

# Epidemiologija akutne ozljede bubrega u kritičnih bolesnika

---

**Nikić, Vedrana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:472575>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Vedrana Nikić**

**EPIDEMIOLOGIJA AKUTNE OZLJEDE  
BUBREGA U KRITIČNIH BOLESNIKA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Vedrana Nikić**

**EPIDEMIOLOGIJA AKUTNE OZLJEDE  
BUBREGA U KRITIČNIH BOLESNIKA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

Rad je ostvaren u: Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Ivić, dr. med.

Rad ima 35 listova i 12 tablica.

## ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dubravki Ivić, dr. med., na predloženoj temi, stručnim savjetima i usmjeravanju tijekom provođenja istraživanja i pisanja diplomskog rada. Bez njene pomoći i požrtvornosti ovaj rad ne bi bio uspješan.

Najviše zahvaljujem svojim roditeljima i bratu koji su me podržavali tijekom svih godina fakulteta i bili oslonac u svemu.

I na kraju zahvaljujem prijateljima i kolegama koji su sa mnom prolazili kroz teške trenutke i slavili uspjehe.

## SADRŽAJ

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD.....                                         | 1  |
| 1.1. Prerenalna akutna bubrežna ozljeda.....         | 1  |
| 1.2. Intrizična akutna bubrežna ozljeda.....         | 1  |
| 1.3. Postrenalna akutna bubrežna ozljeda .....       | 2  |
| 1.4. Klasifikacija akutne bubrežne ozljede.....      | 2  |
| 1.5. Patogeneza akutne ozljede bubrega.....          | 3  |
| 1.6. Patohistološki nalaz u AOB .....                | 3  |
| 1.7. Klinička slika AOB .....                        | 4  |
| 1.8. Diferencijalna dijagnoza .....                  | 4  |
| 1.9. Dijagnostički postupci za utvrđivanje AOB ..... | 5  |
| 1.10. Biomarkeri.....                                | 5  |
| 1.11. Liječenje AOB.....                             | 6  |
| 1.12. Indikacija za hemodijalizu .....               | 7  |
| 2. HIPOTEZA.....                                     | 8  |
| 3. CILJ RADA.....                                    | 9  |
| 4. ISPITANICI I METODE.....                          | 10 |
| 4.1. Ustroj studije .....                            | 10 |
| 4.2. Ispitanici .....                                | 10 |
| 4.3. Metode.....                                     | 10 |
| 4.4. Statističke metode .....                        | 11 |
| 5. REZULTATI .....                                   | 12 |
| 6. RASPRAVA.....                                     | 24 |
| 7. ZAKLJUČAK.....                                    | 29 |

|     |                  |    |
|-----|------------------|----|
| 8.  | SAŽETAK.....     | 30 |
| 9.  | SUMMARY.....     | 31 |
| 10. | LITERATURA ..... | 32 |
| 11. | ŽIVOTOPIS.....   | 35 |

## POPIS KRATICA

|         |                                                                                                                     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AOB     | akutna ozljeda bubrega                                                                                              |
| ATN     | akutna tubularna nekroza                                                                                            |
| GF      | glomerulana filtracija                                                                                              |
| JIL     | jedinica intenzivnog liječenja                                                                                      |
| KIM – 1 | engl. <i>kidney injury molecule 1</i>                                                                               |
| IL – 18 | interleukin 18                                                                                                      |
| NGAL    | engl. <i>neutrophil gelatinase – associated lipocalin</i>                                                           |
| RIFLE   | engl. <i>Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End stage kidney disease</i>                            |
| AKIN    | engl. <i>Acute Kidney Injury Network</i>                                                                            |
| KDIGO   | engl. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>                                                               |
| SAPS II | engl. <i>Simplified Acute Physiology Score</i>                                                                      |
| SOFA    | klasifikacijski bodovni sustav disfunkcije ili zatajenja organa (engl. <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> ) |
| NSAIL   | nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. <i>Nonsteroidal anti – inflammatory drugs</i> )                             |
| HES     | hidroksietil škorb (engl. <i>Hydroxyethyl starch</i> )                                                              |
| DIK     | diseminirana intravaskularna koagulacija                                                                            |
| ARDS    | akutni respiratorni distres sindrom (engl. <i>Acute respiratory distress syndrome</i> )                             |
| MODS    | multiorganska disfunkcija (engl. <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i> )                                       |



## 1. UVOD

Akutna ozljeda bubrega (AOB) je brzo pogoršanje glomerulane filtracije koje je praćeno zadržavanjem otpadnih dušičnih tvari u krvi (1). Oligurija (manje od 500 mL mokraće izlučene u 24 sata) ili anurija (manje od 100 mL mokraće izlučene u 24 sata) se javljaju u oko 80 % pacijena s AOB, dok je u ostalih pacijenata mokrenje uredno i to se naziva neoligurična akutna ozljeda bubrega (1, 2). Razlikuju se tri oblika AOB: prerenalni, koji se javlja u 70 % slučajeva, intrinzični, u 25 % i postrenalni u 5 % slučajeva.

### 1.1. Prerenalna akutna bubrežna ozljeda

Nastaje zbog smanjenog volumena cirkulacije (kardiogeni šok, kongestivno zatajenje srca, tamponade perikarda, plućna embolija, anafilaktički ili posttraumatski šok), manjka intravaskularnog volumena (povraćanje, proljev, krvarenje, nedovoljna nadoknada tekućine), intrarenalne vazokonstrikcije (radiokontrastna sredstva, endotoksin), okluzije krvnih žila bubrega te poremećene bubrežne autoregulacije (lijekovi) (3). Osim hipovolemije, vazokonstrikciju i akutnu bubrežnu ozljedu izazivaju i bakterijski endotoksini, jodna kontrastna sredstva, nesteroidni antireumatici, hiperkalcijemija i neki imunosupresivi (1).

Brzo rješenje u prerenalnoj ozljedi je popravljivanje perfuzije. Ako hipoperfuzija bubrega potraje dulje, funkcionalno prerenalna bubrežna ozljeda prelazi u ishemijsku akutnu tubularnu nekrozu i nastaje intrinzična bubrežna azotemija (2). Osobe starije životne dobi, dijabetičari i bolesnici s postojećim smanjenjem funkcije bubrega i kongestivnim zatajenjem srca posebno su osjetljivi na hipovolemiju te se kod njih akutna bubrežna ozljeda može razviti nakon kratkog trajanja hipoperfuzije bubrega (1).

### 1.2. Intrinzična akutna bubrežna ozljeda

Uzroci intrinzičnog AOB su dugotrajna hipoperfuzija bubrega, infekcije bubrega ili reakcija na sustavnu infekciju (septička stanja izazvana aerobnim i anaerobnim bakterijama, leptospirama), bubrežne bolesti (akutni glomerulonefritis, pijelonefritis, nebakterijski intersticijski nefritis, sistemne bolesti koje zahvaćaju bubrege), egzogeni toksini (nefrotoksični lijekovi, jodna

kontrastna sredstva, trovanja teškim metalima), endogeni toksini (akutni pankreatitis, hemoliza, rabdomioliza), metabolički poremećaji (hiperkalcijemija, hiperuricemija) te zbog opekline, ozeblina ili strujnih udara (4).

U oko 50 % slučajeva intrinzičnih oblika AOB u podlozi je poremećena hemodinamika, najčešće povezano sa sepsom. Egzogeni nefrotoksini uzrokuju AOB u 25 % slučajeva, endogeni toksini u 20 %, dok su primarne bubrežne bolesti uzrok intrinzične AOB u 5 % slučajeva (2).

Akutna tubularna nekroza je stanje karakterizirano naglim porastom ili pogoršanjem postojeće azotemije zbog hipoperfuzije bubrega ili zbog djelovanja nefrotoksina (4). U podlozi je u većini slučajeva više etioloških čimbenika, pri čemu sepsa ima najznačajniju ulogu. AOB u sepsi često je samo dio zatajenja više organskih sustava. Lijekovi su najčešći nefrotoksični agensi koji uzrokuju akutnu tubularnu nekrozu. Na prvom mjestu su aminoglikozidi, amfotericin B, vankomicin, rifampicin, neki cefalosporini i kemoterapeutici. Akutna tubularna nekroza može nastati zbog odlaganja kristala mokraćne kiseline u tubulima, najčešće nakon kemoterapije leukemija i limfoma. To stanje (ATN) ne može se brzo izliječiti nadoknadom tekućine ili uklanjanjem uzrocnog čimbenika. Ako osoba preživi bolest koja je dovela do AOB, oporavak funkcije bubrega može se očekivati tijekom nekoliko tjedana (1, 2).

### **1.3. Postrenalna akutna bubrežna ozljeda**

Najčešće nastaje zbog opstrukcije mokraćnih puteva i to kod starijih muškaraca s bolešću prostate, osoba s jednim bubregom i u osoba oboljelih od malignih bolesti u maloj zdjelici.

