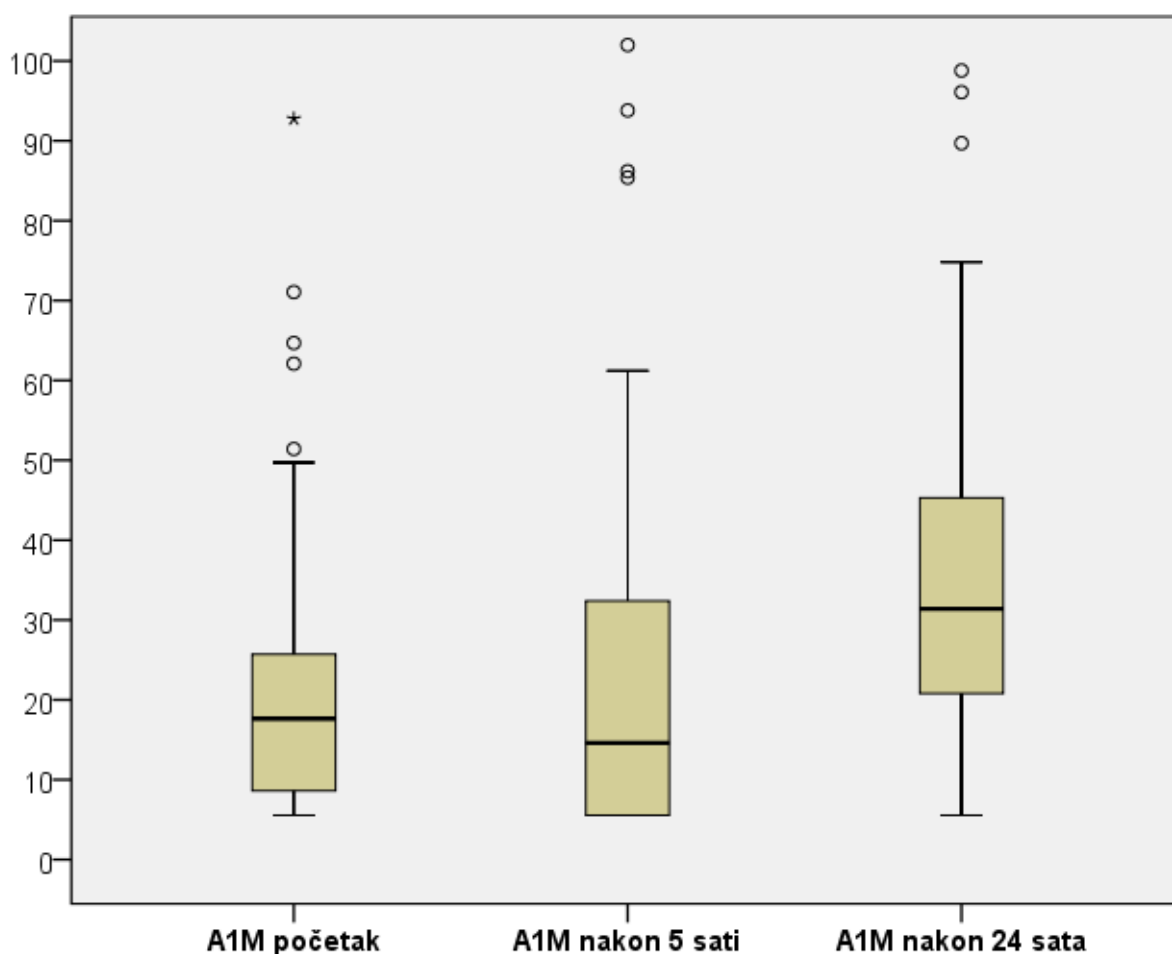
U Tablici 9. prikazana je deskriptivna statistika omjera završnih i početnih vrijednosti bubrežnog oštećenja u urinu i serumu na ukupnom uzorku. Vidljivo je da su se vrijednosti A1M povećale 2,11 puta od početnih, a vrijednosti NGAL povećale su se 3,23 puta ako se promatraju aritmetičke sredine, a kada se promatraju medijani tada se vrijednost A1M povećala se 1,84 puta, a vrijednost NGAL povećala se 2,11 puta. Vrijednosti ureje i kreatinina neznatno su se smanjile u odnosu na početne vrijednosti, kao i vrijednost hematorita. Pad omjera vrijednosti hematorita za 0,56 i unatoč nadoknadi koncentratom eritrocita je očekivan rezultat s obzirom da je ta pojava uvjetovana hemodilucijom i ona se ne nadoknađuje do normalnih vrijednosti.

Tablica 10. Razine A1M u urinu prije i nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o vremenskoj dinamici: Friedmanov test

	Percentile			Srednji rank	Vrijednost testiranja	P
	25.	Medijan	75.			
A1M prije operacije	8,54	17,63	25,72	1,66	100,64	<0,001
A1M 5 sati nakon operacije	5,56	14,60	32,48	1,70		
A1M 24 sata nakon operacije	20,65	31,40	45,30	2,64		

Legenda: A1M – alfa-1-mikroglobulin; Mjerna jedinica za A1M - mg/L

Slika 3. Razine A1M u urinu prije i nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o vremenskoj dinamici



Legenda: A1M – alfa-1-mikroglobulin; Mjerna jedinica za A1M - mg/L

Tablica 10. i Slika 3. Svaka na svoj način prikazuju značajnu razliku u promjenljivosti A1M tijekom prvih 24 sata nakon operacijskog zahvata i izvantjelesnog krvotoka. Nakon 5 sati dolazi do pada vrijednosti koje nakon 24 sata postaju najviše ($P < 0,001$). Pad vrijednosti 5 sati

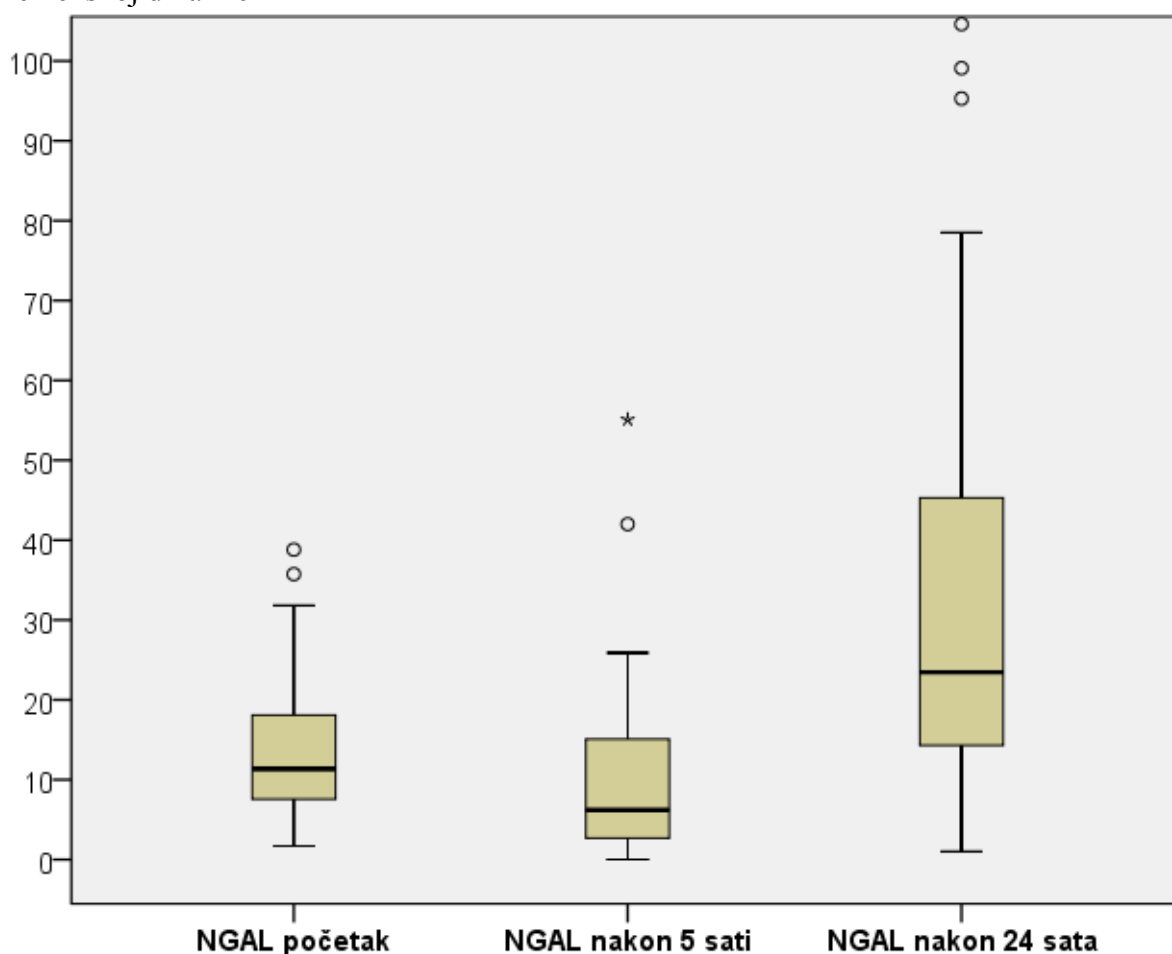
nakon operacijskog zahvata i izvantjelesnog krvotoka moguće je objasniti razrjeđenjem u urinu. Naime, većina bolesnika poslijeoperacijski u ranoj fazi mokri veću količinu razrjeđenog urina zbog održane glomerularne filtracije i smanjenja reapsorpcije vode, tako se razrjeđuje i količina A1M. Pokazatelj A1M u još tako ranom poslijeoperacijskom vremenu ne pokazuje porast vrijednosti. Rezultati znanstvene studije 24 sata nakon operacije i izvantjelesnog krvotoka pokazuju da A1M ima statistički značajan porast u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti i rezultate 5 sati nakon operacije. Medijan percentilne vrijednosti od 31,4 mg/L pokazuje da se uočava oštećenje bubrežnih proksimalnih tubula budući da je normalna vrijednost u urinu manja od 15 mg/L. Isto tako može se zaključiti da se radi o blažem oštećenju proksimalnih bubrežnih tubula jer su u jačih oštećenja vrijednosti A1M u urinu znatno veće. Dakle, razina A1M u urinu valjan je pokazatelj oštećenja proksimalnih bubrežnih tubula.

