

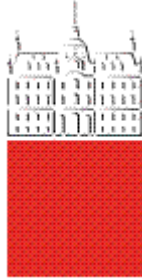
UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

Mateja Šter

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2009

Univerza v *Ljubljani*
Fakulteta *za farmacijo*
Podiplomski študij Biomedicina



Mateja Šter

OCENA LEDVIČNE FUNKCIJE S CISTATINOM C
PRI BOLNIKI, OPERIRANIH NA KORONARNIH
ARTERIJAH

ASSESSMENT OF KIDNEY FUNCTION WITH
CYSTATIN C AT PATIENTS, AFTER CORONARY
ARTERIES OPERATIONS

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2009

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo z naslovom: Ocena ledvične funkcije s cistatinom C pri bolnikih, operiranih na koronarnih arterijah opravila sama pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja in somentorstvom doc. dr. Milana Skitka.

Eksperimentalni del magistrske naloge je potekal na:
Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega
centra Ljubljana

Klinični del magistrske naloge je potekal na:
Kliničnem oddelku za kirurgijo srca in ožilja Kirurške klinike Univerzitetnega
kliničnega centra Ljubljana

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorju prof dr. Jošku Osredkarju za vso podporo,
somentorju doc. dr. Milanu Skitku za usmerjanje in spodbujanje pri nastajanju
naloge,
mag. Tatjani Pintar za skrbno izvedbo kliničnega dela raziskave,
Mojci Tesovnik za pomoč pri zbiranju in analiziranju vzorcev,
vsem sodelavcem Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo, ki so
kakorkoli sodelovali pri mojem magistrskem delu
in hčerki Evi, ki sem jo z raziskovanjem in pisanjem naloge prikrajšala za
marsikateri skupni trenutek.

Komisija za zagovor:

1. Predsednica: prof. dr. Jana Lukač Bajalo
2. Mentor: prof. dr. Joško Osredkar
3. Somentor: doc. dr. Milan Skitek
4. Članica: prof. dr. Janja Marc

Povzetek

Po premostitvenih operacijah koronarnih arterij, ki so najpogostejša vrsta srčnih operacij, prihaja do akutnih ledvičnih okvar za katere je potrebno nadomestno zdravljenje v 1–5 %. Povezane so z zelo veliko stopnjo obolevnosti in umrljivosti. Za ta resen klinični problem je zato priporočeno spremljanje ledvične funkcije po operaciji. Standardni parametri za oceno ledvične funkcije v klinični praksi so koncentracija kreatinina v serumu, izmerjeni očistek kreatinina in v novejšem času ocena hitrosti glomerulne filtracije (GFR) z enačbo raziskave MDRD, ki pa vsi temeljijo na meritvi kreatinina v serumu, na katero vpliva veliko dejavnikov povezanih s tvorbo in izločanjem kreatinina ter metodo določanja. V našo nalogo smo vključili tudi novejši označevalec ledvične funkcije, cistatin C in izračunano oceno GFR iz cistatina C.

Izvedli smo prospektivno in delno randomizirano raziskavo, v katero je bilo vključenih 50 bolnikov, polovica je bila tistih, ki so bili operirani na koronarnih arterijah z zunajtelesnim krvnim obtokom (ZTKO) in druga polovica je bila pri operaciji brez ZTKO. Ledvično funkcijo bolnikov smo spremljali 5 zaporednih dni; od predoperativnega dne do 3. dne po operaciji. Obe skupini bolnikov sta bili pred operacijo podobni, razlikovali sta se le v številu zožitev koronarnih arterij. Med in po operaciji ni bilo večjih kliničnih zapletov oziroma incidentov, kot je možganski infarkt ali smrt. Noben bolnik po operaciji ni potreboval dializnega zdravljenja. Pri štirih bolnikih, kar je 8 % od vseh vključenih bolnikov v raziskavo, se je razvila 1. stopnja akutne ledvične okvare, imenovana tveganje za okvaro, ki je bila definirana po RIFLE kriterijih. Dva bolnika sta bila operirana z uporabo ZTKO in dva brez. Pri skupini bolnikov operiranih z uporabo ZTKO je prišlo do statistično pomembnega, vendar subkliničnega zmanjšanja GFR. Bolniki operirani brez uporabe ZTKO so imeli stabilno GFR po operaciji, kar kaže na neprizadeto ledvično funkcijo. Zmanjšano ledvično funkcijo (GFR) po operaciji z uporabo ZTKO smo dokazali s kreatininom, cistatinom C ter izračunanima ocenama GFR iz obeh serumskih označevalcev. Izmerjeni očistki kreatinina so bili nezanesljivi, predvsem zaradi netočnega zbiranja dnevnega urina, obenem pa precenjujejo GFR, ker se kreatinin izloča v urin tudi v tubulih ledvic.