Sumnju na postrenalnu akutnu bubrežnu ozljedu pobuđuje naglo nastala anurija, značajne varijacije u količini mokraće, anamneza nefrolitijaze, poremećaj pražnjenja mjehura, prisutnost samo jednog bubrega te stanja nakon zračenja genitalnih karcinoma (1, 2).

### **1.4. Klasifikacija akutne bubrežne ozljede**

Godine 2004. objavljena je i prihvaćena RIFLE klasifikacija, nakon toga je, 2007. godine, prihvaćena AKIN klasifikacija da bi konačno 2012. godine bila objavljena i prihvaćena KDIGO klasifikacija koja obuhvaća i RIFLE i AKIN. Po KDIGO klasifikaciji koncentracija kreatinina u

serumu mora biti jednaka ili viša od 26,5  $\mu\text{mol/L}$  tijekom 48 sati ili mora doći do porasta koncentracije kreatinina za 1,5 puta u odnosu na početnu vrijednost tijekom 7 dana, a izlučivanje mokraće mora biti smanjeno na manje 0,5 ml/kg/h tijekom 6 sati. Dovoljan je samo jedan od ovih uvjeta za postavljanje dijagnoze AOB. Prema KDIGO klasifikaciji razlikuju se tri stadija AOB. Stadij 1 karakterizira porast serumske koncentracije kreatinina za 1,5 do 1,9 puta od početne vrijednosti koja je jednaka ili viša od 26,5  $\mu\text{mol/L}$ , uz izlučivanje mokraće manje od 0,5 ml/kg/h tijekom 6 do 12 sati. U stadiju 2 porast koncentracije kreatinina iznosi 2,0 do 2,9 puta više od početne vrijednosti uz izlučivanje mokraće manje od 0,5 ml/kg/h tijekom više od 12 sati. U stadiju 3 serumska koncentracija kreatinina je 3,0 puta veća od početne vrijednosti, odnosno iznosi jednako ili više od 353,6  $\mu\text{mol/L}$ , uz izlučivanje mokraće manje od 0,3 ml/kg/h tijekom više od 24 sata ili anurija (8, 12, 19).

### 1.5. Patogeneza akutne ozljede bubrega

U podlozi AOB su vaskularni, glomerularni ili tubularni poremećaj (2, 12).

Zbog sniženog tlaka u aferentnoj arterioli dolazi do smanjenja tlaka u glomerulima koji izravno smanjuje glomerularnu filtraciju, zatim do smanjene perfuzije tubula koji su jako osjetljivi na hipoksiju, što rezultira disfunkcijom i nekrobiozom stanica. Glomerularna filtracija biva smanjena zbog smanjene propusnosti glomerularnog filtra uslijed promjena na glomerularnom endotelu i filtracijskoj membrani. Tomu se pridružuju tubularni čimbenici. Opstrukcija tubularnog lumena nastaje kao posljedica gomilanja kristala sulfonamida, urata, cilindara u lumenu tubula. Zbog oštećenja proksimalnih tubula biva smanjena reapsorpcija natrija, a time se pogoršava ishemija i još više smanjuje GF (12, 13, 14).

### 1.6. Patohistološki nalaz u AOB

Svjetlosnim mikroskopom vide se oštećenja na tubularnom epitelu, endotelu i stanicama. Elektronskim mikroskopom vide se promjene na mitohondrijima (zadebljali s gustim agregatima i mijeloidnim tjelešcima), stanice su blijede s mjestimičnim oštećenjima stanične membrane. Vidljive histološke promjene su najčešće u epitelnim stanicama proksimalnog tubula (1, 2, 12).

### 1.7. Klinička slika AOB

U početnoj fazi AOB prevladavaju simptomi osnovne bolesti koja je dovela do insuficijencije bubrega. Uočava se oligoanurija, porast koncentracije dušičnih tvari u krvi, a mokraća je tamnije boje zbog prisutnosti krvi, staničnih elemenata i raspadnih produkata tkiva. Zbog smanjene koncentracijske sposobnosti bubrega osmolalnost mokraće često je slična vrijednostima osmolalnosti plazme. Iako u oko 20 % bolesnika diureza ostaje očuvana, porast koncentracije dušikovih tvari u krvi i niska osmolalnost izlučene mokraće upućuju na razvoj AOB. Na postrenalnu AOB treba posumnjati kod potpunog prestanka mokrenja (2). Ako unos tekućine premašuje diurezu, može doći do nakupljanja tekućine u tijelu, razvoja perifernih edema, edema pluća i hipertenzije (5). U kirurških bolesnika češće se viđa negativna tekućinska ravnoteža zbog znatnih gubitaka tekućine fistulom, drenom, znojenjem ili sondom (6). Zbog nedovoljne eliminacije, a često i pojačanog oslobađanja vodikovih iona, razvija se metabolička acidoza s dubokim acidotičnim disanjem (Kussmaulovo disanje). Hiperkalijemija nastaje kao posljedica smanjenog izlučivanja kalija bubrezima uz (njegov) povećan izlazak iz stanica, što može biti uzrok mišićne slabosti i srčanih aritmija (2). Neliječeno, ovo stanje dovodi do brojnih kardiovaskularnih, neuroloških, probavnih i hematoloških komplikacija kao što su pleuralni izljevi, kongestija pluća s transudacijom tekućine u alveole s razvojem plućnog edema, poremećaja svijesti u rasponu od somnolencije do kome, povraćanja, krvarenja iz probavnog sustava, hemolize, smanjenja eritopoeze, DIK-a i infekcija (1, 12, 13).

### 1.8. Diferencijalna dijagnoza

Prema simptomima nije uvijek lako razlikovati akutnu od kronične bubrežne ozljede. Normalne vrijednosti serumske koncentracije kreatinina prije sadašnje bolesti jedina su sigurna potvrda akutne ozljede bubrega. Na kroničnu ozljedu bubrega upućuju podaci o dugotrajnim tegobama, učestalom noćnom mokrenju, hipertenziji i anemiji. Smanjeni bubrezi uvijek su znak kronične ozljede dok bubrezi normalne veličine ili povećani upućuju na AOB. U svakog pacijenta s akutnom ozljedom bubrega treba isključiti postojanje opstrukcije. Uspostava otjecanja mokraće riješit će AOB, a dugotrajna opstrukcija može dovesti do ireverzibilnog gubitka funkcije bubrega

(14). Što prije treba utvrditi je li smanjeno mokrenje nastalo zbog prerenalnih uzroka, u prvom redu hipovolemije. Valja obratiti pozornost na podatke o gubitcima tekućine povraćanjem, krvarenjem, znojenjem i kroz nazogastričnu sondu. Pregledom bolesnika utvrđujemo kliničke simptome dehidracije, uključujući oslabljen turgor kože, suhe sluznice, tahikardiju, nizak sustavni krvni tlak, osobito pri uspravljaju te (prazne) vratne vene koje se ne ispune pri ležanju. U pacijenata hospitaliziranih u jedinici intenzivnog liječenja stupanj dehidracije može se procijeliti mjerenjem centralnog venskog tlaka, koji je pri hipovolemiji niži od 8 – 12 cm vode (0,78 – 1,2 kPa) (2).

### **1.9. Dijagnostički postupci za utvrđivanje AOB**

Za utvrđivanje akutne bubrežne ozljede nužno je izmjeriti koncentraciju kreatinina i ureje u serumu jer se dijagnoza ne može postaviti samo na temelju kliničkog nalaza. Za praćenje tijeka bolesti korisno je ponoviti mjerenja više puta. Mokraća je često koncentrirana, u sedimentu se mogu pronaći cilindri, a kod uznapredovale bolesti i eritrociti, leukociti i bjelančevine. Za razlikovanje prerenalne AOB od akutne tubularne nekroze korisna je analiza osmolalnosti, natrija i kreatinina u plazmi i mokraći (1, 13, 19). Prijelaz prerenalne AOB u intrizičnu obilježava disfunkcija tubula koji smanjeno reasorbiraju vodu i natrij. U ATN oliguriju prate nalazi koji pokazuju da tubuli više ne obavljaju svoju funkciju te zbog toga osmolalnost mokraće postaje slična koncentraciji osmolalnosti plazme te je niža od 350 mmol/kg (4).

Veliku korist u dijagnosticiranju AOB imaju neinvazivni postupci, poput dijagnostike ultrazvukom, kojima se prikazuje bubrežni parenhim i veličina bubrega. Prisutnost kamenaca može se vidjeti nativnom snimkom abdomena. Infuzijskom urografijom može se i pri izraženoj bubrežnoj ozljedi dobiti podatak o izlučivanju kontrasta s jedne ili obje strane. U okolnostima kada je prisutna bubrežna ozljeda višeg stupnja, dinamička scintigrafija bubrega i infuzijska urografija imaju ograničenu vrijednost (1, 2).