Tablica 11. Razine NGAL u urinu prije i nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o vremenskoj dinamici: Friedmanov test

	Percentile			Srednji rank	Vrijednost testiranja	P
	25.	Medijan	75.			
NGAL prije operacije	7,47	11,35	18,18	1,85	46,03	<0,001
NGAL 5 sati nakon operacije	2,68	6,20	15,35	1,50		
NGAL 24 sata nakon operacije	14,28	23,45	46,60	2,65		

Legenda: NGAL - lipokalin udruženog s neutrofil želatinazom; Mjerna jedinica za NGAL - ng/mL

Slika 4. Razine NGAL u urinu prije i nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o vremenskoj dinamici



Legenda: NGAL - lipokalin udruženog s neutrofil želatinazom; Mjerna jedinica za NGAL - ng/mL

Slično kao i kod A1M promjenljivost NGAL ukazuje da su najniže izmjerene vrijednosti 5 sati nakon izvantjelesnog krvotoka i operacijskog zahvata, a najviše nakon 24 sata ($P < 0,001$). Objašnjenje za tu i takvu promjenljivost je isto kao i kod A1M. Medijan percentilne

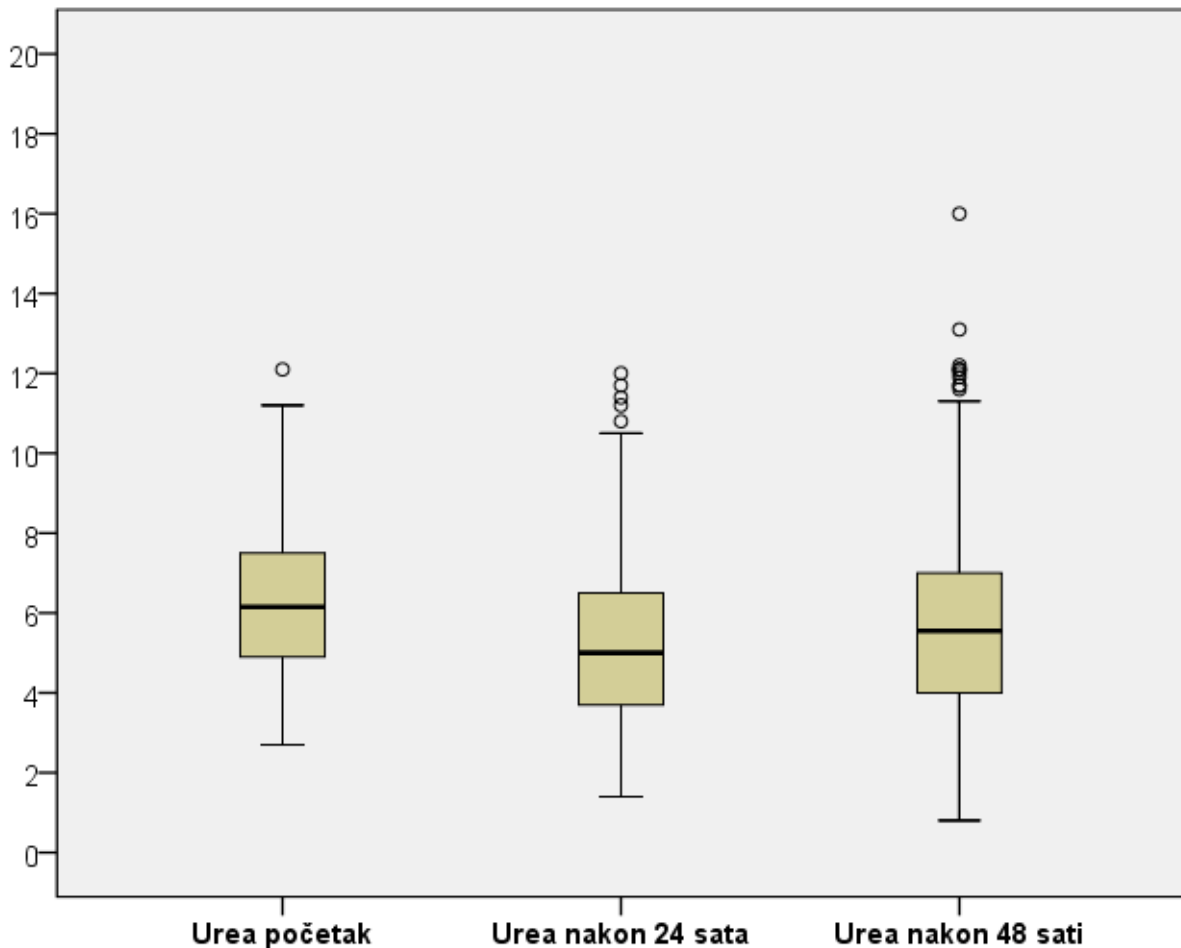
vrijednosti od 46,6 ng/mL pokazuje da se uočava statistički značajan porast vrijednosti u odnosu na prethodne vrijednosti iako je ukupna razina unutar normalnih vrijednosti. Normalna vrijednost za NGAL u urinu manja je od 132 ng/mL. Isto tako može se zaključiti da se radi o blažoj promjenljivosti uticaja na oštećenje proksimalnih bubrežnih tubula ako i kada se prati porast vrijednosti NGAL. U jačih oštećenja bubrežnih proksimalnih tubula zapažene su znatno veće vrijednosti NGALu urinu.

Tablica 12. Razine ureje u serumu prije i nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o vremenskoj dinamici: Friedmanov test

	Percentile			Srednji rank	Vrijednost testiranja	P
	25.	Medijan	75.			
Urea prije operacije	4,90	6,15	7,50	2,38	42,33	<0,001
Urea 24 sata nakon operacije	3,70	5,00	6,55	1,66		
Urea 48 sati nakon operacije	4,00	5,55	7,03	1,96		

Legenda: Mjerna jedinica: urea mmol/L

Slika 5. Razine ureje u serumu prije i nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o vremenskoj dinamici



Legenda: Mjerna jedinica: urea mmol/L

Tablica 12. i Slika 5. Svaka na svoj način pokazuju da nema značajne promjenljivosti u vrijednostima ureje dobivenih ovom znanstvenom studijom, a ovisno o promjenljivosti u vremenu prije i nakon operacijskog zahvata uz izvantjelesni krvotok. Postojitek stanovita

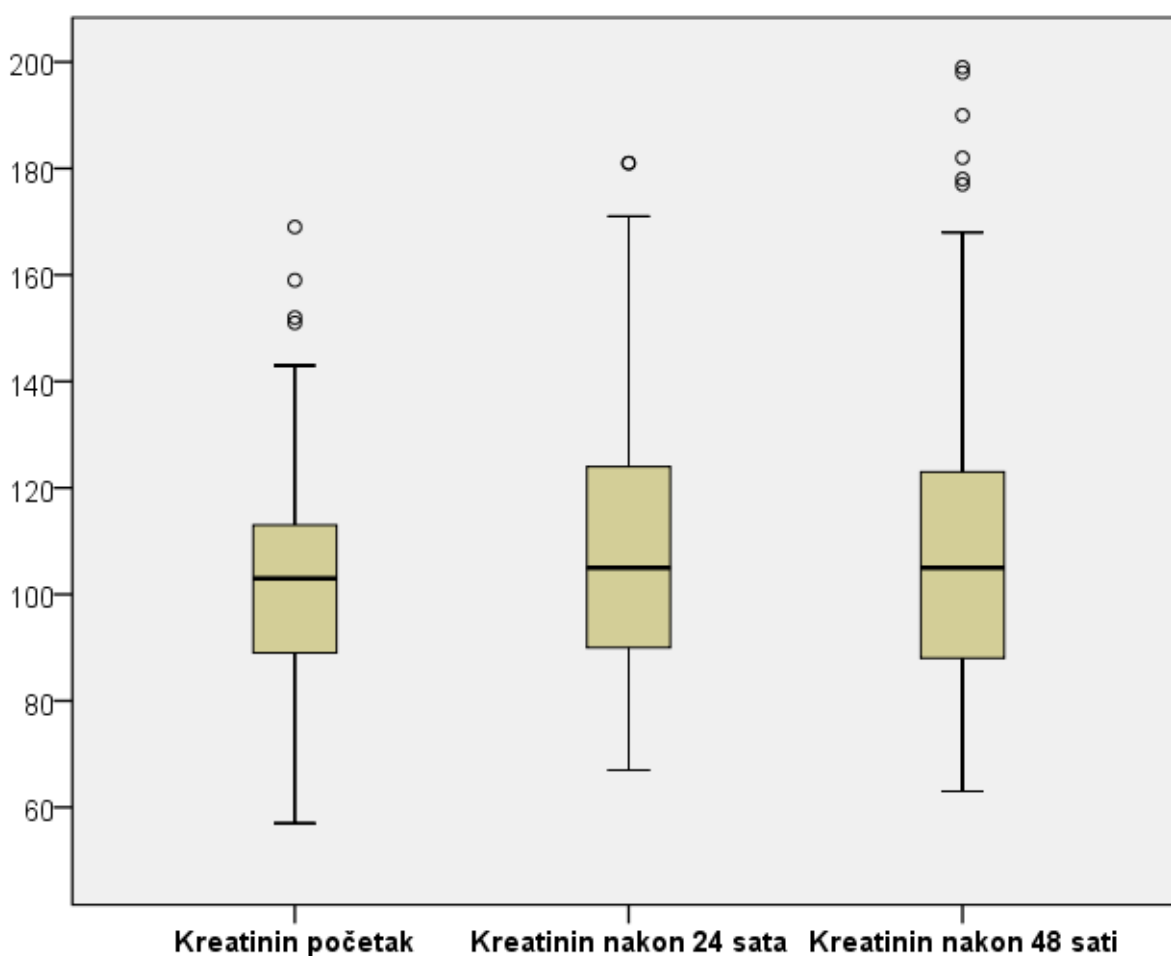
statistička značajnost između pojedinih vrijednosti. Naime, vrijednosti 24 sata nakon operacije i izvantjelesnog krvotoka nešto su niže od prijeoperacijskih, ali su sve vrijednosti unutar normalnih referentnih vrijednosti. Može se zaključiti da određivanje vrijednosti ureje u serumu nije dovoljno značajno za dokazivanje blagog subkliničkog bubrežnog oštećenja. Porast vrijednosti ureje u serumu bolesnika uvjetovan je značajnijim oštećenjem bubrežne funkcije.

Tablica 13. Razine kreatinina u serumu prije i nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o vremenskoj dinamici: Friedmanov test

	Percentile			Srednji rank	Vrijednost testiranja	P
	25.	Medijan	75.			
Kreatinin početak	89,00	103,00	113,25	1,85	6,76	0,034
Kreatinin nakon 24 sata	90,00	105,00	124,00	2,15		
Kreatinin nakon 48 sati	87,75	105,00	123,00	2,00		

Legenda: Mjerna jedinica: kreatinin $\mu\text{mol/L}$

Slika 6. Razine kreatinina u serumu prije i nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o vremenskoj dinamici



Legenda: Mjerna jedinica: kreatinin $\mu\text{mol/L}$

Tablica 13. i Slika 6. Svaka na svoj način pokazuju da postoji niža razina statističke značajnosti urazlici vrijednosti kreatinina dobivenih ovom znanstvenom studijom, a ovisno o promjenljivosti u vremenu prije i nakon srčanog operacijskog zahvata uz izvantjelesni krvotok. Može se zaključiti da određivanje vrijednosti kreatinina u serumu nije dovoljno

osjetljivo za dokazivanja blagog subkliničkog bubrežnog oštećenja. Za porast vrijednosti kreatinina u serumu bolesnika potrebno je, dakle, značajnije oštećenje bubrežne funkcije.

Rezultati istraživanja pokazuju da su sadržaji ureje (Tablica 12., Slika 5.) i kreatinina (Tablica 13., Slika 6.) za kliničke odluke u svezi s ranim oštećenjem bubrežne funkcije manjkavi. Ta i takva činjenica opravdava usmjerenje istraživanja na određivanje razine sadržaja NGAL i A1M. Sadržaji NGAL i A1M, čine se, snažni dijagnostički alat za rano otkrivanje i praćenje funkcionalne sposobnosti bubrega.