Abstract

After coronary artery bypass grafting, which are the most common types of cardiac surgery, develops acute renal injury requiring replacement therapy in 1–5 %. They are associated with high rates of morbidity and mortality. For this relevant clinical problem, it is recommended to monitor renal function after surgery. Standard parameters for investigating renal function in clinical routine are serum creatinine, measured creatinine clearance and in present time a prediction equation to estimate glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine by the MDRD study equation, but they all are based on measurement of serum creatinine, which is influenced by a lot of factors such as formation and excretion of creatinine and method of determination. In our study we included also a new marker of renal function serum cystatin C and predicted estimate GFR from serum cystatin C.

We performed a prospective and partly randomized trial in 50 patients, half of the patients were operated on coronary arteries with cardiopulmonary bypass and the other half of patients were operated without cardiopulmonary bypass. Renal function was assessed 5 consecutive days; from preoperative day up to third postoperative day. Both patients groups were similar preoperatively, except they had different number of coronary arteries affected. During and after surgery there were no serious complications like myocardial infarct or death. No patients required postoperative dialysis support. Four patients, which are 8 % of all patients included in the study, developed acute renal injury class Risk for injury by RIFLE classification. Two of them were operated with cardiopulmonary bypass and two without it. Patients operated with cardiopulmonary bypass developed statistically significant but subclinical reduced GFR. Patients operated without cardiopulmonary bypass had stable GFR after surgery and uninjured renal function. Reduced renal function (GFR) after surgery with cardiopulmonary bypass we demonstrated with serum creatinine, cystatin C and calculated estimation of GFR from both serum markers. Measured creatinine clearances were unreliable, mainly because of imprecise collecting of timed urine samples and they also overestimate GFR, because creatinine is also secreted in urine by renal tubules.

Seznam okrajšav

EDTA	Etilen diamin tetraocetna kislina
GFR	<i>angl. Glomerular Filtration Rate</i> , hitrost glomerulne filtracije
ICD	<i>angl. International Classification of Disease</i> , Mednarodna klasifikacija bolezni
K/DOQI	<i>angl. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
MDRD	<i>angl. Modification of Diet in Renal Disease</i>
Mr	relativna molekulska masa
RIFLE	<i>angl. Risk, Injury, Failure, Loss and End- stage kidney disease</i>
ROC	<i>angl. Receiver Operating Characteristic</i>
ZTKO	zunajtelesni krvni obtok

Vsebina

POVZETEK	1
ABSTRACT	2
SEZNAM OKRAJŠAV	3
VSEBINA	4
1. UVOD	5
1.1. BOLEZNI SRCA IN ŽILJA.....	5
1.1.1. Ishemična srčna bolezen	6
1.1.1.1. Premostitvena operacija koronarnih arterij.....	8
1.2. LEDVIČNA FUNKCIJA IN LEDVIČNA OBOLENJA.....	9
1.2.1. Hitrost glomerulne filtracije (GFR)	11
1.2.2. Kreatinin	13
1.2.2.1. Očistek kreatinina.....	14
1.2.3. Cistatin C	15
1.2.3.1. Določanje GFR s cistatinom C.....	16
2. NAMEN NALOGE	18
3. MATERIALI IN METODE	19
3.1. PREISKOVANCI.....	19
3.2. POTEK RAZISKAVE.....	19
3.2.1. Operacija	20
3.2.2. Odvzem krvi in urinskih vzorcev	21
3.3. OPIS ANALIZNIH POSTOPKOV	22
3.3.1. Določanje koncentracije kreatinina	22
3.3.2. Določanje kreatininskega očistka	22
3.3.3. Izračun ocene GFR z enačbo raziskave MDRD	23
3.3.4. Določanje koncentracije cistatina C	23
3.3.5. Izračun ocene GFR iz cistatina C	24
3.4. STATISTIČNA OBDELAVA REZULTATOV	25
4. REZULTATI	26
4.1. KLINIČNI PODATKI BOLNIKOV	26
4.2. OPERACIJA IN NJEN IZID	28
4.3. KREATININ	31
4.4. CISTATIN C	33
4.5. IZMERJEN OČISTEK KREATININA	35
4.6. OCENA GFR Z ENAČBO RAZISKAVE MDRD	37
4.7. OCENA GFR IZ CISTATINA C.....	39
4.8. POVEZAVE PARAMETROV LEDVIČNIH FUNKCIJ	41
5. RAZPRAVA	43
6. SKLEP	50
7. LITERATURA	51