### **1.10. Biomarkeri**

U posljednje vrijeme identificirano je nekoliko molekula koje mogu poslužiti kao potencijalni biomarkeri za renalnu ozljedu (8). Koriste se za praćenje rizika nastanka AOB, za prepoznavanje bolesti, diferencijalnu dijagnostiku, ciljane intervencije i predviđanje ishoda bolesti. Razlikujemo

biomarkere GF (proteini male MM, npr. kreatinin, cistatin C), biomarkere tubularne funkcije (npr. retinol vezujući protein) i biomarkere tubularnih oštećenja (npr. KIM-1, IL-18, NGAL) (8, 15, 16, 17, 18). Najveću specifičnost i osjetljivost pokazao je NGAL biomarker. Ostali biljezi zasad se nisu pokazali kao korisni pokazatelji koji bi upućivali na AOB, ali potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se biomarkeri za AOB mogli koristiti u budućnosti (8, 18).

### 1.11. Liječenje AOB

U liječenju AOB valja prije svega definirati i liječiti osnovnu bolest jer je klinički sindrom AOB često samo dio ili komplikacija osnovnog patološkog procesa (2). Potrebno je kontrolirati ravnotežu vode, hiperkalijemiju i metaboličku acidozu, kao i unos hrane (dijetu).

Nadoknada tekućine jedan je od najčešće korištenih terapijskih postupaka u kritičnih bolesnika (u JIL-u) kod kojih je došlo do razvoja AOB. Fiziologija nadoknade tekućine temelji se na poboljšanju perfuzije tkiva. Optimalna hemodinamska ravnoteža povoljno utječe na oporavak pacijenata oboljelih od AOB (5). Posljednjih godina provode se istraživanja kojima se pokušava dokazati koja je otopina najbolja za nadoknadu tekućine. Neki istraživači pokazali su dobre rezultate s restrikcijom koloidnih pripravaka (7), dok druge studije upućuju na veću smrtnost među pacijentima koji su primali infuzije s 6 % hidroksietilnim škrobom od onih koji su primali kristaloidne otopine, poput Ringer-ove otopine ili 0,9 % natrijevog klorida (8). Rezultati nekih studija pokazali su nižu smrtnost kod pacijenta koji, su umjesto 0,9 % otopine natrijeva klorida, primali uravnotežene kristaloidne otopine (9, 10).

Ako je količina vode u tijelu odgovarajuća, a mokrenje smanjeno, može ga se pokušati povećati diureticima. U prvim satima oligoanurije koristi se osmotski diuretik manitol dok su diuretici Henleove petlje (najčešće furosemid) djelotvorniji kod dugotrajnije oligoanurije (1, 2, 3, 11).

Hiperkalijemija je najveća opasnost u ABO jer može izazvati iznenadni zastoj srca. U hitnim okolnostima hiperkalijemija se može liječiti konzervativnom primjenom 10 – 30 mL 10 %-tne otopine kalcijeva glukonata jer je njegov učinak trenutačan (11). Davanje glukoze s inzulinom olakšava ulaz kalija u stanice i smanjuje koncentraciju kalija u plazmi. Primjenom natrijeva hidrogenkarbonata puferiraju se slobodni vodikovi ioni, a kalij se pomiče iz izvanstaničnog u unutarstanični prostor.

Metabolička acidoza korigira se infuzijom 8,4 %-tne otopine natrijeva hidrogenkarbonata.

U bolesnika s AOB osobito je važno kontrolirati unos natrija, kalija i vode hranom i infuzijama. Unos proteina se ne ograničava jer bi pojačani katabolizam mogao dovesti do razgradnje enzimskih proteina koji su neophodni za normalnu funkciju stanica. Parenteralna prehrana mora osigurati dovoljno kalorija za održavanje tjelesne težine. Energetske potrebe pokrivaju se hipertoničnom otopinom glukoze, a manjak proteina može se spriječiti dnevnim infuzijama aminokiselina (1, 2).

### **1.12. Indikacija za hemodijalizu**

Hemodijaliza je postupak bubrežnog nadomjesnog liječenja kojim se postiže pravilna regulacija elektrolita, vode i acidobazne ravnoteže, smanjenje koncentracije dušičnih tvari u krvi i ujedno smanjuje mortalitet. Provodi se svaki dan po nekoliko sati ili kontinuirano tijekom 24 sata. Potonja metoda koristi se kod cirkulacijski nestabilnih pacijenata. Osnovni postupak modificira se ovisno o tomu je li potrebno odstranjenje viška tekućine te prema hemodinamskom statusu bolesnika i stupnju katabolizma. Kod nedostatne kontrole malih molekula, kao što su kalij, urea i kreatinin i kod povećanog katabolizma, postupku dijalize pridodaje se protok dijalizata i difuzijom te se na taj način poboljšava odstranjivanje malih molekula. Najčešće primjenjivan postupak bubrežnog nadomjesnog liječenja je kontinuirana vensko – venska hemofiltracija (CVVH), a kombinirani postupak s povećanom učinkovitošću naziva se kontinuirana vensko – venska hemodijafiltracija (CDVHDF) (1, 2, 4).

## **2. HIPOTEZA**

Akutna ozljeda bubrega javlja se kao dio sindroma višeorganske disfunkcije i značajno utječe na preživljenje kritičnih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Dijagnoza i procjena težine poremećaja zasnivaju se na kliničkim kriterijima te rani i blagi oblici (AOB) često ne budu dokumentirani.



### **3. CILJ RADA**

Ciljevi su istraživanja sljedeći:

1. Utvrditi učestalost akutne ozljede bubrega u kritičnih bolesnika hospitaliziranih u polivalentnoj jedinici intenzivnog liječenja.
2. Utvrditi čimbenike rizika odgovorne za nastanak poremećaja bubrežne funkcije u tih bolesnika.
3. Utvrditi stupanj AOB i u kojoj mjeri oštećenje bubrežne funkcije utječe na ishod liječenja kritičnih bolesnika.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ustroj studije**

Istraživanje je osmišljeno kao retrospektivna studija (27).

### **4.2. Ispitanici**

Ispitanici su bolesnici hospitalizirani u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. god. kod kojih se tijekom liječenja komplicirao razvojem akutne ozljede bubrega. Kriterij uključivanja u istraživanje bio je očigledni poremećaj bubrežne funkcije (AOB) utvrđen temeljem standardnih kliničkih kriterija nakon tri ili više dana boravka u JIL-u. Nisu uključeni bolesnici koji su se zadržali u JIL-u manje od 72 sata. Također su izuzeti kardiokirurški bolesnici i oni s terminalnim zatajenjem bubrega liječeni hemodijalizom. Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkoga povjerenstva Medicinskoga fakulteta Osijek. Ispitanici nisu aktivno sudjelovali u istraživanju te je u potpunosti zadržana tajnost njihovih osobnih podataka.

### **4.3. Metode**

Relevantni podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti. Bilježene su sljedeće varijable: dob i spol, neposredan razlog prijema u JIL (hemodinamska nestabilnost poslije operacije ili iz drugih razloga, iskrvarenje, septički šok, loše opće stanje, poslijeoperacijska nedostatnost disanja ili zatajenje disanja iz drugih razloga), dijagnoza osnovne bolesti, komorbiditet (prateće bolesti poput hipertenzije, kardiomiopatije, infarkt miokarda, dijabetesa, cerebrovaskularni inzult, kronično zatajenje bubrega koje ne zahtijeva HD, maligna bolest u anamnezi). Bolesnici su grupirani prema pripadnosti: jesu li kirurški ili nekirurški. Bilježen je njihov hemodinamski status u trenutku prijema i u prvima danima do pojave AOB, primjena diuretika, nefrotoksičnih lijekova, izloženost radiologijskim pretragama s kontrastom te primjena tekućina u JIL-u. Zabilježen je dan utvrđivanja AOB i procjena stupnja oštećenja prema KDIGO kriterijima, vrijednost SOFA skora (za procjenu stupnja poremećenosti organske funkcije) na dan

utvrđivanja dijagnoze AOB, način i ishod liječenja, vrijednost SAPS II skora (za procjenu stupnja narušenosti općeg stanja) pri dolasku u JIL i otpustu ili smrti .

### 4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov Smirnovljevim testom. Razlike numeričkih varijabli između stupnjeva KDIGO testirane su Kruskal Wallisovim testom. Razlike SAPS i SOFA II skora u vrijeme prijema na JIL i u vrijeme premještanja na odjel ili smrti testirane su Wilcoxonovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program R (inačica 3.2.0).

## 5. REZULTATI

U istraživanje je uključen 131 ispitanik s akutnom ozljedom bubrega utvrđenom na temelju KDIGO kriterija. Među njima su bila 92 (70,2 %) muškarca i 39 (29,8 %) žena. Razlog prijema u JIL je u 86 (64,6 %) ispitanika bila respiratorna insuficijencija, a također je prije dolaska u JIL 86 (65,7 %) ispitanika bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu. Prema hemodinamskom statusu 47 (36,2 %) ispitanika bilo je hipertenzivno, dok je hipotenzija bila zastupljena kod 43 (33,1 %) ispitanika. Kontrastnim pretragama bilo je podvrgnuto 8 (6,1 %) ispitanika. Diuretici su bili primijenjeni kod 104 (79,4 %) ispitanika. Prema KDIGO klasifikaciji za akutnu bubrežnu ozljedu, bolest drugog stupnja bila je prisutna u najvećeg broja ispitanika, njih 67 (51,2 %). Većina ispitanika (80,9 %) liječena je konzervativno (Tablica 1).