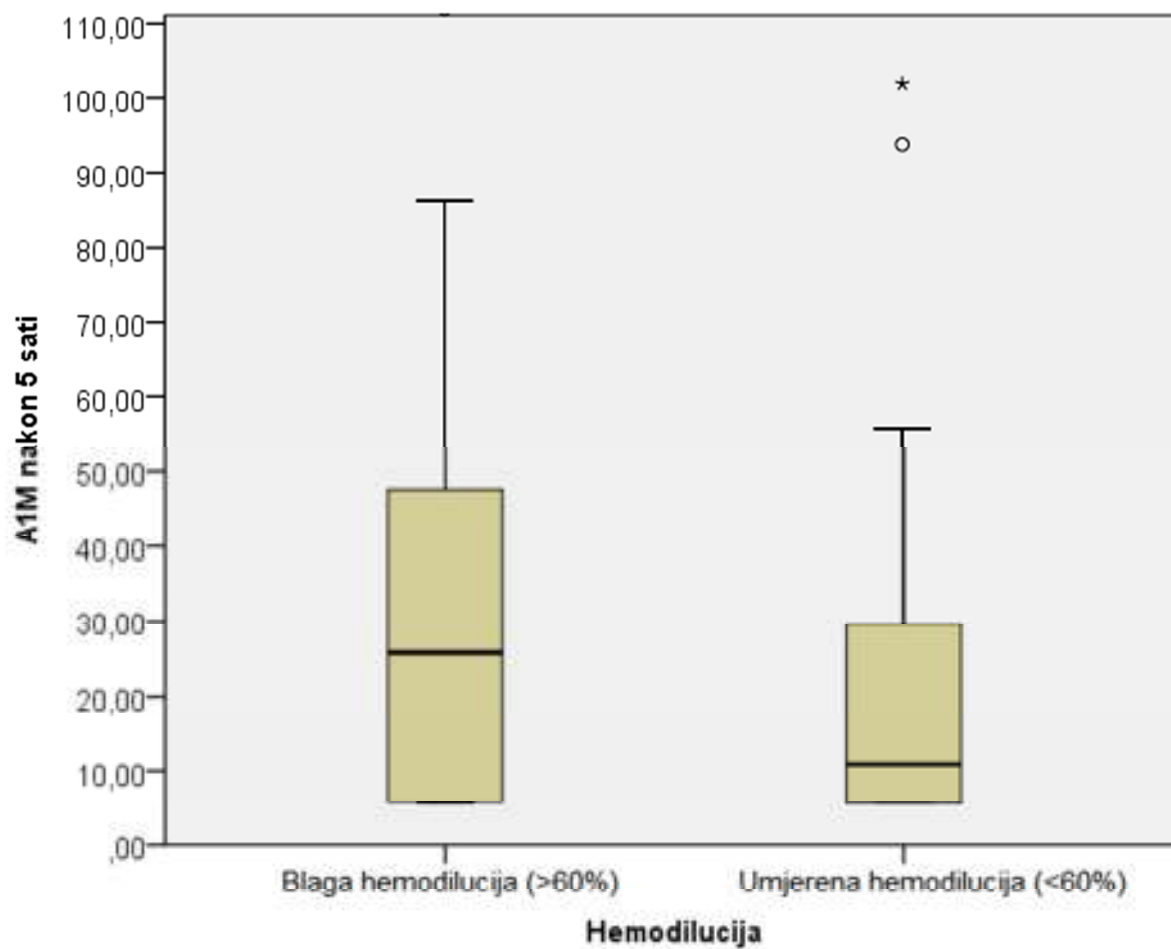
Tablica 14. Razlike pokazatelja bubrežnog oštećenja u urinu i serumu prije i nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o hemodiluciji: Mann-Whitney U test

	Blaga hemodilucija (Htc nakon/Htc tijekom OP >60%)			Umjerena hemodilucija (Htc nakon/Htc tijekom OP <60%)			z	P
	Percentile			Percentile				
	25.	Medijan	75.	25	Medijan	75.		
A1M početak	7,04	14,04	24,98	9,04	18,77	26,2	-1,19	0,235
A1M nakon 5 sati	5,69	25,75	49,2	5,56	10,85	29,58	-2,18	0,029
A1M nakon 24 sata	19,35	31,95	48,35	21,15	30,95	44,95	-0,23	0,821
NGAL početak	7,38	11,52	18,67	7,69	11,19	18,11	-0,15	0,883
NGAL nakon 5 sati	2,65	6,3	232,5	2,75	6,1	12,25	-0,71	0,477
NGAL nakon 24 sata	14,75	24,1	48,25	13,95	22,8	46,65	-0,18	0,86
Urea početak	4,95	6,15	7,48	4,9	6,15	7,5	-0,37	0,712
Urea nakon 24 sata	3,9	5	6,88	3,7	5	6,15	-0,78	0,434
Urea nakon 48 sati	4,13	5,65	7,68	3,98	5,5	6,93	-0,85	0,396
Kreatinin početak	94,5	106,5	112	87	101,5	114	-1,26	0,207
Kreatinin nakon 24 sata	95,5	111	130	88,75	104	123,25	-1,78	0,075
Kreatinin nakon 48 sati	93	107	128,5	85,75	104,5	121,25	-1,67	0,096
Omjer kreatinin	0,89	1	1,1	0,9	0,98	1,08	-0,29	0,775
Omjer A1M	1,73	1,99	2,85	1,34	1,77	2,41	-2,28	0,023
Omjer NGAL	1,74	2,19	2,68	1,44	2,09	2,59	-0,44	0,66
Omjer urea	0,69	0,9	1,23	0,66	0,85	1,1	-0,98	0,327

Legenda: A1M – alfa-1-mikroglobulin, NGAL - lipokalin udruženog s neutrofil želatinazom; Mjerne jedinice: A1M mg/L, NGAL ng/mL, urea mmol/L, kreatinin μ mol/L, Htc – hematokrit, OP – operacijski zahvat s izvantjelesnim krvotokom

Kad se promatraju međuodnosi izmjerenih vrijednosti pokazatelja bubrežnog oštećenja u odnosu na stupanj hemodilucije jedine značajne razlike nalazimo u vrijednostima A1M i to 5 sati nakon izvantjelesnog krvotoka, te u omjeru A1M (odnos 24 sata nakon izvantjelesnog krvotoka/prije operacije i izvantjelesnog krvotoka). U skupini s blagom hemodilucijom vrijednosti A1M 5 sati nakon izvantjelesnog krvotoka značajno su veće u odnosu na skupinu s umjerenom hemodilucijom: 25,75 (interkvartilni raspon 5,69-49,20) naprema 10,85 (5,56-29,58) što je grafički prikazano na Slici 7. Jednako tako omjer A1M je značajno veći u skupini s blagom hemodilucijom u odnosu na skupinu s umjerenom hemodilucijom upućujući na veće razlike A1M 24 sata nakon izvantjelesnog krvotokau odnosu na vrijednosti prije operacije i izvantjelesnog krvotoka.

Slika 7. Vrijednosti A1M u urinu 5 sati nakon završetka izvantjelesnog krvotoka ovisno o hemodiluciji



Legenda: A1M – alfa-1-mikroglobulin; Mjerna jedinica za A1M - mg/L

Tablica 15. Pokazatelji bubrežnog oštećenja u ovisnosti o stupnju hemodilucije: Spearmanov koeficijent korelacije rho

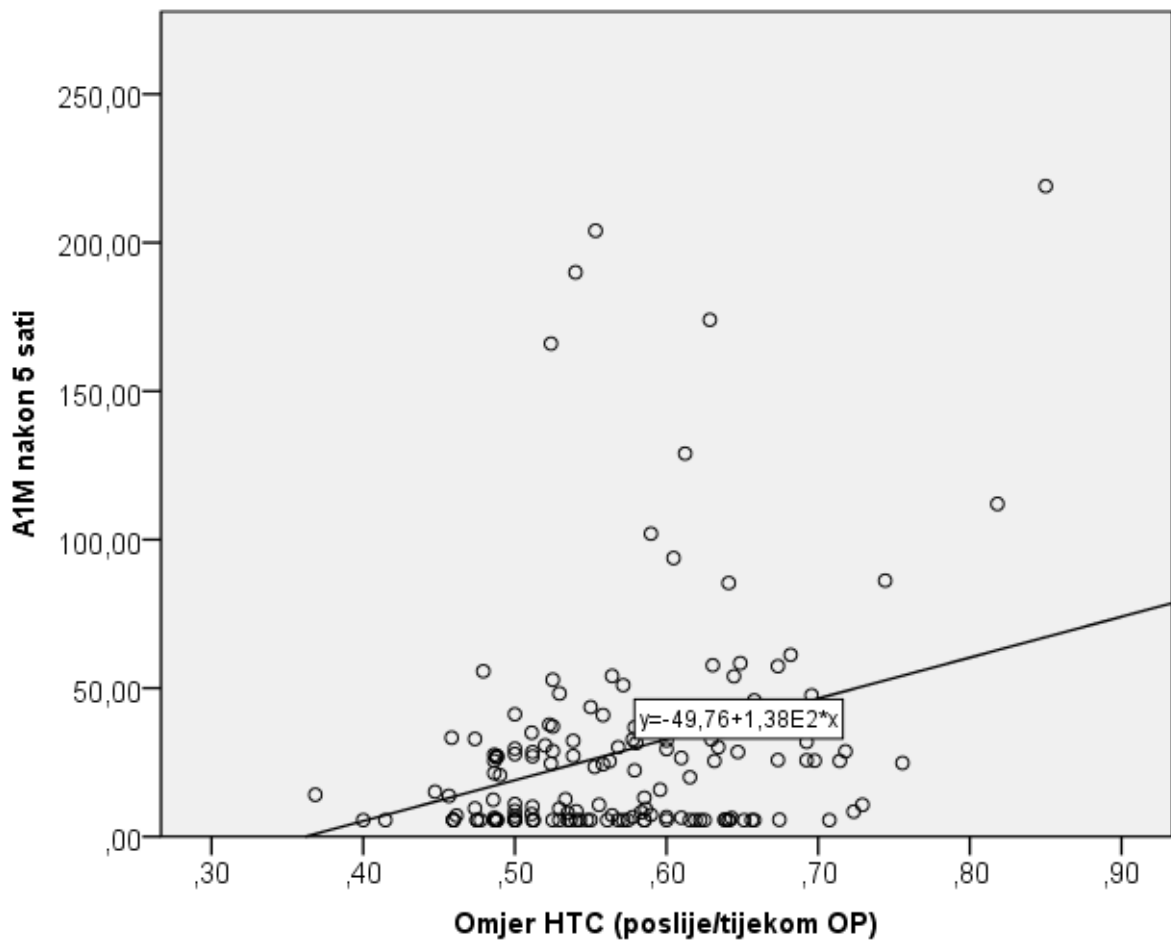
		Omjer Htc (poslije/tijekom OP)
A1M početak	Korelacijski koeficijent rho	-0,094
	P	0,251
A1M nakon 5 sati	Korelacijski koeficijent rho	0,241
	P	0,003
A1M nakon 24 sata	Korelacijski koeficijent rho	0,029
	P	0,722
NGAL početak	Korelacijski koeficijent rho	-0,050
	P	0,691
NGAL nakon 5 sati	Korelacijski koeficijent rho	0,100
	P	0,423
NGAL nakon 24 sata	Korelacijski koeficijent rho	0,068
	P	0,588
Urea početak	Korelacijski koeficijent rho	0,037
	P	0,647
Urea nakon 24 sata	Korelacijski koeficijent rho	0,115
	P	0,150
Urea nakon 48 sati	Korelacijski koeficijent rho	0,076
	P	0,345
Kreatinin početak	Korelacijski koeficijent rho	0,162
	P	0,042
Kreatinin nakon 24 sata	Korelacijski koeficijent rho	0,173
	P	0,029
Kreatinin nakon 48 sati	Korelacijski koeficijent rho	0,150
	P	0,060

Legenda: A1M – alfa-1-mikroglobulin, NGAL - lipokalin udruženog s neutrofil želatinazom, Htc – hematokrit, OP – operacijski zahvat s izvantjelesnim krvotokom