1. Uvod

1.1. Bolezni srca in žilja

Bolezni srca in žilja so vodilni vzrok umrljivosti prebivalstva na svetu in zato predstavljajo resen globalen zdravstveni problem. Podatki svetovne zdravstvene organizacije (World health organization – WHO) ocenjujejo, da na svetu vsako leto zaradi bolezni srca in žilja umre 17 milijonov ljudi. Srčno žilne bolezni so tudi vodilni vzrok umrljivosti v Evropi. Vsako leto umre preko 4.3 milijone Evropejcev, srčno žilne bolezni v tem številu predstavljajo 48 % umrljivosti. Bolezni srca in žilja so glavni vzrok umrljivosti žensk v vseh državah Evrope in so tudi glavni vzrok umrljivosti moških v vseh državah, razen Francije, Nizozemske in Španije (1,2).

Med bolezni srca in žilja – bolezni obtočil uvrščamo po deseti reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni (*angl. International Classification of Diseases ICD-10*):

- akutno revmatično vročico,
- kronične revmatične bolezni srca,
- hipertenzijske bolezni,
- ishemične srčne bolezni,
- pulmonarne srčne bolezni in bolezni pulmonarnega obtoka,
- ostale oblike srčnih bolezni,
- cerebrovaskularne bolezni,
- bolezni arterij, arteriol in kapilar,
- bolezni ven, limfnih žil in bezgavk,
- ostale bolezni obtočil (3).

Na pojav bolezni srca in žilja vplivata dve vrsti dejavnikov. Prva vrsta so tisti dejavniki, na katere ne moremo vplivati, druga vrsta pa so dejavniki tveganja, na katere lahko vplivamo z življenjskim slogom. V skupino dejavnikov tveganja, na katere ne moremo vplivati, prištevamo: spol, starost, rasa, genske motnje. V drugo skupino dejavnikov tveganja, na katere lahko vplivamo, prištevamo: kajenje, zvišan krvni pritisk, zvišane maščobe, debelost, fizično

neaktivnost, diabetes, stres, pitje alkohola, hipotireoidizem, zvišane koncentracije železa, oralna kontracepcijska sredstva (4,5). V smislu izboljševanja možnosti zgodnejšega odkrivanja razvoja bolezni srca in žilja, se je v zadnjih letih izoblikovala paleta novejših dejavnikov tveganja za razvoj bolezni srca in žilja: fibrinogen, fibrinolitična aktivnost, lipoprotein (a), homocistein, sindrom X (odpornost proti insulinu in hiperinsulinemija), nizki C-reaktivni protein (4).

1.1.1. Ishemična srčna bolezen

Ishemična srčna bolezen je najpogostejša in najpomembnejša med boleznimi srca in žilja. Pojavi se zaradi preslabe prekrvavitve (ishemije) srčne mišice. Vzrok je v žilah prehranjevalkah srca – koronarnih arterijah. Te so zožene, zaradi ateroskleroze ali redkeje tromboze in embolije, zato v srčno mišico ne more pritekati toliko s kisikom nasičene krvi, kot bi jo bilo potrebno. Srčni mišici zato primanjkuje kisika in hrane. Bolezen ni omejena le na starejše ljudi. Očitna znamenja bolezni se pokažejo, ko je dovodnica zožena za več kot 75 % svoje širine (kritična stenoza) (6).