Medijan dobi ispitanika iznosio je 70 godina (interkvartilnog raspona od 59 do 78 godina), dok je medijan dana pojave bolesti iznosio 0 (interkvartilnog raspona od 0 do 2 dana). Medijan SOFA skora kod prijema u JIL iznosio je 11 (interkvartilnog raspona od 9 do 13). Vrijednosti SAPS II skora bile su pri otpustu iz JIL-a značajno više nego kod prijema (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 2).

Nije utvrđena značajna razlika u vremenu (danu) pojave AOB s obzirom na težinu bolesti klasificiranu prema KDIGO stupnjevima AOB. Vrijednost SOFA skora bila je značajno viša (najviša) kod ispitanika s KDIGO III stupnjem bolesti (Kruskal Wallisov test,  $P < 0,001$ ). Nije nađena značajna razlika u vrijednosti SAPS II skora kod prijema i otpusta prema KDIGO stupnju AOB i prema tome jesu li ispitanici premješteni na odjel ili su umrli (Tablica 3).

**Tablica 1. Demografska i klinička obilježja ispitanika**

|                           |                              | Broj (%) ispitanika |
|---------------------------|------------------------------|---------------------|
| Spol                      | Muškarci                     | 92 (70,2)           |
|                           | Žene                         | 39 (29,8)           |
| Razlog prijema u JIL      | Respiratorna insuficijencija | 86 (64,7)           |
|                           | Ostalo                       | 45 (34,4)           |
| Liječenje osnovne bolesti | Nekirurško                   | 45 (34,4)           |
|                           | Kirurško                     | 86 (65,7)           |
| Hemodinamski status       | Hipertenzija                 | 47 (36,2)           |
|                           | Hipotenzija                  | 43 (33,1)           |
|                           | Normotenzija                 | 40 (30,8)           |
| Kontrastne pretrage       | Ne                           | 123 (93,9)          |
|                           | Da                           | 8 (6,1)             |
| Diuretici                 | Ne                           | 27 (20,6)           |
|                           | Da                           | 104 (79,4)          |
| KDIGO                     | 1                            | 10 (7,6)            |
|                           | 2                            | 67 (51,2)           |
|                           | 3                            | 54 (41,2)           |
| Ishod liječenja           | Premينو                      | 96 (73,3)           |
|                           | Premješten                   | 35 (26,7)           |
| Pristup liječenju AOB     | Dijaliza                     | 25 (19,1)           |
|                           | Konzervativno                | 106 (80,9)          |
| Ukupno ispitanika         |                              | 131 (100)           |

**Tablica 2. Medijan dobi, dana pojave bolesti, SOFA skora i SAPS II skora kod prijema i otpusta iz JIL-a**

|                     | Medijan (intervartilni raspon) | P*                |
|---------------------|--------------------------------|-------------------|
| Dob                 | 70 (59 – 78)                   | -                 |
| Dan pojave bolesti  | 0 (0 – 2)                      | -                 |
| SOFA prijem         | 11 (9 – 13)                    | -                 |
| SAPS II kod prijema | 56 (47 – 65)                   | <b>&lt; 0,001</b> |
| SAPS II kod otpusta | 77 (37 – 89)                   |                   |

\*Wilcoxon test

**Tablica 3. Dan pojave bolesti, vrijednost SOFA i SAPS II skora prema KDIGO stupnjevima AOB**

|                                                      | Broj (%) ispitanika prema KDIGO stupnju |              |                | P*                |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------|----------------|-------------------|
|                                                      | Prvi                                    | Drugi        | Treći          |                   |
| Dan pojave bolesti                                   | 1.5 (0 – 4)                             | 0 (0 – 1)    | 0 (0 – 0)      | 0.23              |
| SOFA                                                 | 7.5 (7 – 10)                            | 10 (9 – 12)  | 12.5 (11 – 14) | <b>&lt; 0.001</b> |
| Ulazni SAPS II kod onih koji su premješteni na odjel | 53 (34 – 59)                            | 48 (38 – 55) | 54 (45 – 75)   | 0,24              |
| Ulazni SAPS II kod onih koji su umrli                | 55 (36 – 62)                            | 57 (48 – 69) | 61 (52 – 67)   | 0,65              |
| SAPS II kod otpusta (premještaj na odjel)            | 24 (21 – 36)                            | 28 (21 – 32) | 26 (13 – 30)   | 0,28              |
| SAPS II kod umrlih                                   | 84 (67 – 97)                            | 83 (73 – 91) | 85 (73 – 93)   | 0,79              |

\*Kruskal Wallisov test

Značajno je više ispitanika s respiratornom insuficijencijom razvilo KDIGO II i III stupanj AOB (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ). Ispitanici s KDIGO III stupnjem bolesti, njih 22 (32,8 %) bili su značajno češće podvrgnuti hemodijalizi (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ). Nisu uočene značajne razlike u drugim parametrima među ispitanicima grupiranim prema KDIGO klasifikaciji AOB (Tablica 4).

Ako gledamo na cijelom uzorku, značajno su niže bile vrijednosti SAPS II skora kod ispitanika koji su premješteni na odjel u odnosu na vrijednosti kod dolaska u JIL, a značajno više u odnosu na ulazne vrijednosti kod onih koji su umrli (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ). Unutar svake poskupine ispitanika grupiranih prema KDIGO stupnju AOB utvrđene su značajne razlike u vrijednosti SAPS II skora kod prijema u JIL i prema ishodu liječenja (premještaj na odjel ili smrtni ishod). Kod ispitanika koji su premješteni na odjel vrijednosti SAPS II skora bile su značajno niže, a kod umrlih značajno više u odnosu na vrijednosti SAPS II skor kod prijema (Tablica 5).

**Tablica 4. Obilježja ispitanika grupiranih prema KDIGO stupnju AOB**

|                        |                              | Broj (%) ispitanika prema KDIGO stupnju |           |           | p*      |
|------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|-----------|-----------|---------|
|                        |                              | Prvi                                    | Drugi     | Treći     |         |
| Spol                   | Muško                        | 9/10                                    | 47 (70,1) | 36 (53,7) | 0,39    |
|                        | Žensko                       | 1/10                                    | 20 (29,9) | 18 (26,9) |         |
| Razlog prijema         | Respiratorna insuficijencija | 5/10                                    | 48 (71,6) | 33 (61,1) | < 0,001 |
|                        | Ostalo                       | 5/10                                    | 19 (28,4) | 21 (38,9) |         |
| Liječenje              | Nekirurško                   | 4/10                                    | 22 (32,8) | 19 (28,4) | 0,88    |
|                        | Kirurško                     | 6/10                                    | 45 (67,2) | 35 (52,2) |         |
| Hemodinamski           | Hipertenzija                 | 2/10                                    | 22 (32,8) | 23 (34,3) | 0,61    |
|                        | Hipotenzija                  | 5/10                                    | 22 (32,8) | 16 (23,9) |         |
|                        | Normotenzija                 | 3/10                                    | 22 (32,8) | 15 (22,4) |         |
| Kontrastne pretrage    | Ne                           | 5/10                                    | 39 (58,2) | 25 (37,3) | 0,42    |
|                        | Da                           | 5/10                                    | 28 (41,8) | 29 (43,3) |         |
| Diuretici              | Ne                           | 2/10                                    | 15 (22,4) | 10 (14,9) | 0,89    |
|                        | Da                           | 8/10                                    | 52 (77,6) | 44 (65,7) |         |
| Ishod                  | Premينو                      | 5/10                                    | 49 (73,1) | 42 (62,7) | 0,21    |
|                        | Premještaj                   | 5/10                                    | 18 (26,9) | 12 (17,9) |         |
| Nefrotoksični lijekovi | Ne                           | 5/10                                    | 34 (50,8) | 33 (61,1) | 0,49    |
|                        | Da                           | 5/10                                    | 33 (49,3) | 21 (38,9) |         |
| Pristup liječenju      | Dijaliza                     | 0                                       | 3 (4,5)   | 22 (32,8) | < 0,001 |
|                        | Konzervativno                | 10/10                                   | 64 (95,5) | 32 (47,8) |         |