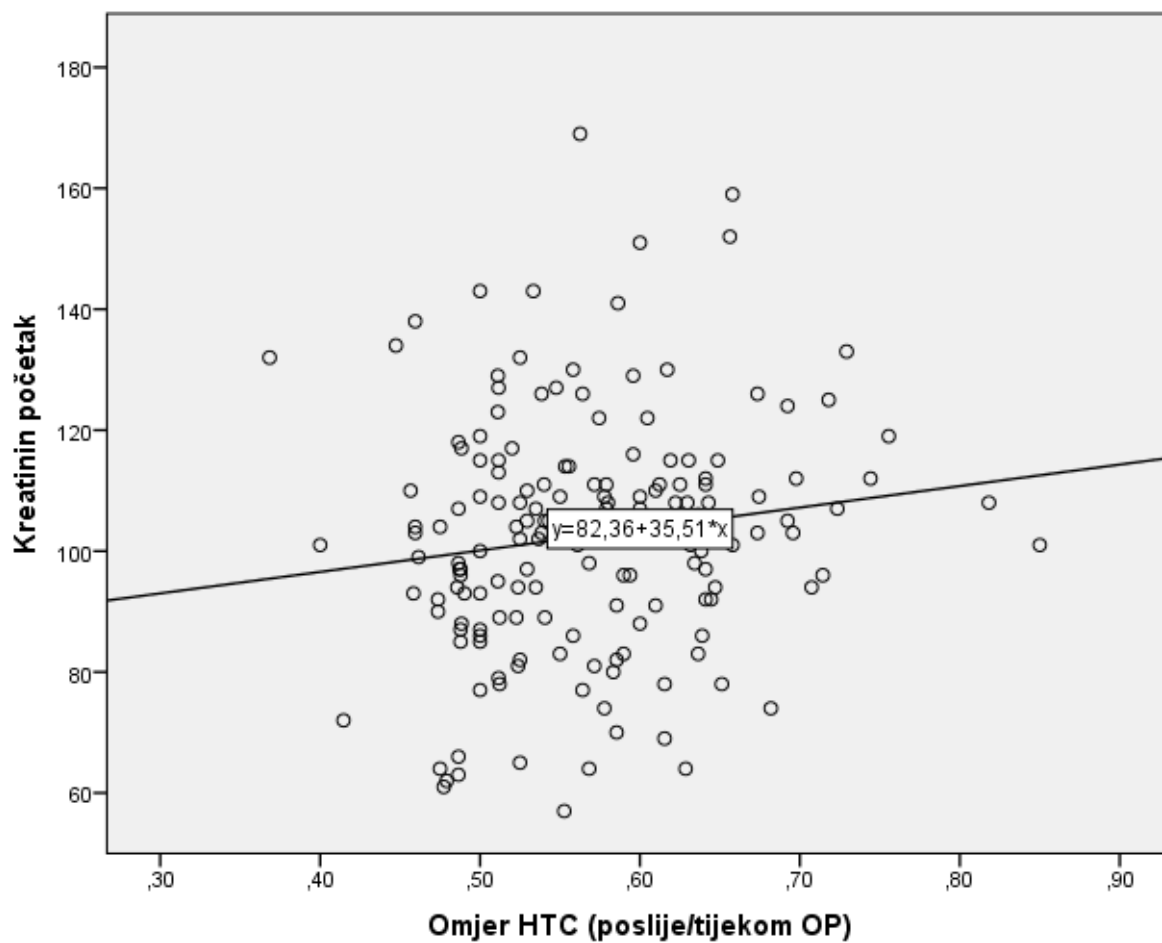
Tablica 15. prikazuje pokazatelje bubrežnog oštećenja u ovisnosti o stupnju hemodilucije. Značajna pozitivna korelacija između A1M i omjera Htc upućuje da je veći omjer Htc (manja hemodilucija) značajno povezan s većim razinama A1M 5 sati nakon izvantjelesnog krvotoka ($\rho=0,241$, $P=0,003$). Od značajnih pozitivnih korelacija još su zapažene korelacije s razinom kreatinina prije operacije i izvantjelesnog krvotoka i 24 sata nakon izvantjelesnog krvotoka.

Vrijednosti pozitivnih korelacija za A1M i kreatinin prikazane su grafički na Slikama 8, 9 i 10.

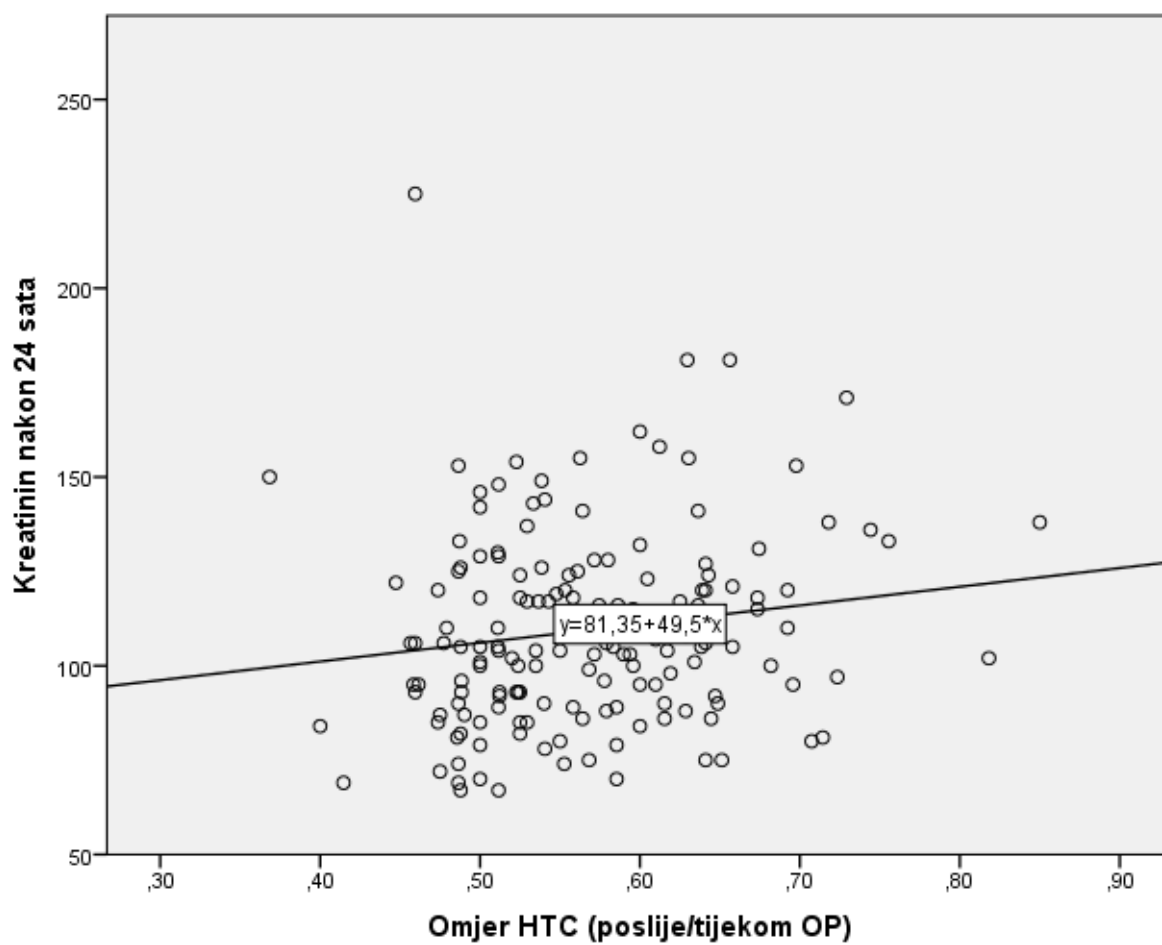
Slika 8. Vrijednosti A1M u urinu 5 sati nakon završetka izvantjelesnog krvotoka u korelaciji s omjerom hematokrita



Slika 9. Vrijednosti kreatinina na početku izvantjelesnog krvotoka u korelaciji s omjerom hematokrita



Slika 10. Vrijednosti kreatinina u serumu 24 sata nakon završetka izvantjelesnog krvotoka u korelaciji s omjerom hematokrita



Tablica 16. Pokazatelji bubrežnog oštećenja (omjeri završnih i početnih vrijednosti) u ovisnosti o stupnju hemodilucije: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		Omjer Htc (poslije/prije OP)
Omjer A1M (poslije/prije OP)	Korelacijski koeficijent rho P	0,220 0,007
Omjer NGAL (poslije/prije OP)	Korelacijski koeficijent rho P	0,164 0,188
Omjer uree (poslije/prije OP)	Korelacijski koeficijent rho P	0,035 0,662
Omjer kreatinina (poslije/prije OP)	Korelacijski koeficijent rho P	-0,024 0,764

Legenda: A1M – alfa-1-mikroglobulin, NGAL - lipokalin udruženog s neutrofil želatinazom, Htc – hematokrit, OP – operacijski zahvat s izvantjelesnim krvotokom

U Tablici 16. vidljivo je da jedino za A1M postoji pozitivna statistički značajna korelacija promatrajući omjer vrijednosti 24 sata nakon operacije i izvantjelesnog krvotoka i vrijednosti prije operacije u ovisnosti o stupnju hemodilucije.

Tablica 17. Korelacija omjera završnih i početnih vrijednosti pokazatelja bubrežnog oštećenja s ostalim mjerenim perioperacijskim parametrima

		Omjer kreatinin	Omjer A1M	Omjer NGAL	Omjer urea
Trajanje EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,325	0,944	0,072	0,279
	P	<0,001	<0,001	0,563	<0,001
Trajanje ishemije srca tijekom EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,27	0,839	0,054	0,264
	P	0,001	<0,001	0,668	0,001
Temp EKC	Korelacijski koeficijent rho	0,206	-0,623	-0,05	-0,192
	P	0,009	<0,001	0,692	0,016
Tlak EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,123	0,227	0,14	0,117
	P	0,123	0,005	0,261	0,143
Hct prije EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,092	-0,03	-0,021	-0,075
	P	0,249	0,716	0,866	0,347
Hb prije EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,084	-0,024	-0,032	-0,085
	P	0,295	0,775	0,799	0,289
Hct tijekom EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,089	0,132	0,118	-0,068
	P	0,267	0,107	0,345	0,398
Hb tijekom EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,076	0,138	0,174	-0,049
	P	0,345	0,093	0,162	0,54
KE tijekom EKC	Korelacijski koeficijent rho	0,087	0,212	-0,348	0,054
	P	0,517	0,113	0,103	0,687
KE nakon EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,147	0,103	-0,344	0,098
	P	0,165	0,341	0,046	0,355
FFP nakon EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,184	0,167	-0,405	0,075
	P	0,157	0,206	0,085	0,565
Fib nakon EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,321	0,136	-0,304	-0,214
	P	0,11	0,518	0,558	0,294
Trc nakon EKC	Korelacijski koeficijent rho	-0,015	0,261	0,866	0,278
	P	0,96	0,367	0,333	0,336

Legenda: A1M – alfa-1-mikroglobulin, NGAL - lipokalin udruženog s neutrofil želatinazom, Htc – hematokrit, Hb – hemoglobin, EKC – izvantjelesni krvotok, KE – koncentrat eritrocita, FFP – svježe smrznuta plazma, Fib – fibrinogen, Trc – koncentrat trombocita, OP – operacijski zahvat s izvantjelesnim krvotokom

Trajanje izvantjelesnog krvotoka jako i značajno pozitivno korelira s omjerom A1M što upućuje da dulje trajanje izvantjelesnog krvotoka uvjetuje veće razlike između početnih i završnih vrijednosti A1M.

Vrijednosti hematokrita i hemoglobina prije operacije nisu u korelaciji s vrijednostima bubrežnog oštećenja. Transfuzijsko liječenje koncentratom eritrocita, svježe smrznutom

plazmom, fibrinogenom i koncentratom trombocita ne korelira s omjerom vrijednosti pokazatelja bubrežnog oštećenja nakon operacije i izvantjelesnog krvotoka i vrijednosti prije operacije i izvantjelesnog krvotoka.