Poglavitni povzročitelj ishemične srčne bolezni je ateroskleroza. Ta najprej prizadene notranjo plast arterijske stene – intimo, kjer pride do kopičenja različnih sestavin krvi, zlasti lipidov, kar izzove različne degenerativne, vnetne oziroma imunske reakcije. Pri tem imajo osrednjo vlogo makrofagi, ki kopičijo holesterol in se spremenijo v penaste celice, kar povzroči nastanek maščobnih leh. Makrofagi lahko izločajo veliko število biološko aktivnih snovi, ki povzročijo oksidacijo lipoproteinov majhne gostote, proliferacijo fibroblastov in gladkih mišičnih celic ter vezivnega tkiva s prevladujočim kolagenom. Maščobna leha se postopoma spreminja v fibromuskularno – nastaja vezivni plak, ki predstavlja ireverzibilno žilno lezijo. Aterosklerotični proces lahko napreduje počasi in povzroči postopno zoževanje žilne svetline, lahko pa se zaplete z razpokom aterosklerotičnega plaka in na takem mestu v žilni steni nastane krvni strdek in pride do akutnih zapletov (6,7).

Ishemično srčno bolezen razdelimo na sledeče klinične oblike:

- kronična stabilna angina pektoris,
- akutni koronarni sindrom,
- posebne oblike ishemične srčne bolezni (8).

Prvi dve obliki, kronična stabilna angina pektoris in akutni koronarni sindrom, potekata na različnem patogenetskem substratu, stabilni oziroma nestabilni aterosklerotični lehi.

Angina pektoris je huda bolečina za prsnico zaradi izrazitega pomanjkanja kisika v srčni mišici. Ponavadi je vsaj ena izmed koronarnih arterij kritično zožena (nad 75 %). Sprva se kažejo bolečine le pri telesnem naporu in razburjenju in sicer pri povečani porabi kisika v srcu. Kadar postane zožitev srčne žile z napredovanjem aterosklerotičnega procesa kritična (za 90 % ali več), se ishemija pojavi že med mirovanjem. Za kronično stabilno angino pektoris so značilna predvidljiva pojavljanja simptomov pri podobnem ishemičnem pragu.

Akutni koronarni sindrom v večini primerov nastane zaradi nestabilnega aterosklerotičnega koronarnega plaka in posledične tromboze, ki lahko deloma ali popolnoma zapre svetlino koronarne arterije. V področju, ki ga prehranjuje prizadeta koronarna arterija, zato pride do ishemije srčne mišice. Če je ishemija dovolj huda in dolgotrajna, nastopi nekroza srčne mišice. V tem primeru govorimo o akutnem miokardnem infarktu. Če pa do nekroze ne pride, govorimo o nestabilni angini pektoris. Med akutni koronarni sindrom prištevamo tudi nenadno ishemično srčno smrt – nenaden zastoj srca, ki nastane zaradi maligne motnje srčnega ritma, ki je največkrat ventrikularna fibrilacija.

Med posebne oblike ishemične srčne bolezni uvrščamo: angino pektoris z angiografsko normalnimi koronarnimi arterijami, ishemično kardiomiopatijo, ishemične motnje srčnega ritma, ishemično srčno bolezen brez koronarne ateroskleroze (8).

Zdravljenje ishemične srčne bolezni je odvisno od specifične oblike bolezni: z nefarmakološkimi ukrepi in s spremembo življenjskega sloga, z zdravili, z angioplastiko – dilatacijo z ali brez žilne opornice ali s kirurškim zdravljenjem.

1.1.1.1. Premostitvena operacija koronarnih arterij

Premostitvena operacija koronarnih arterij (*angl. Coronary artery bypass graft*) ali kirurška koronarna revaskularizacija je kirurški način zdravljenja težjih oblik bolezni koronarnih arterij. Omogoča obvod oz. preusmeritev krvi okrog zamašenega dela koronarne arterije, ki omogoča zadovoljiv krvni pretok, da oskrbuje srčno mišico s potrebnimi hranili in kisikom. V ta namen se premesti podkožne vene iz noge in se jih transplantira iz korena aorte do periferne koronarne arterije preko zamašenega dela.