\*Fisherov egzaktni test



**Tablica 5. Medijan vrijednosti SAPS II skora u vrijeme dolaska u JIL, premještaja na odjel i kod umrlih**

|                                         | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum -<br>maksimum | p*                |
|-----------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-------------------|
| <b>SAPS II skor - svi ispitanici</b>    |                                    |                       |                   |
| Kod prijema na odjel                    | 48 (41 – 59)                       | 1 – 93                | <b>&lt; 0,001</b> |
| U vrijeme premještaja na odjel          | 27 (21 – 32)                       | 6 –99                 |                   |
| Kod prijema na odjel                    | 57,5 (49 – 67)                     | 17 – 107              | <b>&lt; 0,001</b> |
| Kod umrlih                              | 83,5 (73,3 – 92)                   | 25 –107               |                   |
| <b>SAPS II skor - KDIGO I stupanj</b>   |                                    |                       |                   |
| Kod prijema na odjel                    | 53 (34 – 60)                       | 25 – 60               | <b>0,04</b>       |
| U vrijeme premještaja na odjel          | 24 (21 – 36)                       | 19 – 37               |                   |
| Kod prijema na odjel                    | 55 (36 – 62)                       | 31 – 66               | <b>0,03</b>       |
| Kod umrlih                              | 84 (67 – 97)                       | 56 – 105              |                   |
| <b>SAPS II skor - KDIGO II stupanj</b>  |                                    |                       |                   |
| Kod prijema na odjel                    | 48 (38 – 55)                       | 26 – 82               | <b>0,002</b>      |
| U vrijeme premještaja na odjel          | 28 (21 – 32)                       | 13 – 99               |                   |
| Kod prijema na odjel                    | 57 (48 – 69)                       | 17 – 87               | <b>&lt; 0,001</b> |
| Kod umrlih                              | 83 (73 – 91)                       | 25 – 100              |                   |
| <b>SAPS II skor - KDIGO III stupanj</b> |                                    |                       |                   |
| Kod prijema na odjel                    | 54 (45 – 75)                       | 1 – 93                | <b>0,01</b>       |
| U vrijeme premještaja na odjel          | 26 (13 – 30)                       | 6 – 60                |                   |
| Kod prijema na odjel                    | 61 (52 – 67)                       | 33 – 107              | <b>&lt; 0,001</b> |
| Kod umrlih                              | 85 (73 – 93)                       | 29 – 107              |                   |

\*Wilcoxon test

Na odjel je premješteno 35 (26,7 %) ispitanika kod kojih je tijekom boravka u JIL-u utvrđena AOB. Među njima je bilo nešto više ispitanika s prvim KDIGO stupnjem bolesti, a među

umrlima, njih 96 (73,3 %), bilo je nešto više onih s drugim ili trećim KDIGO stupnjem AOB, ali bez statistički značajne razlike s obzirom na težinu, odnosno stupanj bolesti (Tablica 6).

**Tablica 6. Ispitanici prema KDIGO stupnju i ishodu liječenja**

|                     | Broj (%) ispitanika prema KDIGO stupnju |           |           | P*   |
|---------------------|-----------------------------------------|-----------|-----------|------|
|                     | Prvi                                    | Drugi     | Treći     |      |
| Premještaj na odjel | 5/10                                    | 19 (28,4) | 11 (20,4) | 0,16 |
| Umrli               | 5/10                                    | 48 (71,6) | 43 (79,6) |      |
| Ukupno              | 10/10                                   | 67 (100)  | 54 (100)  |      |

\*Fisherov egzaktni test

Od nefrotoksičnih lijekova ispitanici s AOB najčešće su primali garamicin i kolistin, a od ostalih lijekova paracetamol i metamizol, bez značajnih razlika u odnosu na KDIGO stupanj AOB (Tablica 7).

**Tablica 7. Raspodjela ispitanika prema propisanim nefrotoksičnim lijekovima i u odnosu na KDIGO stupanj AOB**

|            | Broj (%) prema KADIGO |           |          |           | P*   |
|------------|-----------------------|-----------|----------|-----------|------|
|            | 1                     | 2         | 3        | Ukupno    |      |
| Garamicin  | 4/10                  | 19 (28,4) | 8 (14,8) | 31 (23,7) | 0,07 |
| Vankomicin | 0                     | 3 (4,5)   | 9 (16,7) | 12 (9,2)  | 0,05 |
| Kolistin   | 0                     | 9 (13,4)  | 8 (14,8) | 17 (13)   | 0,62 |

\*Fisherov egzaktni test

Od lijekova kojima je kod poremećaja bubrežne funkcije potrebna prilagodba doze, ispitanici su najčešće primali amoksicilin s klavulanskom kiselinom, cefalosporine i piperacilin s tazobaktamom. Među ispitanicima koji su primali amoksicilin s klavulanskom kiselinom bio je značajno veći udio onih s drugima stupnjem AOB, a među onima koji su primali piperacilin s tazobaktamom onih s trećim stupnjem bolesti prema KDIGO klasifikaciji (Tablica 8).

**Tablica 8. Raspodjela ispitanika prema propisanim lijekovima kojima je potrebna prilagodba doze i u odnosu na KDIGO stupanj AOB**

|                                       | Broj (%) prema KADIGO |           |           | P*          |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------|-----------|-------------|
|                                       | 1                     | 2         | 3         |             |
| Cefalosporini                         | 2/10                  | 23 (34,3) | 22 (40,7) | 0,46        |
| Amoksicilin sa klavulanskom kiselinom | 5/10                  | 41 (61,2) | 20 (37)   | <b>0,03</b> |
| Piperacilin + ili s tazobaktamom      | 0                     | 17 (25,4) | 22 (40,7) | <b>0,01</b> |
| Ciprofloksacin                        | 1/10                  | 16 (23,9) | 10 (18,5) | 0,60        |
| Ampicilin sa sublaktamom              | 1/10                  | 5 (7,5)   | 9 (16,7)  | 0,26        |
| Benzil – penicilin                    | 2/10                  | 3 (4,5)   | 0         | <b>0,01</b> |
| Penicilin                             | 0                     | 2 (3)     | 0         | 0,58        |
| Flukloksacilin                        | 0                     | 4 (6)     | 4 (7,4)   | > 0,99      |

\*Fisherov egzaktni test

Među ispitanicima s kirurškom bolesti najviše su bili zastupljeni oni s dijagnozom ileusa i malignom bolesti probavnoga trakta bez značajnih razlika pojavnosti u odnosu na stupanj AOB prema KDIGO klasifikaciji (Tablica 9).

**Tablica 9. Raspodjela ispitanika s kirurškom bolesti prema ulaznoj dijagnozi i KDIGO stupnju AOB**

|                           | Broj (%) ispitanika |          |          | P*     |
|---------------------------|---------------------|----------|----------|--------|
|                           | KDIGO 1             | KDIGO 2  | KDIGO 3  |        |
| Ileus                     | 3/10                | 9 (13,4) | 5 (9,3)  | 0,15   |
| Peritonitis               | 1/10                | 2 (3)    | 2 (3,7)  | 0,45   |
| Perforacija ulkusa        | 0                   | 2 (3)    | 2 (3,7)  | > 0.99 |
| Malignom probavnog trakta | 1/10                | 9 (13,4) | 6 (11,1) | 0,92   |
| Tumor mozga               | 0                   | 0        | 1 (1,9)  | 0,49   |

\*Fisherov egzaktni test

Od pratećih bolesti (komorbiditeta) kod ispitanika s AOB najviše je bila zastupljena hipertenzija, a potom kongestivno zatajenje srca i šećerna bolest, bez značajnih razlika u pojavnosti u odnosu na KDIGO stupanj bolesti (Tablica 10).

**Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema zastupljenosti pratećih bolesti i KDIGO stupnju AOB**

|                                 | Broj (%) ispitanika |           |           | p*     |
|---------------------------------|---------------------|-----------|-----------|--------|
|                                 | KDIGO 1             | KDIGO 2   | KDIGO 3   |        |
| Fibrilacija atrijska            | 3 (30)              | 20 (29,9) | 7 (13)    | 0,06   |
| Arterijska hipertenzija         | 4 (40)              | 43 (64,2) | 28 (51,9) | 0,22   |
| Srčana dekompenzacija           | 2 (20)              | 15 (22,4) | 9 (16,7)  | 0,75   |
| Infarkt                         | 0                   | 3 (4,5)   | 5 (9,3)   | 0,61   |
| Ugrađena prenosnica (bypass)    | 0                   | 2 (3)     | 1 (1,9)   | > 0,99 |
| Maligna bolest probavnog trakta | 1 (10)              | 7 (10,4)  | 2 (3,7)   | 0,37   |
| Dijabetes                       | 1 (10)              | 15 (22,4) | 7 (13)    | 0,41   |
| Cerebrovaskularni inzult (CVI)  | 2 (20)              | 11 (16,4) | 4 (7,4)   | 0,17   |
| Tumor mozga                     | 0                   | 1 (1,5)   | 3 (5,6)   | 0,51   |

\*Fisherov egzaktni test

Većina ispitanika primala je tijekom tekućinske resuscitacije 0,9 % NaCl, više od polovice ispitanika dobivalo je krv, a HES 12,2 % ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na KDIGO stupanj bolesti (Tablica 11).