5 RASPRAVA

U ranim danima kardijalne kirurgije, a prije 40-tak godina kao „priming“ otopina u sustavu izvantjelesnog krvotoka rabila se alogena krv da bi se spriječila hemodilucija. Ta je praksa danas u kardijalnoj kirurgiji odraslih bolesnika napuštena. U novije vrijeme jedino se koncentrat eritrocita dodaje u „priming“ otopinu kod dječjih srčanih operacija. Razvojem tehnike počinju se rabiti sustavi od 1,5-2 L „priming“ otopine, nerijetko s jakom hemodilucijom. U ovom znanstvenom istraživanju svih se 158 ispitanika rabio volumen od 1,7 L „priming“ otopine istovrsnog sastava u sustavu izvantjelesnog krvotoka.

Izabrani broj ispitanika podvrgnut je planiranim srčanim operacijama uz uporabu izvantjelesnog krvotoka. Uglavnom se radilo o operacijama koronarnog premoštenja (44,30%) i operacijama srčanih zalistaka (36,71%) te kombiniranim operacijama zalistaka i koronarnog premoštenja (12,65 %), kako je to navedeno u Tablici 4. Glavninu ispitanika činili su muškarci (65,82%), a prosječna dob ispitanika bila je 63 godine, kako je to vidljivo u Tablici 1.

Izvantjelesni krvotok prosječno je trajao 104 min u raponu od 29 do 299 min kako je to vidljivo u Tablici 5. Prosječni Hct prije izvantjelesnog krvotoka u ispitanika iznosio je 41% s istom medijan vrijednošću te niskom standardnom devijacijom, a u rasponu od 26 do 57%. Prosječni Hct tijekom izvantjelesnog krvotoka iznosio je 23% s medijan vrijednošću od 22% te niskom standardnom devijacijom, a u rasponu od 16 do 35 %, kako je to navedeno u Tablici 7.

Danas su ponovno aktualna istraživanja i rasprave oko optimalnog stupnja hemodilucije tijekom izvantjelesnog krvotoka (59,60). Isto su tako objavljene brojne studije kojima se dokazuje izravna veza jačine hemodilucije tijekom izvantjelesnog krvotoka i povećanja perioperacijskog pomora i pobola (60-65).

Postoje i objavljeni znanstveni radovi starijeg datuma koji sugeriraju da hemodilucija može imati zaštitnu funkciju na bubrežno oštećenje (66,67).

K. Karkouti i suradnici dijele hemodiluciju tijekom izvantjelesnog krvotoka na tri stupnja i to na blagu, umjerenu i jaku (68). Pod blagom smatraju hemodiluciju pri kojoj su vrijednosti hematokrita veće od 25%, umjerenom smatraju onu kod koje je raspon hematokrita od 21-25% i jaku onom kod koje su vrijednosti hematokrita niže od 21% . Nalaze najnižu učestalost poslijeoperacijskog akutnog bubrežnog oštećenja koje zahtijeva dijalizu u skupini ispitanika s umjerenom hemodilucijom u odnosu na najvišu učestalost u skupini s jakom hemodilucijom i manje u skupini s blagom. Činjenicu da je blaga hemodilucija povezana s većom učestalošću bubrežnog oštećenja u odnosu na umjerenu hemodiluciju, autori objašnjavaju time da umjerena hemodilucija sprječava agregaciju eritocita, smanjuje oštećenje hemoglobinom iz oštećenih eritrocita i posljedično tome poboljšanjem bubrežnog mikrocirkulacijskog krvnog protoka. Isto tako autorizaključuju da održavanje visokog hematokrita tijekom izvantjelesnog krvotoka nije bez rizika kao da ne treba povisiti vrijednost hematokrita koja bi bila okidač za transfuziju. Povišenjem vrijednosti hematokrita smanjiti će se rizik od mogućeg bubrežnog oštećenja, ali povećat će se rizik od komplikacija transfuzijskog liječenja(68).Uspoređujući rezultate mog istraživanja s rezultatima K. Karkoutija i suradnika vidljivo je da su dobiveni slični rezultati što se tiče bubrežnog oštećenja u skupinama s umjerenom hemodilucijom. Međutim, ustanovio sam i to da ispitanici u skupini s umjerenom hemodilucijom imaju manje

bubrežno oštećenje, tj. da umjerenom hemodilucija ima zaštitno djelovanje na bubrežnu funkciju (Tablica 14., Tablica 15.). To se očituje u statističkoj značajnosti razlike u vrijednostima za A1M u urinu 5 sati nakon izvantjelesnog krvotoka i u omjeru A1M (odnos 24 sata nakon operacije i izvantjelesnog krvotoka/prije operacije). U skupini s blagom hemodilucijom te vrijednosti za A1M i omjer (odnos 24 sata nakon operacije i izvantjelesnog krvotoka/prije operacije) bile su značajno veće u odnosu na skupinu s umjerenom hemodilucijom, tj. bilo je prisutno jače oštećenje bubrežnih proksimalnih tubula (Tablica 14., Slika 7.). Skupina ispitanika s umjerenom hemodilucijom u ovom istraživanju utvrđena je kao ona koja ima omjer Htc nakon i Htc tijekom operacijskog zahvata manji od 60% i nešto je različitiije definirana nego u Karkoutijevoj studiji, iako se radi o ispitanicima sa sličnim vrijednostima hematokrita. K. Karkouti i suradnici promatraju rizike transfuzijskog liječenja u duljem vremenskom slijedu, dok u mojem istraživanju nije nađen rizik za oštećenje bubrežnih proksimalnih tubula u ispitanika koji su primili transfuzijsko liječenje. U mojem istraživanju je tijekom izvantjelesnog krvotoka 36,71 % ispitanika primilo transfuziju koncentrata eritrocita, a nakon izvantjelesnog krvotoka 57,59% ispitanika primilo je transfuziju koncentrata eritrocita (Tablica 7.). Nakon izvantjelesnog krvotoka svježe smrznutu plazmu primilo je 38,61% ispitanika, fibrinogen je primilo 16,46% ispitanika, a koncentrat trombocita primilo je 8,86% ispitanika (Tablica 7.). U tom i takvom istraživanju nije nađena statistički značajna korelacija između završnih i početnih vrijednosti pokazatelja bubrežnog oštećenja pri transfuzijskom liječenju (Tablica 17.). Ograničenje ove studije je u tome što se izolirano promatra funkcija bubrega u kraćem vremenskom slijedu od najviše 48 sati, dok je za uočavanje posljedica transfuzijskog liječenja potreban nešto dulji vremenski slijed i promatranje većeg broja činitelja. Takav program istraživanja koji premašuje projektirani zadatak moguće je rješavati naknadno.

Nešto ranije studije R. H. Habiba i suradnika kao i M. Swaminathana i suradnika nisu pronašle razliku u bubrežnom oštećenju u skupinama ispitanika sa umjerenom i blagom hemodilucijom (60,65).

U novijim radovima razmatraju se rizici transfuzijskog liječenja, hemodilucija i posebno kombinacija hemodilucije i transfuzijskog liječenja. G. Loor i suradnici razmatrali su navedenu kombinaciju i temeljem rezultata zaključuju da je manji rizik od izolirane anemije, a da je kombinacija anemije i transfuzijskog liječenja povezana s većom učestalošću poslijeoperacijskih komplikacija (69).

R. A. Huybregts i suradnici isto tako nalaze povezanost unutaroperacijskog hematokrita nižeg od 24% i transfuzijskog liječenja s porastom pokazatelja bubrežnog oštećenja (70).

U studijama R H. Mehte i suradnika, G. R. De Foa i suradnika, R. R.Nga i suradnika kao i G. Looora i suradnika razmatra se hemodilucija i bubrežno oštećenje u vezi sa spolom, dobi, nižim indeksom tjelesne mase, višom New York Heart Association (NYHA) klasifikacijom te nižim prijeoperacijskim hematokritom (71-74).

R. H. Mehta i suradnici zaključuju da žene imaju bolju toleranciju na hemodiluciju budući da je ispitivana skupina žena imala veći pad u hematokritu tijekom izvantjelesnog krvotoka, a manji rizik od akutnog bubrežnog oštećenja i manju smrtnost (71). A. Di Marco i suradnici isto tako nalaze u žena povećanu potrebu za transfuzijskim liječenjem nakon operacija koronarnog premoštenja i potom zaključuju da je time povećana učestalost pomora i pobola (75). G. R. De Foe i suradnici na velikom uzorku od 6980 ispitanika zaključuju da žene i ispitanici manje tjelesne površine imaju niži hematokrit tijekom izvantjelesnog krvotoka (72). Tijekom rutinskih srčanih operacija rabe se standardizirani sustavi sa standardiziranim volumenom „priming“ otopine. Otprilike, najčešće rabljeni volumen od 1,6-1,8 L učinit će različitu hemodiluciju u bolesnika različite tjelesne mase, različitog indeksa tjelesne mase i

različite tjelesne površine. R.R. Ng i suradnici istraživali su Azijate koji imaju manji indeks tjelesne mase, a pri izvantjelesnom krvotoku rabe sestandardni sustavi. Autori u navedenoj populaciji nalaze jaču hemodiluciju i povezanu sklonost bubrežnom oštećenju s uvećanom hemodilucijom (73). G. Loo i suradnici smatraju da je najniži hematokrit tijekom izvantjelesnog krvotoka snažno povezan s prijeoperacijskim hematokritom, povezuju to s činiteljima poput spola, dobi, indeksa tjelesne mase, NYHA klasifikacije i kombiniranih srčanih operacija (74). Kombinirane srčane operacije važan su činitelj o kojem valja voditi računa iz razloga što je dulje trajanje izvantjelesnog krvotoka, a time ima dulji oštećujući utjecaj. Zaključuju da je potrebno prijeoperacijsko ispitivanje i optimizacija bolesnika koji se podvrgavaju planiranim srčanim operacijama (74). Prijeoperacijsko optimiziranje bolesnika može biti terapija anemije pripravcima željeza ili eritropoetinom, ako se radi o planiranom operacijskom zahvatu, a za takav postupak ima dovoljno vremena. Ispitanici u mojem istraživanju imali su prosječno normalne prijeoperacijske vrijednosti hematokrita i hemoglobina, sličnih vrijednosti medijana s niskim standardnim devijacijama (Tablica 7.).

Populaciju bolesnika odrasle dobi koji se podvrgavaju srčanim operacijskim zahvatima uglavnom i sve više čine bolesnici starije dobi. Posljedica je to općenito bolje zdravstvene skrbi, kvalitete života i boljeg i dugotrajnijeg konzervativnog liječenja. Bolesnici starije dobi zbog svoje osebujne fiziologije su populacija u kojoj brže i lakše dolazi do oštećenja bubrežne funkcije i osjetljiviji su na negativne učinke izvantjelesnog krvotoka (76,77). Raspon dobi u ispitanika podvrgnutih istraživanju bio je od 18 do 83 godine, medijan vrijednosti dobi bio je 66,5 godina s interkvartilnim rasponom od 57 do 72 godine (Tablica 1.). Vidljivo je da se i u mojem istraživanju radi o nešto starijoj populaciji ispitanika.

M. Gunday i H. Bingol u svojoj studiji istražuju uticaj davanja vrste kardioplegijske otopine na hemodiluciju tijekom izvantjelesnog krvotoka. Autori dijele ispitanike na dvije skupine, prvu koja je primala kristaloidnu kardioplegijsku otopinu i drugu koja je primala krvnu kardioplegijsku otopinu. Prema rezultatima zaključuju da je značajnija hemodilucija i potreba za transfuzijskim liječenjem u skupini koja je primala kristaloidnu kardioplegijsku otopinu (78). Svi ispitanici obuhvaćeni mojim istraživanjem primali su isključivo krvnu kardioplegijsku otopinu koja ne čini toliku hemodiluciju kao kristaloidna kardioplegijska otopina. M. Ranucci i suradnici usvojem istraživanju na 3003 ispitanika isto tako zaključuju da je jaka hemodilucija tijekom izvantjelesnog krvotoka rizični činitelj nastanka neželjenih komplikacija, iako ti ispitanici nisu primali transfuziju. Nadalje, predlažu tehnike izvantjelesnog krvotoka koje smanjuju hemodiluciju, uključujući i davanje krvne kardioplegijske otopine (79).