Premostitvene operacije koronarnih arterij se začnejo z rezom po sredini prsnega koša. Kardiokirurg nato prežaga prsnico (sternum). Operacijo se izvede tako, da se srce med operacijo ustavi in se bolnik priključi na napravo za zunajtelesni krvni obtok (ZTKO), ki zagotavlja oksigenacijo telesa med operacijo. V koronarne arterije se vbrizga ohranitveno raztopino, v desni atrij pa se vstavi plastično kanilo, da se spelje vensko kri iz telesa v membranski oksigenator, od koder se oksigenirana kri vrača preko arterijske kanile v telo. Aorta je med operacijo stisnjena. Kirurg transplantira podkožne vene iz noge, iz korena aorte do periferne koronarne arterije, preko zamašenega dela ali pa uporabi v ta namen arterijske presadke.

Premostitvene operacije koronarnih arterij se lahko izvede tudi na delujočem srcu – tehnika »off-pump«, pri kateri se ne uporabi naprave za ZTKO. Pri tej vrsti operacij se na srce namesti napravo za zmanjšanje gibanja delujočega srca.

Do 25 % pacientov razvije motnje srčnega ritma v naslednjih 3–4 dneh po operaciji, ki so ponavadi prehodne atrijske fibrilacije in običajno minejo po terapiji z zdravili. Celotna umrljivost, povezana s premostitveno operacijo koronarnih arterij, je od 1 % do več kot 4 %. Kmalu po operaciji sta najpogostejša zapleta s smrtnim izidom srčni infarkt in pooperativne krvavitve. Ostale resne pooperativne komplikacije so še: torakalne infekcije, pljučne komplikacije, ledvične okvare ... (9)

Ledvične okvare, ki nastanejo po premostitvenih operacijah koronarnih arterij, imajo incidenco od 1 % do skoraj 40 %, ki je zelo odvisna od kriterijev uporabljenih v različnih študijah (10). Do akutne ledvične okvare, za katero je

potrebno nadomestno zdravljenje, pride v 1–5 %. Povezana je z podaljšano hospitalizacijo in zelo veliko stopnjo obolevnosti in umrljivosti (11).

Dejavniki tveganja za nastanek ledvičnih okvar so: spol, starost, rasa, povečana telesna teža, predoperativno povišane vrednosti kreatinina v serumu, ledvična bolezen pred operacijo, slabo vzdrževana sladkorna bolezen, slaba funkcija srca pred operativnim posegom, trajanje operacije z ZTKO, uporaba intraaortne balonske črpalke med operacijo, periferna arterijska okluzivna bolezen in kronična obstruktivna pljučna bolezen (10). Tudi operacije srca z ZTKO povečajo tveganje za nastanek ledvične okvare, predvsem zaradi nefizioloških pogojev med operacijo, kot so: nepulzivni obtok, hipotenzija ali hipoksija in tudi zaradi vnetnega odgovora, ki nastane od stiku krvi s tujo površino. Zunajtelesni krvni obtok lahko sproži aktivacijo komplementa, aktivacijo nevtrofilcev in trombocitov, aktivacijo koagulacije krvi in fibrinolize in sproščanje citokinov. Posledica zgoraj naštetih vzrokov pa je lahko ledvična okvara (12).

V zadnjih letih je dobila veljavo operacija koronarnih žil brez ZTKO na delujočem srcu. Teoretično naj bi bilo manjše število ledvičnih komplikacij. Taka operacija koronarnih arterij naj bi bila zato primernejša za bolnike, ki imajo dejavnike tveganja za nastanek ledvične okvare že pred operativnim posegom (13).

1.2. Ledvična funkcija in ledvična obolenja

Ledvica je paren organ, ki iz organizma izloča odvečne topljence in vodo. Poleg izločevalne, ledvica opravlja še regulatorne naloge, kot so uravnavanje osmolarnosti in volumna telesnih tekočin, uravnavanje ravnovesja elektrolitov, uravnavanje kislinsko-bazičnega ravnovesja. Med endokrine funkcije ledvic prištevamo tvorbo ter izločanje hormonov (14).

Osnovna gradbena in funkcionalna enota ledvic je nefron, ki je sestavljen iz glomerulov (filtracija molekul) in tubulov (reabsorbpcija filtrata in izločanje molekul z aktivnim ali pasivnim transportom). V vsaki ledvici je približno milijon

nefronov (14). Število nefronov, ki jih ima posameznik ob rojstvu, vpliva na krvni tlak in tveganje za ledvične bolezni kasneje v življenju (15).