**Tablica 11. Tekućine koje su ispitanici primili u JIL-u prema KDIGO stupnju**

|                    | Broj (%) prema KADIGO |           |           |            | P*   |
|--------------------|-----------------------|-----------|-----------|------------|------|
|                    | 1                     | 2         | 3         | Ukupno     |      |
| Koloidi (HES)      | 0                     | 9 (13,4)  | 7 (13)    | 16 (12,2)  | 0,66 |
| Krv (KE)           | 3/10                  | 35 (52,2) | 30 (55,6) | 68 (51,9)  | 0,35 |
| SSP                | 1/10                  | 10 (14,9) | 7 (13)    | 18 (13,7)  | 0,93 |
| Ostali kristaloidi | 6/10                  | 34 (50,7) | 21 (38,9) | 61 (46,6)  | 0,29 |
| 0,9 % NaCl         | 9/10                  | 64 (95,5) | 52 (86,3) | 125 (95,4) | 0,52 |
| Trombociti         | 1/10                  | 3 (4,5)   | 2 (3,7)   | 6 (4,6)    | 0,52 |
| Ukupno             | 10/10                 | 67 (100)  | 54 (100)  | 131 (100)  |      |

\*Fisherov egzakti test

Nije utvrđena značajna razlika u količini primljenih koloida (HES-a), krvi i derivata, 0,9 % NaCl-a i ostalih kristaloida u odnosu na KDIGO stupanj AOB (Tablica 12).

**Tablica 12. Doze tekućina koje su ispitanici primili u JIL-u prema KDIGO stupnju**

|                         | Medijan (interkvartilni raspon) doze<br>prema KDIGO |                         |                       | P*                  |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
|                         | 1                                                   | 2                       | 3                     |                     |
| Koloidi (HES)/ml        | -                                                   | 500<br>(500 - 1250)     | 500<br>(500 - 500)    | 0,44 <sup>†</sup>   |
| Krv (broj doza KE)      | 5 (2 - 8)                                           | 2 (2 - 4)               | 2 (2 - 4)             | 0,36                |
| SSP (broj doza)         | 4 (N = 1)                                           | 2,5<br>(2 - 4)          | 2<br>(2 - 4)          | 0,50 <sup>†</sup>   |
| Ostali kristaloidi (ml) | 2750<br>(2000 - 4250)                               | 2300<br>(1500 - 3000)   | 2500<br>(1625 - 3000) | 0,44                |
| 0,9 % NaCl (ml)         | 2500<br>(2100 - 4050)                               | 2665<br>(2100 - 3352,5) | 2535<br>(2025 - 3475) | 0,86                |
| Trombociti (broj doza)  | 2 (N = 1)                                           | 2<br>(2 - 4)            | 15<br>(0,75 - 396,75) | > 0,99 <sup>†</sup> |

\*Kruskal Wallis test; <sup>†</sup>Mann Whitney U test (usporedba II i III KDIGO stupnja)

## 6. RASPRAVA

Rezultati nedavno provedene epidemiološke studije pokazuju da u više od 50 % bolesnika hospitaliziranih u jedinicama intenzivnog liječenja dolazi do poremećaja bubrežne funkcije (21). Akutna ozljeda bubrega je po patofiziološkom mehanizmu nastanka stanje usporedivo s ARDS-om, dio je sindroma višeorganske disfunkcije i može značajno utjecati na preživljenje kritično oboljelih u akutnoj fazi bolesti i kasniji ishod liječenja. Pacijenti koji razviju AOB ostaju duže u bolnici, češće razvijaju kroničnu bubrežnu ozljedu i posljedično tomu izloženi su većem riziku smrtnoga ishoda. U izvješćima epidemioloških studija postoje velike razlike u prikazima učestalosti i smrtnosti povezane s oštećenjem bubrežne funkcije u kritično oboljelih. Navodi se učestalost od 22 do 67 % i smrtnost od 14 do 36 %, što može biti posljedica heterogenosti bolesnika i činjenice da rani i blagi oblici poremećaja često ne budu dokumentirani (21).

Svrha je ovoga istraživanja bila utvrditi pojavnost i težinu oštećenja bubrežne funkcije kod bolesnika hospitaliziranih u jedinici intenzivnog liječenja s osvrtnom na čimbenike rizika odgovorne za nastanak AOB i utjecaj potonjega stanja na ishod liječenja.

U promatranom 2-godišnjem razdoblju u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu KBC Osijek liječeno je ukupno 1646 bolesnika. Prema KDIGO klasifikaciji, AOB utvrđena je kod 7,96 % (131 od 1646) bolesnika liječenih u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu KBC Osijek tijekom 2-godišnjeg razdoblja. Dobiveni rezultat odudara od rezultata spomenutih epidemioloških izvješća, gdje se navodi učestalost od 22 do 67 %, ali je usporediv s rezultatima retrospektivne studije koju su proveli portugalski autori na skupini od 1166 kirurških bolesnika uz izuzeće kardiokirurških (29). Mali broj ispitanika s AOB u našem istraživanju također se dijelom može obrazložiti izuzećem bolesnika podvrgnutih kardiokirurškim i vaskularnim operacijama, neuključivanjem ispitanika koji su u JIL-u boravili kraće od 72 sata, a dijelom retrospektivnim ustrojem studije i propustima u vođenju dokumentacije. Propusti se odnose na nebilježenje (izostavljanje) slučajeva, odnosno nenavođenje odgovarajuće dijagnoze (AOB) ako odstupanja vrijednosti kliničkih i laboratorijskih pokazatelja upućuju na prolazni poremećaj bubrežne funkcije koji se brzo popravlja i ne zahtijeva specifično liječenje.



Ispitanici su bili starije dobi (medijan dobi 70, s interkvartilnim rasponom od 59 do 78), sa znatno većim udjelom muškaraca (70,2 %) nego žena (29,8 %). Zbog smanjene fiziološke pričuve, u osoba starije dobi češće dolazi do poremećaja bubrežne funkcije, posebice ako su uz dob prisutni i drugi čimbenici rizika (11). Muški spol također se navodi kao jedan od pridonosećih čimbenika rizika za razvoj AOB.

Dvije su trećine (65,7 %) ispitanika po obilježjima osnovne bolesti pripadale skupini kirurških bolesnika, koji su smješteni u JIL nakon planiranog ili hitnog operacijskog zahvata. Učestalost AOB u općoj kirurgiji procjenjuje se na oko 1 %, a u kardijalnoj kirurgiji doseže 10 – 30 % (29). Potreba za smještajem u JIL nakon operacije sugerira na povišen rizik za razvoj AOB. Bolesnici podvrgnuti velikim i hitnim kirurškim intervencijama, posebice intraabdominalnim resekcijskim zahvatima izloženi su povećanom riziku za razvoj AOB u poslijeoperacijskom razdoblju (11). U skupini kirurških bolesnika s utvrđenom AOB je razlog hitnoj operaciji bila akutna kirurška bolest (ileus, peritonitis, perforacija želučanog ulkusa) praćena izrazitim poremećajem općeg stanja i kliničkom slikom sepse. Neposredan razlog za prijem u JIL je kod 64,6 % ispitanika bila respiratorna insuficijencija, nastala kao poslijeoperacijska komplikacija ili povezana s osnovnom bolešću. Trećina ispitanika koji su razvili AOB bila je u vrijeme dolaska u JIL hemodinamski nestabilna (sistolički tlak 90 mmHg ili niži).

Od pratećih bolesti koje mogu pridonijeti nastanku AOB u naših ispitanika najviše su bile zastupljene hipertenzija (57,3 %), kronična srčana bolest, uključujući kongestivno zatajenje srca (19,8 %) i šećerna bolest (19,1 %). Prema rezultatima prospektivne studije provedene u SAD tijekom 2005. i 2006. godine, dob viša od 56 godina, muški spol, kongestivno zatajenje srca, hipertenzija, hitna operacija, intraperitonejski kirurški zahvat, šećerna bolest i prijeoperacijski povišen kreatinin, važni su čimbenici rizika za razvoj AOB u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Istodobno prisustvo šest ili više čimbenika povezano je s 10 % učestalosti AOB (11).

Klinički i laboratorijski znaci oštećenja bubrežne funkcije bili su (kod ispitanika s AOB) uočljivi već u trenutku prijema u JIL ili su se razvili tijekom narednih 48 sati. Visoka vrijednost SAPS II i SOFA skora govori u prilog tomu da su ispitanici pri dolasku u JIL bili teško narušenog općeg stanja s očiglednim znacima višeorganske disfunkcije, uključujući i AOB kao dio tog kliničkog sindroma. Pretpostavljamo da su teško narušeno opće stanje izazvano akutnom kirurškom bolešću (peritonitis s posljedičnom abdominalnom sepsom) i potreba za hitnom kirurškom

intervencijom među najvažnijim čimbenicima rizika odgovornim za nastanak AOB prije operacije ili u ranom poslijeoperacijskom razdoblju.