M. Ranucci i suradnici u jednoj ranijoj studiji iz godine 2005. zaključuju da bi se negativan učinak hemodilucije mogao smanjiti povećanjem dostave kisika tijekom izvantjelesnog krvotoka na način da se dostatno poveća protok crpke sustava izvantjelesnog krvotoka (80).

Ispitanici u mojem istraživanju imali su izračunati protok krvi na crpki sustava izvantjelesnog krvotoka prema tjelesnoj površini, a srednji perfuzijski tlak tijekom izvantjelesnog krvotoka bio je prilično ujednačen. Medijan vrijednosti bio je 75 mmHg s interkvartilnim rasponom od 70 do 75 mmHg što je prikazano u Tablici 5.

Važnost perfuzijskih tehnika u smanjenju bubrežnog oštećenja M. Ranucci i suradnici naglašavaju još u svojoj studiji iz godine 1994. (64). Navedena se tematika istražuje i danas. Unatoč napretku perfuzijskih tehnika, uređaja i većem ukupnom znanju još ima otvorenih prostora i znanstvene potrebe za nova istraživanja. M. Ranucci sa suradnicima u radu iz godine

2015. retrogradno je analizirao 16.790 ispitanika u 13-godišnjem razdoblju i temeljem obradbe tih i takvih podataka zaključuje da do smanjenja bubrežnog oštećenja mogu dovesti perfuzijske tehnike pri kojima je očuvana dostava kisika tijekom izvantjelesnog krvotoka i pritom smanjen učinak prevelike hemodilucije (81).

Volumna nadoknada prije izvantjelesnog krvotoka ponekad je nužna u hipovolemičnih bolesnika kako bi se održala hemodinamska stabilnost. Ona isto tako može pridonjeti značajnijoj hemodiluciji. J. A. Campbell i suradnici u svojoj znanstvenoj studiji promatraju uticaj perioperacijskog davanja volumena na hematokrit tijekom izvantjelesnog krvotoka. Temeljem dobivenih rezultata nalaze značajnu povezanost najnižeg hematokrita s količinom datog volumena prije izvantjelesnog krvotoka (82). Ti i takvi rezultati sugeriraju da je potrebno održavati hemodinamsku stabilnost bolesnika s minimalno potrebnim davanjem volumena da bi se održala hemodinamska stabilnost. Prilično je važno davati čim manje otopina, a pri tome istodobno dostatne količine volumena kako dodani volumen nebi kasnije tijekom izvantjelesnog krvotoka prouzročio jaku hemodiluciju sa svim njezinim neželjenim učincima.

Sva ta nedavna istraživanja pokazuju važnost hemodilucije kao kliničkog problema popraćenog važnim mogućim posljedicama, a ukazuju i na multičiniteljski dodatni uticaj na njezinu razinu. Na mnoge dodatne uticaje koji mogu pojačati hemodiluciju tijekom izvantjelesnog krvotoka može se utjecati ne na neke kao što su dob, spol ili indeks tjelesne mase bolesnika ne možemo dakako utjecati.

Brojne su rasprave o mjeri hemodilucije koja neće imati neželjene učinke. Kako su osobitosti bolesnika različite i kako su dodatni činitelji rizika na poslijeoperacijski ishod brojni teško je

definirati određene vrijednosti. Pogotovo je teško definirati mjeru hemodilucije koja će imati zaštitni učinak na bubrežnu funkciju, a da ne dovede do neželjenih učinaka na druge organske sustave.

R. H. Habib i suradnici retrogradno su analizirali podatke iz provedbe 5000 srčanih operacija uz izvantjelesni krvotok. Temeljem rezultata zaključuju da je jača hemodilucija tijekom izvantjelesnog krvotoka povezana s poslijeoperacijskim pogoršanjem organske funkcije i povećanjem pobola, povećanjem boravka u jedinicama intenzivnog liječenja, povećanjem potrebnih bolničkih resursa te povećanjem kratkoročne i dugoročne smrtnosti. Predlažu stoga prospektivna randomizirana istraživanja i preporučuju da hematokrit tijekom izvantjelesnog krvotoka ne bi trebao biti ispod 22% (60). M. Swaminathan i suradnici u radu iz godine 2003. na uzorku od 1404 ispitanika podvrgnutim planiranom operacijskom zahvatu revaskularizacije srca, napominju da su ciljane vrijednosti hematokrita tijekom izvantjelesnog krvotoka od 22 do 24% te da rezultati njihova istraživanja pokazuju da prihvaćanje nižih vrijednosti koje preporučuju ondašnje upute za vođenje izvantjelesnog krvotoka (engl. *CPB management guidelines*) mogu dovesti do bubrežnog oštećenja ili oštećenja ostalih organa (65). U dvije godine kasnije objavljenoj studiji R. H. Habib i suradnicipromatraju uticaj hemodilucijske anemije na poslijeoperacijski ishod liječenja (engl. *operative outcome*). Zaključuju da je hemodilucija tijekom izvantjelesnog krvotoka s hematokritom od 24% ili nižimod toga povezana s bubrežnim oštećenjem (uključujući i akutno bubrežno zatajenje) i općenito pogoršava poslijeoperacijski ishod liječenja (83). U studiji iz godine 2011. A. Di Marco sa suradnicima zaključuje da je najniži siguran hematokrit tijekom izvantjelesnog krvotoka u nekomplikiranih i netransfundiranih bolesnika 19%. Napominje činitelje poput spola, dobi, visine, mase, indeksa tjelesne mase i indeksa tjelesne površine bolesnika koji su bitni čimbenici prilikom odluke o transfuzijskom liječenju (75).

Prigodom pokušaja definiranja mjere hematokrita tijekom izvantjelesnog krvotoka koja bi bila dovoljna i koja bi štitila prvenstveno bubrežnu funkciju potrebno je uzeti u obzir veliki broj činitelja koji utiču na cjelokupni proces. Kako je populacija bolesnika, koja se podvrgava srčanim operacijskim zahvatima, različita i s različitim pridruženim bolestima potreban je osobni pristup prema bolesniku.

Za smanjenje, tj. izbjegavanje prevelike hemodilucije danas se razvijaju tehnike izvantjelesnog krvotoka sa smanjenim volumenom „priming“ otopine. Dva su načina: tehnika s retrogradnim autolognim „primingom“ i tehnika s minimaliziranim krugom sustava cijevi. Pri tehnici s retrogradnim „primingom“ sustav cijevi se ispunjava dijelom s krvlju bolesnika retrogradnim putem duž venske kanile, a sustav s minimaliziranim krugom znatno kraće cijevi. U oba slučaja potrebno je bitno manje volumena „priming“ otopine nego u uobičajenom sustavu izvantjelesnog krvotoka. Samim time postiže se manja hemodilucija cirkulacijskog volumena krvi bolesnika (25,51,52).

Isto tako važna je perioperacijska zaštita organa te poslijeoperacijsko liječenje s pozornošću na optimizaciju funkcije organa (84,85).

Vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka osobito je važan činitelj nastanka bubrežnog oštećenja (86,87). Oštećujući je učinak izvantjelesnog krvotoka multičiniteljski i jasno je definiran i dokumentiran, a dulje djelovanje pojačava bubrežno oštećenje. U mojem se istraživanju pokazalo da jako i značajno pozitivno korelira vrijeme izvantjelesnog krvotoka s omjerima završnih i početnih vrijednosti pokazatelja bubrežnog oštećenja, tj. dulje trajanje izvantjelesnog krvotoka uvjetuje veću razliku između početnih i završnih vrijednosti pokazatelja bubrežnog oštećenja kao što je prikazano u Tablici 17.

Rani pokazatelji bubrežnog tubularnog oštećenja imaju značajnu ulogu u dijagnostici blažih, subkliničkih oštećenja u ranom poslijeoperacijskom vremenu, a danas se istražuju i njihove prognostičke mogućnosti na poslijeoperacijski ishod (88). U mojem se istraživanju prati blaga promjenljivost – porast vrijednosti ranih pokazatelja NGAL i A1M u urinu 5 sati i 24 sata nakon izvantjelesnog krvotoka što je prikazano u Tablici 8. Kada se promatra omjer vrijednosti nakon i prije izvantjelesnog krvotoka vidljivo je da se vrijednost NGAL povećala 2,11 puta, a vrijednost A1M 1,84 puta kada se promatra medijan vrijednost (Tablica 9). Isto tako postoji statistička značajnost u razinama vrijednosti NGAL i A1M prije i nakon izvantjelesnog krvotoka (Tablica 10., Tablica 11., Slika 3., Slika 4.). Zapažaju se nešto niže vrijednosti 5 sati nakon izvantjelesnog krvotoka koje se tumače razrjeđenjem u urinu, nakon što u ranom poslijeoperacijskom vremenu dolazi do stvaranja veće količine razrjeđenog urina. Slično su istraživali S. Svenmarker i suradnici godine 2011., ali na vrijednostima iz seruma za koje smatraju da su niže zbog nastale hemodilucije. Zaključuju da vrednovanje bubrežne funkcije serumskim vrijednostima treba biti uz oprez zbog hemodilucije nastale utjecajem izvantjelesnog krvotoka (89).

Razina ureje i kreatinina u serumu u mojem istraživanju nisu pokazale bitnije promjenljivosti 24 sata i 48 sati nakon izvantjelesnog krvotoka. Ti uobičajeni rutinski pokazatelji bubrežnog oštećenja, bez obzira na njihovu neosjetljivost u ranom i subkliničkom bubrežnom oštećenju, svakako da i dalje imaju stanovitu pa i važnu kliničku vrijednost, posebice u kombinaciji s ranim pokazateljima bubrežnog oštećenja. E. Macedo i suradnici u svojoj studiji iz godine 2013. nazivaju „klasične“ pokazatelje: „stari – zlatni“ biomarkeri, a rane pokazatelje bubrežnog oštećenja „novi – srebrni“, a isto tako ukazuju na vrijednost njihovog kombiniranja (57). Kombinacija tih pokazatelja bubrežnog oštećenja iz urina i seruma može nam kvalitetno

pokazati dinamiku oštećenja i u ranom i kasnijem poslijeoperacijskom razdoblju, a sve više istraživanja radi se kako bi vrijednosti imale i prognostičku osobitost. Također se istražuju i plazmatske vrijednosti ranih pokazatelja bubrežnog oštećenja kao vrlo korisni pokazatelji koji su predmet nekih budućih istraživanja (90).

U cilju smanjenja organskog oštećenja uzrokovanog izvantjelesnim krvotokom neke kardiokirurške ustanove prednost daju kirurškim tehnikama bez uporabe izvantjelesnog krvotoka (tzv. *off-pump* tehnike) (91). Te i takve tehnike čine napredak u kardijalnoj kirurgiji, uglavnom se rabe u operacijskim zahvatima revaskularizacije srca, ali se ne mogu rabiti kod velikog broja ostalih srčanih operacija posebice u operacijskim zahvatima srčanih zalistaka. Njihova zastupljenost ovisi o preferabilnosti operatera i ustanova u kojima se izvode. Izvantjelesni krvotok će unatoč svim napretcima i novim tehnikama i dalje ostati bitan i neizostavan dio velikog broja srčanih operacijskih zahvata.