Četrdeset pet posto ispitanika s AOB bilo je u vrijeme nastanka poremećaja izloženo izravno ili potencijalno nefrotoksičnim lijekovima ili tvarima koje mogu pridonijeti dodatnom oštećenju bubrežne funkcije. Lijekovi koje bolesnici primaju prije, za vrijeme ili nakon operacije, odnosno tijekom liječenja u JIL-u, mogu izazvati akutnu ili kroničnu bubrežnu ozljedu, tubulopatije ili proteinuriju. Često je nastala bubrežna ozljeda reverzibilna, ali može zahtijevati dodatne terapijske intervencije (22). Aminoglikozidi, vankomicin, kolistin i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) izravno uzrokuju bubrežno oštećenje, dok penicilini, cefalosporini i kinoloni ne oštećuju bubreg izravno, ali mogu pogoršati postojeće oštećenje te u bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom zahtijevaju prilagodbu doze. Nefrotoksični lijekovi odgovorni su za 20% slučajeva AOB u starijih osoba, a u hospitaliziranih starijih osoba se udio tih lijekova u razvoju AOB povećava na 66 % (23).

Dugotrajno uzimanje lijekova s izravnim nefrotoksičnim učinkom te kombinacije dvaju ili više tvari koje mogu štetno djelovati na bubreg, dodatno povećava rizik za nastanak AOB. Štetni učinci mogu se izbjeći odgovarajućom prilagodbom doze tih lijekova (23).

Nekoliko studija upozorava na povezanost između bubrežne ozljede i upotrebe antipiretika i NSAIL-a. Opaženo je da je povećana primjena paracetamola u preporučenim dnevnim dozama bila povezana s oko 9 % slučajeva potpunog zatajenja bubrežne funkcije (24).

Tijekom primjene aminoglikozida nefrotoksičnost se pojavljuje u oko 10 – 25 % slučajeva. Akutno zatajenje bubrega može se javiti nakon 5 – 7 dana terapije. To je najvažnija nuspojava i povremeno razlog za ograničenje uporabe tih antibiotika. Najveću toksičnost pokazuje gentamicin, a potom tobramicin i amikacin, dok je streptomycin najmanje toksičan (25).

Najčešće propisivan fluorokinolon, ciprofloksacin, nema izravno štetno djelovanje na bubrežnu funkciju, a taloženje u tubulima može se izbjeći pravilnim doziranjem i obilnom hidracijom (26). Izdvojili smo ispitanike koji su dobivali izravno nefrotoksične lijekove od onih koji su primali lijekove s potrebom prilagodbe doze prema stupnju bubrežnog oštećenja.

Među ispitanicima s utvrđenom AOB, njih 23,7 % primalo je gentamicin, 13 % kolistin, a 9,2 % vankomicin. S obzirom na vrijeme nastanka AOB (0 – 2 dana od prijema u JIL), pretpostavljamo

da spomenuti lijekovi vjerojatno nisu izazvali, ali su mogli pridonijeti pogoršanju već nastale AOB. Od lijekova kojima je potrebna prilagodba doze, ispitanici su najčešće primali amoksisilin s klavulanskom kiselinom (više od 50 % ispitanika), cefalosporine (35,9 %) i piperacilin s tazobaktamom (29,8 %).

Većina ispitanika je u prvim danima boravka u JIL-u za tekućinsku resuscitaciju primala 0,9 % NaCl, više od polovice ispitanika dobivalo je krv, a 12,2 % koloid (HES), ali nismo utvrdili da primjena tih pripravaka značajnije utječe na pojavnost, odnosno stupanj AOB prema KDIGO klasifikaciji.

Primjena koloida (prije svega HES-a) u JIL-u je vrlo restriktivna, posebice nakon što je Europska agencija za lijekove zabranila primjenu HES-a kod septičnih i općenito kritičnih bolesnika zbog njegova štetnog učinka na bubreg. Studija koju su proveli australski autori također je pokazala smanjeni broj AOB drugog i trećeg stupnja prema KDIGO klasifikaciji uz restriktivnu primjenu HES-a (7).

Kontrastnim radiologijskim pretragama (CT mozga i abdomena) bilo je podvrgnuto 6,1 % ispitanika s utvrđenom AOB. Budući da su ispitanici istodobno bili izloženi drugim čimbenicima rizika nije moguće utvrditi izravnu povezanost između primjene kontrastnog sredstva i nastanka AOB.

Prema KDIGO klasifikaciji akutne bubrežne ozljede, bolest drugog stupnja bila je prisutna kod više od 50 % ispitanika, bolest trećeg stupnja u 41,2 % ispitanika, dok je blagi poremećaj bubrežne funkcije utvrđen kod 7,6 % ispitanika. Naši se rezultati značajno razlikuju od rezultata već spomenute prospektive epidemiološke studije, prema kojima je kod petine ispitanika utvrđen prvi stupanj AOB, u desetine drugi stupanj, a u trećine ispitanika treći stupanj AOB. Pretpostavljamo da je razlika u zastupljenosti pojedinih stupnjeva AOB kod naših ispitanika mogla biti posljedica retrospektivnog ustroja studije i propusta u dokumentiranju blažih oblika bolesti. Očekivana je pojava težeg stupnja bolesti (pretežito KDIGO II i III stupanj) u ispitanika s respiratornom insuficijencijom jer su to kritični bolesnici s očiglednim višestrukim zatajenjem organa.

Više od 80 % ispitanika s AOB liječeno je konzervativnim postupkom koji uključuje obilnu hidraciju i primjenu vazoaktivnih lijekova u onih koji su hemodinamski nestabilni (hipotenzivni)

unatoč volumnoj nadoknadi. Više od 79 % ispitanika je u vrijeme ili prije nastanka AOB primalo diuretike s ciljem poticanja bubrežne funkcije i eliminacije viška tekućine u slučaju oligurije. Hemodijaliza je bila primijenjena kod 19,1 % ispitanika s utvrđenom AOB, većinom u onih s težim stupnjem bolesti. Više od trećine ispitanika s KDIGO III stupnjem AOB bilo je podvrgnuto hemodijalizi. Autori više puta spominjane prospektivne epidemiološke studije navode da je bubrežno nadomjesno liječenje bilo provedeno u 23 % bolesnika s utvrđenom AOB (21). Kod 26,7 % ispitanika (pretežito onih s prvim i drugim stupnjem AOB prema KDIGO klasifikaciji) došlo je do postupnog oporavka bubrežne funkcije te su iz JIL-a premješteni na odjel. Vrijednost SAPS II skora bila je očekivano niža u ispitanika koji su bili premješteni na odjel u odnosu na vrijednost skora kod prijema u JIL, dok je u onih koji su umrli SAPS II skor prije smrti bio veći u odnosu na vrijednost kod prijema. Uočene su također razlike u vrijednosti SAPS II skora kod prijema i otpusta u ispitanika s različitim stupnjem AOB. Potonje su očekivane i upućuju na stupanj narušenosti općeg stanja kod tih ispitanika.

Umrlo je više od 70 % ispitanika s utvrđenom AOB, a među umrlima je bilo znatno više onih s drugim ili trećim stupnjem bolesti. Kao uzrok smrti u većine umrlih je navedeno višeorgansko ili kardiovaskularno zatajenje nastalo kao komplikacija osnovne bolesti. AOB nije navedena kao izravni uzrok smrti, nego kao dio sindroma višeorganskog zatajenja, odnosno pridonoseći čimbenik smrtnoga ishoda. Autori poznate epidemiološke studije utvrdili su jasnu povezanost između stupnja AOB i smrtnosti. Smatraju da bolesnici s težim stupnjem AOB umiru od posljedica same bolesti ili komplikacija povezanih s postupcima liječenja (21).

Ovo je istraživanje opterećeno s više nedostataka. Spomenuti su retrospektivni ustroj studije i nepotpunost podataka kao posljedica propusta u vođenju dokumentacije. Nije navedeno trajanje liječenja, odnosno koliko su vremena ispitanici u kojih je utvrđena AOB boravili u JIL-u. Evaluacija ishoda odnosi se samo na ishod liječenja u JIL-u, a nedostaju podatci o konačnom ishodu liječenja. Nedostaju također podatci o lijekovima koje su bolesnici trajno uzimali (npr. antihipertenzivi poput ACEI, NSAIL). Budućim prospektivnim istraživanjem mogla bi se izbjeći većina spomenutih nedostataka.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenoga istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Akutna ozljeda bubrega utvrđena je kod 131 bolesnika liječenih u JIL-u klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Osijek u razdoblju od 1. 1. 2015. do 31. 12. 2016. godine.
2. Niska zastupljenost AOB može biti posljedica izuzeća kardiokirurških i vaskularnih bolesnika, a dijelom i propusta u evidenciji pojave bolesti.
3. Prema vrijednostima kliničkih i laboratorijskih pokazatelja AOB je bila očigledna ubrzo po prijemu u JIL.
4. Kod polovice ispitanika utvrđena je bolest drugog stupnja prema KDIGO klasifikaciji AOB, a u većine preostalih bolest trećeg stupnja.
5. Dvije trećine ispitanika su po kliničkim obilježjima bili kirurški bolesnici primljeni u JIL nakon planiranog ili hitnog operacijskog zahvata.
6. Izloženost operacijskom zahvatu i sama kirurška bolest mogući su čimbenici rizika za nastanak AOB.
7. Od pratećih bolesti, koje mogu biti pridonoseći čimbenici za nastanak AOB, najviše su bile zastupljene hipertenzija, kongestivno zatajenje srca i šećerna bolest.
8. Više od 80 % ispitanika s AOB liječeno je konzervativno.
9. Umrlo je više od 70 % ispitanika s većim udjelom onih s drugim i trećim KDIGO stupnjem bolesti.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Utvrditi učestalost akutne ozljede bubrega (AOB) u bolesnika hospitaliziranih u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), utvrditi čimbenike rizika odgovorne za nastanak poremećaja bubrežne funkcije te utvrditi stupanj AOB i u kojoj mjeri oštećenje bubrežne funkcije utječe na ishod liječenja.

**Nacrt studije:** Retrospektivna studija.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su bolesnici hospitalizirani na JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Osijek od 1. 1. 2015. do 31. 12. 2016. godine u kojih se tijekom komplicirao razvojem AOB. Izuzeti su kardiokirurški, bolesnici na kroničnoj dijalizi i oni koji su u JIL-u proveli < 3 dana. Relevantni podatci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije i obrađeni pomoću statističkog programa R (inačica 3.2.0).

**Rezultati:** AOB utvrđena je kod 131 ispitanika unutar 48 sati od dolaska u JIL. Prema KDIGO klasifikaciji, kod 51,2 % ispitanika utvrđena je bolest 2., a kod 41,2 % bolest 3. stupnja. Dvije trećine ispitanika bili su kirurški bolesnici primljeni u JIL nakon planirane ili hitne operacije. Od pratećih bolesti bile su zastupljene hipertenzija, kongestivno zatajenje srca i šećerna bolest. Konzervativno je liječeno 80,9 %, a hemodijalizom 19,1 % ispitanika. Umrlo je 73,3 % ispitanika, pretežito onih s 2. i 3. KDIGO stupnjem bolesti.

**Zaključak:** Rana pojava sugerira da je AOB nastupila prije dolaska u JIL te da je vjerojatno povezana s osnovnom bolešću. Visoki SAPS II i SOFA skor upućuju na tešku narušenost općeg stanja i pojavu AOB u sklopu MODS-a. Uz kiruršku bolest kao vjerojatan čimbenik rizika, mogući su pridonoseći čimbenici hipertenzija, zatajenje srca i šećerna bolest. Teški oblici AOB pridonose smrtnom ishodu kritično oboljelih.

**Ključne riječi:** akutna ozljeda bubrega; čimbenici rizika; kritični bolesnici; učestalost

## 9. SUMMARY

### **Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients**

**Objectives:** The objective of the study was to identify the incidence of acute kidney injury (AKI) in patients in the intensive care unit (ICU), to confirm the risk factors responsible for insufficient kidney function, to evaluate a level of AKI and to which extent it affects the hospital outcome.

**Study design:** A retrospective study.

**Participants and methods:** The participants included in the study were patients (admitted to the ICU for the observed period from January 1. 2015. to December 31. 2016.), whose state deteriorated with AKI. Left out from the study were cardiosurgical patients, those on hemodialysis and also those who spent more than 3 days in the ICU. Data relevant to the study were collected from medical histories and calculations were done using the statistical package R (version 3.2.0).

**Results:** AKI was diagnosed in 131 patients within 48 hours upon their admission to the ICU. According to KDIGO classification, in 51.2 % of the patients the disease developed to level 2, in 42.2 % to level 3. Two thirds of the participants were surgical patients admitted to the ICU after a planned or an emergency operation. Associated diseases included high blood pressure, congestive heart failure and diabetes. Conservative treatment was used in 80.9 % cases, hemodialysis in 19.1 %. 73.3 % of the patients died, mainly those with 2 and 3 KDIGO disease level.

**Conclusion:** AKI early incidence may suggest that AKI developed prior to the admittance to the ICU, and was most probably correlated with the basic disease. High SAPS and SOFA scores indicate severely damaged health and an occurrence of AKI within MODS. Besides surgical disease as the most plausible risk factor, other potentially contributing risks are hypertension, congestive heart failure and diabetes. Severe cases of AKI may lead to death in high risk patients.

**Key words:** acute kidney injury; high risk patients; incidence; risk factors

## 10. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1082–1087.
2. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić–Kogler V, Perić M, Žunić J, urednici. Intenzivna medicina Zagreb: Medicinska naklada, 2008:767 –777.
3. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. Compr Physiol. 2012; 2(2):1303–1353.
4. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 1005-1014.
5. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study, A global inception cohort study. Intensive Care Med. 2015;41:1529–1537.
6. O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. Intensive Care Med. 2016;42:521–530.
7. Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chloride-liberal vs. chloride–restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. Intensive Care Med. 2015;41:257–264.
8. Schneider AG, Bellomo R. Acute kidney injury: new studies. Intensive Care Med. 2013;39:569–571.
9. Young PJ, Joannidis M. Crystalloid fluid therapy: is the balance tipping towards balanced solutions? Intensive Care Med. 2014;40:1966–1968.
10. Schetz M, Darmon M, Perner A. Focus on acute kidney injury and fluids. Intensive Care Med. 2016;42:959–961.
11. Borthwick E, Ferguson A. Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management and outcomes. BMJ 2010;340:c3365.
12. Glodowski SD, Wagener G. New insights into the mechanism of acute kidney injury in the intensive care unit. Journal of Clinical Anesthesia. 2015;27:175–180.



13. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, Kellum JA. A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics and tubular cell adaption to injury. *Shock*. 2014;41(1):3–11.
14. Schetz M, Gunst J, De Vlieger G, Van den Berghe G. Recovery from AKI in the critically ill: potential confounders in the evaluation. *Intensive Care Med*. 2015;41:1648–1657.
15. Legrand M, Darmon M. Biomarkers for AKI improve clinical practice: yes. *Intensive Care Med*. 2015;41:615–617.
16. Ostermann M, Joannidis M. Biomarkers for AKI improve clinical practice: no. *Intensive Care Med*. 2015;41:618–622.
17. Prowle JR. Measurement of AKI biomarkers in the ICU: still striving for appropriate clinical indications. *Intensive Care Med*. 2015;41:541–543.
18. Coca SG, Yalavarth R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *International Society of Nephrology*. 2008;73:1008–1016.
19. Schetz M, Darmon M. Measuring acute kidney injury around the world: are we using the right thermometer (and adequately)? *Intensive Care Med*. 2015;41:1857–1859.
20. Ostermann M, Joannidis M. Biomarkers for AKI improve clinical practice: no. *Intensive Care Med*. 2015;41:618–622.
21. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN i sur. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1411–1423.
22. Popović B, Šutić I, Bašić Marković N. Nefrotoksični lijekovi. *Acta Med Croatica*. 2016;70:309–314.
23. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmoluder R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol*. 2010;285:436–440.
24. Waddington F, Naunton M, Thomas J. Paracetamol and analgesic nephropathy: Are you kidneying me? *Int Med Case Rep J*. 2014;8:1–5.
25. Lopez–Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez–Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2011;79:33–45.

26. Kammoun K, Jarraya F, Makni S i sur. Ciprol oxacin-induced crystal nephropathy. Iran J Kidney Dis. 2014;8:240–242.
27. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
28. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. Crit Care. 2009;13:R79.
29. De Santo LS, Romano G, Galdieri N, Buonocore M, Bancone C, De Simone V, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in valvular surgery. J Heart Valve Dis. 2010;19:139-47.

## 11. ŽIVOTOPIS

Vedrana Nikić, studentica 6. godine

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u  
Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Cara Hadrijana 10E

tel. +38531512800

Datum i mjesto rođenja:

11. prosinca 1990., Slavonski Brod

Kućna adresa:

Marka Marulića 6, 35 000 Slavonski Brod

tel. +385981377786

e-mail: vedranasb1112@gmail.com

### OBRAZOVANJE

1997. – 2005.: Osnovna škola Vladimira Nazora u Slavonskom Brodu;

2005. – 2009.: Klasična Gimnazija fra Marijana Lanosovića s pravom javnosti u Slavonskom Brodu;

2009. – 2017.: Medicinski fakultet u Osijeku, Studij medicine.

### OSTALE AKTIVNOSTI

1999. – 2004.: Škola stranih jezika Lingua u Slavonskom Brodu (5 stupnjeva engleskog jezika, 1 stupanj njemačkog jezika);

Rujan, 2015.: Prezentacija postera na kongresu 12. BANTAO DiaTransplant u Opatiji (Tijek Fabijeve bolesti nakon transplantacije bubrega);

Ožujak, 2016.: Sudjelovanje na 15. Tjednu mozga u Osijeku;

2017.: član Crvenog Križa.