6. ZAKLJUČCI

Umjeren hemodilucija tijekom srčanih operacijskih zahvata uz izvantjelesni krvotok, koja nastaje razrjeđenjem krvi tzv. „priming“ otopinom izvantjelesnog krvotoka, ima zaštitni učinak na funkciju proksimalnih bubrežnih tubula. Pri tome se misli na pad vrijednosti hematokrita uzrokovan hemodilucijom u mjeri manjoj od 60% u omjeru nakon i tijekom izvantjelesnog krvotoka.

Rani pokazatelji oštećenja proksimalnih bubrežnih tubula A1M i NGAL u urinu vrlo su korisni i osjetljivi za dokazivanje poremećaja u ranom poslijeoperacijskom vremenu nakon srčanih operacijskih zahvata uz izvantjelesni krvotok. Navedeni pokazatelji imaju posebnu vrijednost u praćenju dinamike pri blažim subkliničkim oštećenjima proksimalnih bubrežnih tubula tijekom izvantjelesnog krvotoka. A1M je pokazao nešto veću osjetljivost, dakle snažniji porast vrijednosti od NGAL.

Tzv. „klasični“ pokazatelji bubrežnog oštećenja ureja i kreatinin u serumu u svakom slučaju nisu dovoljno osjetljivi za dokazivanje ranog i subkliničkog bubrežnog oštećenja nakon srčanih operacijskih zahvata uz izvantjelesni krvotok.

U mojoj znanstvenoj studiji na ispitanicima s prijeoperacijski normalnom bubrežnom funkcijom nije se pokazalo da transfuzijsko liječenje negativno utječe na funkciju proksimalnih bubrežnih tubula u prva 24 sata nakon srčanog operacijskog zahvata uz izvantjelesni krvotok.

Duljina trajanja izvantjelesnog krvotoka značajno utječe na oštećenje bubrežne funkcije.

7. SAŽETAK

Danas se još uvijek velik broj rutinskih srčanih operacija uobičajeno izvodi uz uporabu sustava za izvantjelesni krvotok. Sustav zamjenjuje funkciju srca i pluća tijekom samog operacijskog zahvata što omogućava izvođenje operacijskog zahvata. Tehnika sustava za izvantjelesni krvotok danas je već jako napredna i u velikoj mjeri prilagođena fiziološkim funkcijama ljudskog tijela. Unatoč tome izvantjelesni krvotok ima i neželjene učinke na stanovite fiziološke funkcije organizma, a jedan od negativnih fizioloških učinaka izvantjelesnog krvotoka je moguće bubrežno oštećenje. Učestalost akutnog bubrežnog zatajenja koje se događa iza srčanih operacija uz uporabu izvantjelesnog krvotoka iznosi oko 1-5%. Učestalost subkličičkog bubrežnog oštećenja je veća, a primjenom uobičajenih kliničkih ispitivanja (ureja, kreatinin) teško se može dokazati u ranoj fazi liječenja. Tradicionalni su tzv. testovi za dijagnostiku oštećenja bubrega i to: serumska urea i kreatinin, klirens kreatinina iz urina te analiza sedimenta urina. Tim se i takvim laboratorijskim ispitivanjima teško otkrivaju početne tubulointersticijske promjene, a mogu se otkriti tek u podmaklim jačim oštećenjima. Subkličičko bubrežno oštećenje, posebice bubrežnih tubula, može se dokazati ranim pokazateljima bubrežnog oštećenja. Dvoje od pokazatelja su visoko specifični rani pokazatelji oštećenja proksimalnih bubrežnih tubula. To su proteini niske molekulske mase alfa-1-mikroglobulin (A1M) i lipokalin udružen s neutrofilnom želatinazom (NGAL) koji se određuju u urinu i čija razina sadržaja ima značajnu dijagnostičku vrijednost.

U ovome se znanstveno-istraživačkom radu prvenstveno promatrao neželjeni učinak izvantjelesnog krvotoka na oštećenje bubrega, tj. na funkciju proksimalnih tubula bubrega te utjecaj i uloga hemodilucije nastale „priming“ otopinom. Za definiranje bubrežnog oštećenja

određivani su u urinu rani pokazatelji oštećenja bubrežnih tubula NGAL i A1M, a radi usporedbe vrijednosti i korisnosti određivani su u serumu i uobičajene tvari urea i kreatinin.

U ovom su istraživanju prikazani rezultati prospektivne opažajne studije u koju je uključeno 158 ispitanika podvrgnutih planiranim srčanim operacijama uz uporabu izvantjelesnog krvotoka. Promatrao se uticaj hemodilucije u dvije skupine ispitanika. Skupina ispitanika s blagom hemodilucijom definirana je kao ona u kojoj je omjer vrijednosti hematokrita nakon operacije s vrijednostima hematokrita tijekom operacije veći od 60%, a skupina s umjerenom hemodilucijom je ona u kojoj je omjer vrijednosti hematokrita nakon operacije s vrijednostima hematokrita tijekom operacije manji od 60%.

Iz rezultata ovog istraživanja može se zaključiti da umjerena hemodilucija tijekom srčanih operacijskih zahvata uz izvantjelesni krvotok koja nastaje razrjeđenjem krvi tzv. „priming“ otopinom izvantjelesnog krvotoka ima zaštitni učinak na funkciju proksimalnih bubrežnih tubula.

Rani pokazatelji oštećenja proksimalnih bubrežnih tubula A1M i NGAL u urinu vrlo su korisni i osjetljivi za dokazivanje poremećaja u ranom poslijeoperacijskom vremenu nakon srčanih operacijskih zahvata uz izvantjelesni krvotok. Navedeni pokazatelji imaju posebnu vrijednost u praćenju dinamike pri blažim subkliničkim oštećenjima proksimalnih bubrežnih tubula tijekom izvantjelesnog krvotoka. A1M je pokazao nešto veću osjetljivost i porast vrijednosti od NGAL. Tzv. „klasični“ pokazatelji bubrežnog oštećenja ureja i kreatinin u serumu nisu dovoljno osjetljivi za dokazivanje ranog i subkliničkog bubrežnog oštećenja nakon srčanih operacijskih zahvata uz izvantjelesni krvotok. U studiji se na ispitanicima s prijeoperacijski normalom bubrežnom funkcijom nije pokazalo da transfuzijsko liječenje

negativno utječe na funkciju proksimalnih bubrežnih tubula u prva 24 sata nakon srčanog operacijskog zahvata uz izvantjelesni krvotok. Rezultati istraživanja vidljivo pokazuju da duljina izvantjelesnog krvotoka značajno utječe na oštećenje bubrežne funkcije.

8. SUMMARY

Effects of hemodilution on renal function after exposure of cardiopulmonary bypass

Mirabel Mažar, 2016.

Nowadays still a great number of heart surgeries is usually carried out with the use of the system of cardiopulmonary bypass. The system replaces the function of heart and lungs during the surgery which enables it. The technique of the system for cardiopulmonary bypass is nowadays very modern and to a great extent is adapted to physiological functions of our organism. Despite that cardiopulmonary bypass has unwanted effects on some physiological functions of our organism. One of the negative physiological effects of cardiopulmonary bypass is a possible kidney damage. The frequency of kidney failure which happens after a surgery with the use of cardiopulmonary bypass is a possible kidney damage. The frequency of acute kidney failure which happens after heart surgeries with the use of cardiopulmonary bypass is about 1-5 %. The frequency of subclinical kidney damage is bigger and by routine traditional clinical tests it can hardly be proved in earlier stages. The traditional tests, the so called tests for diagnostic kidney damage, are serumal urea and the clearance of creatinine from urine and the analysis of the sediments of urine. Initial tubulo-interstitial changes are discovered with great difficulty. However, they can be discovered in greater damages. Subclinical kidney damage, especially kidney tubules, can be proved in early indicators of kidney damage. The two mentioned indicators are highly specific early indicators of the damage of kidney tubules – the protein of low molecular mass alpha-1- microglobulin (A1M) and lipocalin associated with neutrophil gelatinase (NGAL) which are determined in urine.

This paper primarily studied unwanted effects of cardiopulmonary bypass upon kidney damage, that is to say, the function of proximal tubules of kidneys and the influence and role of hemodilution on renal function caused by „priming“ solution. In order to define kidney damage, early indicators of damaged kidney proximal tubules NGAL and A1M were determined in urine and for the sake of comparison they were determined in serum as well as traditional tests of urea and creatinine.

This research showed the results of a prospective study which included 158 subjects who were subjected to elective heart surgeries with the use of cardiopulmonary bypass. The influence of hemodilution was observed in two groups. The first group of subjects with mild hemodilution was defined as the one where the ratio of hematocrits after a surgery in comparison with hematocrits during the surgery was greater than 60%. The second group of subjects with moderate hemodilution was the group where the ratio of hematocrits after the surgery in comparison with hematocrits during the surgery was less than 60 %.

This research shows that moderate hemodilution during heart surgeries accompanied by cardiopulmonary bypass which is caused by diluted blood, the so called „priming solution“ of cardiopulmonary bypass, has an important effect upon the function of proximal kidney tubules.

Early indicators of the damage of proximal kidney tubules A1M and NGAL in urine are very helpful and sensitive in proving disorders in early postoperative period of time after heart surgeries accompanied by cardiopulmonary bypass. The mentioned indicators have special values in observing dynamics during milder subclinical damages of proximal kidney tubules during cardiopulmonary bypass. A1M showed slightly greater sensitivity and increase of value than NGAL. The so called „classical“ indicators of kidney damage urea and creatinine

in serum are not enough sensitive to prove early and subclinical kidney damage after heart surgeries accompanied by cardiopulmonary bypass. The study did not show, that in subjects with preoperative normal kidney function, transfusion treatment has a negative effect on the function of proximal kidney tubules during 24 hours after a heart surgery accompanied by cardiopulmonary bypass. The results of the study show that the length of cardiopulmonary bypass significantly influences the damage of kidney function.

9. LITERATURA

1. Hammon J Wi . Extracorporeal Circulation: Organ Damage. In: Cohn LH, ed. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw-Hill, 2008;389-414
2. Mashimoto K, Miyamoto M, Suzuki K, Morikoshi S, Matsui M, Arai T, Kurosawa M. Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass. The role of elastase and vasoactive mediators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104(3):666-673
3. Conlon PI, Stafford-Smith M, Whit WD, Newman M, King S, Wihn MP. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):115-9
4. Westhuyzen J, McGriffin DC, McCarthy J. Tubular nephrotoxicity after cardiac surgery utilising cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta* 1994;228:123-132
5. Ramsay JG. The respiratory, renal and hepatic systems: effects of cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. In: Mora CT ed. *Cardiopulmonary bypass*. New York: Springer-Verlag, 1995;147-168
6. Abu-Omar Y. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion* 2006;21(4):209-213
7. Provenchere S, Plantefevre G, Hufnagel G. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors and effect on clinical outcome. *Anesth Analg* 2003;96:1258-1264
8. Mangos GJ, Brown MA, Chan WY. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med* 1995;25:284-289
9. Gormley SMC, McBride WT, Armstrong MA. Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal dysfunction during cardiac surgery. *Anesthesiology* 2000;93:1210-1216
10. Jores A, Kordonouri O, Schiesser A. Urinary excretion of tromboxane and markers for renal injury in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1994;18:565-569

11. Simmons PI, Anderson RJ. Increased serum creatinine a marker for adverse outcome before and after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2002;30:1664-1665
12. Ryckwaert F, Boccara G, Frappier JM, Colson PH. Incidence, risk factors and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2002;30:1495-1498
13. Jung K. Urinary enzymes and low molecular weight proteins as markers of tubular dysfunction. *Kidney International* 1994;46:S29-33
14. Stonard MD, Gore CW, Oliver GJA, Smith K. Urinary enzymes and protein patterns as indicators of injury to different regions of the kidney. *Toxicol Sci* 1987;9(2):339-351
15. Guder WG, Hoffman W. Markers for the diagnosis and monitoring of renal tubular lesions. *Clin Nephrol* 1992;38:S3-S7
16. Knepper MA, Wade JB, Terris J. Renal aquaporins. *Kidney Int* 1996;49:1712-1717
17. Mantur M, Kemoni H, Dabrowski M. Alpha-1-microglobulin as a marker of proximal tubular damage in urinary tract infection in children. *Clin Nephrol* 2000;53:283-287
18. Penders J, Delanghe JR. Alpha-1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta* 2004;346:107-118
19. Yu H, Yanagisawa Y, Forbes M, Cooper E, Crockson R, MacLennan I. Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. *J Clin Pathol* 1983;36(3):253-259
20. Andersson L, Haraldsson B, Johansson C, Barregard L. Methodological issues on the use of urinary alpha-1-microglobuline in epidemiological studies. *Nephrol Dial Transplant* 2007;0:1-5
21. Iqbal MP, Sharif HM, Mehboobali N, Yousuf FA, Khan AH, Sellke F. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Journal of The College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2008;18(2):74-77

22. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238
23. Mori K, Nakao K. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney International* 2007;71:967-970
24. Akerstorm B, Logdberg L, Beggard T, et al. Alpha-1- microglobulin: a yellow-brown lipocalin. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000;18;1482(1-2):172-184
25. Hammon J Wi . Extracorporeal Circulation: Perfusion System. In: Cohn LH. ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2008:350-370
26. Mangano CM, Hill L, Cartwright CR, Hindman BJ. Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist. In: Kaplan JA. ed. *Cardiac anesthesia*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999:1061-111
27. Hammon J Wi. Extracorporeal Circulation: The Response of Humoral and Cellular Elements of Blood to Extracorporeal Circulation. In: Cohn LH. ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2008:370-389
28. Bocci V, Paulesu L, Pressina GP. The renal catabolic pathways of cytokines. *Contrib Nephrol* 1993;101:55-66
29. Verier ED, Morgan EN. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;66:S17-19
30. Lazenby WD, Ko W, Zelano JA, et al. Effects of temperature and flow rate on regional blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;53:957-964
31. Jonas AR. Metabolic response. Part four: Pathophysiology of cardiopulmonary bypass and its relation to age. In: Jonas AR, Elliot MJ ed. *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children*. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994:205-224

32. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(9):1505-1517
33. Myers BD, Moran SM. Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med* 1986;314:97-105
34. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rossi P, Calo M, Salandin V, Da Ros A, Micheletto F, Simini G. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1489-95
35. Hal TS. The pathophysiology of cardiopulmonary bypass. The risks and benefits of hemodilution. *Chest* 1995;107:1125-1133
36. Vermeer H, Teerenstra S, De Sevaux RGL, Van Swieten HA, Weerwind PW. The effect of hemodilution during normothermic cardiac surgery on renal physiology and function: a review. *Perfusion* 2008;23:329-338
37. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla – its implication for disease. *N Engl J Med* 1995;332:647-655
38. Swaminathan M, East C, Phillips-Bute B et al. Report of a substudy on warm versus cold cardiopulmonary bypass: changes in creatinine clearance. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1603-1609
39. Marty AT, Myamoto AM, Weil MH, Philips PA. Oncotic normalisation after dilutional bypass and hypothermia. *Arch Surg* 1974;109:61-64
40. Sanchez de LR, Paterson JL, Sykes MK. Changes in colloid osmotic pressure with plasma albumin concentration associated with extracorporeal circulation. *Br J Anesth* 1982;54:465-473

41. Pries AR, Secomb TW, Sperandio M, Gaehtgens P. Blood flow resistance during hemodilution: effect of plasma composition. *Cardiovasc Res* 1998;37:225-235
42. Habler O, Kleen M, Hutter J et al. Effects of hemodilution on splanhnic perfusion and hepatorenal function. *Eur J Med Res* 1997;2:419-429
43. Jamnicki M, Kocian R, Van der Linden P, Zaugg M, Spahn DR. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations and clinical use. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:747-754
44. Olof P, Hellberg A, Kallskog O, Wolgast M. Red cell trapping and postischemic renal blood flow. Differences between the cortex, outer and inner medulla. *Kidney Int* 1991;40:625-631
45. Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med* 2002;30(Suppl.5):235-240
46. Andersson G, Jennische E. Lack of casual relationship between medullary blood congestion and tubular necrosis in postischaemic kidney damage. *Acta Physiol Scand* 1987;130:429-432
47. Čepelak I, Štraus B, Dodig S, Labar B. *Medicinsko-biokemijske smjernice*. Zagreb: Medicinska naklada, 2004
48. Anesthetic Pharmacology, Section 4. In: Kaplan JA. ed. *Cardiac anesthesia*. 4th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999:535-686
49. Schmid C., Philipp A. Anticoagulation. In: Schmid C, Philipp A. eds. *Guidelines for Extra-corporeal circulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2011:22
50. Shore-Lesserson L, Gravlee GP. Anticoagulation for Cardiopulmonary Bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, Ungerleider RM. eds. *Cardiopulmonary Bypass, Principles and Practice*. 3rd edition, Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2008:472-501

51. Schmid C, Philipp A. Preparing ECC. In: Schmid C, Philipp A. eds. Guidelines for Extracorporeal circulation. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2011:65
52. Cooper JR, Giesecke NM. Hemodilution and Priming Solutions. In: Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, Ungerleider RM. eds. Cardiopulmonary Bypass, Principles and Practice. 3rd edition, Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2008:411-422
53. European Pharmacopoeia, Strasbourg, 2004, poglavlje: Statistička analiza rezultata bioloških određivanja i ispitivanja
54. Francetić I, Vitezić D. Osnove kliničke farmakologije. Zagreb: Medicinska naklada, 2007
55. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. 55 izdanje, Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2012
56. Cullen MR, Murray PT, Fitzgibbon MC. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Ann Clin Biochem* 2012;49:190-193
57. Macedo E, Mehta RI. Biomarkers for acute kidney injury: combining the new silver with the old gold. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1064-1070
58. Weber MH, Scholz P, Stibbe W, Scheler F. Alpha-1-Mikroglobulin in urin und serum bei proteinurie und niereninsuffizienz. *Klin Woch* 1985;63:711-717
59. Jonas RA. Optimal hematocrit for adult cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:672
60. Habib RH, Zacharias A, Schwan TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1438-1450
61. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, Du Bois WJ, Sason C et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997;96:194-199

62. De Foe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom R et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;71:769-776
63. Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, Bellinger DC, Visconti KJ, Du Plessis AJ et al. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;1765-1774
64. Ranucci M, Pavesi M, Mazza E, Bertucci C, Frigiola A, Menicanti L et al. Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of the cardiopulmonary bypass technique. *Perfusion* 1994;9:319-326
65. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:784-792
66. Mason J, Welsch J, Torhorst J. The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia. *Kidney Int* 1987;31:65-71
67. Hellberg PO, Bayati A, Kalskog O, Wolgast M. Red cell trapping after ischemia and long-term kidney damage: Influence of hematocrit. *Kidney Int* 1990;37:1240-1247
68. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Kaskia J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:391-400
69. Loor G, Rajeswaran J, Li L, Sabik JF, Blackstone EH, McCrae KR, Koch CG. The least of 3 evils: exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(6):1480-1487
70. Huybregts RA, De Vroege R, Jansen EK, Van Schijndel AW, Christiaans HM, Van Oeveren W. The association of hemodilution and transfusion of red blood cells with

biochemical markers of splanhnic and renal injury during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2009;109:331-339

71. Mehta RH, Castelvechio S, Ballotta A, Bossone E, Ranucci M. Association of gender and lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass with acute kidney injury and operative mortality inpatients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013;96:133-140
72. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001;71:769-776
73. Ng RR, Chew ST, Liu W, Shen L, Ti LK. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after coronary artery bypass graft surgery in an Asian population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1356-1361
74. Loor G, Li L, Sabik JF, Rajeswaran J, Blackstone EH, Koch CG. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:654-662
75. Di Marco A, Velez H, Soltero E, Magraner M, Bredy R. Lowest safe hematocrit level on cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Bol AsocMed P R* 2011;103(2):25-29
76. Boldt J, Brenner T, Lang J, Kumle B, Isgro F. Kidney-specific proteins in elderly patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2003;97:1582-1589
77. Piccione W. Cardiac surgery in the elderly: what have we learned? *Crit Care Med* 1998;26:196-197
78. Gunday M, Bingol H. Is crystalloid cardioplegia a strong predictor of intra-operative hemodilution. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:23

79. Ranucci M, Conti D, Castelvechio S, Menicanti L, Frigola A, Pelissero G. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89:11-7
80. Ranucci M, Romitti F, Isgro G, Cotza M, Brozzi S, Boncili A, Ditta A. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2213-2220
81. Ranucci M, Aloisio T, Carboni G, Balota A, Pistuddi V, Menicanti L, Frigiola A. Acute kidney injury and hemodilution during cardiopulmonary bypass: A changing scenario. *Ann Thorac Surg* 2015;100(1):95-100
82. Campbell JA, Holt DW, Shostrom VK, Durham SJ. Influence of intraoperative fluid volume on cardiopulmonary bypass hematocrit and blood transfusions in coronary artery bypass surgery. *J Extra Corpor Technol* 2008;40:99-108
83. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularisation: implications on operative outcome. *Crit Care Med* 2005;33:1749-1756
84. Smith MS. Perioperative renal dysfunction: implications and strategies for protection. In Newman MF. ed. *Perioperative organ protection. A Society of Cardiovascular Anesthesiologist monograph*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003;89-124
85. Higgins TL, Yared JP, Ryan T. Immediated postoperative care of cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:643-658
86. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003;75:906-912

87. Wesselink RM, DeBoer A, Morshuis WJ, Leusink JA. Cardio-pulmonary bypass time has important independent influence on mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:1141-1145
88. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:246-255
89. Svenmarker S, Haggmark S, Holmgren A, Naslund U. Serum markers are not reliable measures of renal function in conjunction with cardiopulmonary bypass. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2011;12:713-717
90. Ghonemy TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(3):582-588
91. Loeff BG, Epema AH, Navis G, Ebels T, VanOeveren W, Henning R. Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. *Chest* 2002; 121:1190-1194

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 10. studenog 1968. u Zagrebu. Osnovnoškolsko i srednješkolsko obrazovanje završio sam u Zagrebu. Diplomirao sam u predviđenom roku na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 10. prosinca 1993. Obvezni pripravnički staž u trajanju od godine dana odradio sam u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“. Sudionik sam domovinskog rata. Obnašao sam dužnost zapovjednika saniteta II bojne 99. brigade Hrvatske vojske. Od 1995. zaposlen sam u KBC Zagreb. Zaposlen sam u Klinici za anesteziju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Odjelu za anesteziju i intenzivno liječenje kardiokirurških bolesnika. Specijalistički ispit iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja položio sam 17. svibnja 2000. Sveučilišni znanstveni poslijediplomski studij iz područja prirodnih znanosti, znanstvenog polja Biologija, smjer Fiziologija i imunobiologija završio sam na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Magistrirao sam 25. veljače 2010. s temom „Utjecaj duljine izvantjelesnog krvotoka na oštećenja bubrega u djece“. Treću godinu doktorskog studija pohađao sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Ispit iz uže specijalizacije intenzivne medicine položio sam 30. svibnja 2012. Naziv primarijus stekao sam sukladno uvjetima 6. listopada 2014. Oženjen sam i otac sam dvoje djece.