Nefroni ledvic se lahko poškodujejo zaradi toksičnih, anoksičnih ali imunoloških vzrokov. Vendar še vedno za mnoga ledvična obolenja niso popolnoma znani etiologija, patofiziologija in klinični znaki obolenja. Za mnoga primarna obolenja pa je značilno, da se sčasoma pojavi akutna ali kronična ledvična okvara/bolezen. Akutna okvara ledvic se kaže v predvsem v hitrem slabšanju sposobnosti ledvic za odstranjevanje odpadnih snovi iz telesa. Simptomi so posledica elektrolitskega, kislinsko-bazičnega in tekočinskega neravnovesja. Konča se lahko z nepovratno odpovedjo ledvic ali pa s postopno obnovo ledvičnega delovanja (14). Nova mednarodno sprejeta klasifikacija RIFLE (*angl. Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease*) za akutno okvaro ledvic definira pet stopenj bolezni glede na povečanje koncentracije kreatinina v serumu ali znižanje hitrosti glomerulne filtracije (GFR), in sicer 1. tveganje za okvaro, 2. okvara, 3. odpoved, 4. izguba ledvične funkcije in 5. končna odpoved ledvic (16,17).

Kronična ledvična bolezen je postopno, napredujoče, ireverzibilno propadanje nefronov. Glavni vzroki so diabetes, povišan krvni tlak, starost (več kot 60 let) in glomerulonefritis. Kronično ledvično bolezen razdelimo v skladu s smernicami K/DOQI (*angl. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) ameriške ustanove National Kidney Foundation na pet stopenj, ki temeljijo predvsem na oceni GFR, upoštevajo pa tudi laboratorijske kazalce ledvične okvare (proteinurijo, hematurijo) ter okvare ledvic, odkrite s slikovnimi metodami (17).

Bolniki s kronično ledvično boleznijo so obremenjeni z večjim tveganjem za razvoj srčno žilnih bolezni. Umrljivost zaradi srčno žilnih dogodkov je pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic 10- do 20-krat večja kot v splošni populaciji. Povezave med kronično ledvično boleznijo in boleznimi srca in žilja so številne, saj so jima skupni številni dejavniki tveganja za razvoj bolezni. Dejavniki tveganja vplivajo na razvoj ateroskleroze in s tem na napredovanje tako koronarne arterijske bolezni srca kot tudi ledvične bolezni (18).

Glomerulno funkcijo ledvic ocenjujemo z GFR.

1.2.1. Hitrost glomerulne filtracije (GFR)

GFR je sicer kazalec delovanja oziroma poškodb glomerulov vendar v je praksi pravzaprav najboljčutljivejši in najspecifičnejši označevalec sprememb celokupne ledvične funkcije. Enak je seštevku hitrosti filtracije v vsakem od funkcionalnih nefronov ter se smatra kot pokazatelj števila funkcionalnih nefronov oz. funkcionalnega ledvičnega tkiva. GFR merimo prek očistka snovi, ki se v celoti filtrirajo, ne pa tudi reabsorbirajo ali izločajo v ledvičnih tubulih. Ledvični očistek je volumen plazme, iz katerega ledvice z glomerulno filtracijo v nekem času popolnoma odstranijo obravnavano snov (19).

$$\text{GFR} = \text{Očistek} = (c_u \times V_u) / c_{pl} \quad \text{enačba 1}$$

c_u	koncentracija snovi v urinu
V_u	volumen urina/ čas
c_{pl}	koncentracija snovi v plazmi

Fruktozni polimer inulin velja za "zlati standard" za določanje GFR. Ker je inulin inertna snov, se v ledvicah le filtrira, ne pa tudi reabsorbira ali izloča v tubulih. Klasična metoda merjenja očistka inulina zahteva intravensko infuzijo in zbiranje urina v daljšem časovnem razponu – več ur, zaradi česar je metoda draga in neprijetna. V praksi so v uporabi različne nadomestne snovi, radioizotopne in kontrastne snovi: ^{51}Cr -etilen diamin tetraacetna kislina (^{51}Cr -EDTA), ^{125}I -iotalamat, ioheksol ... Od teh se največ uporablja ^{51}Cr -EDTA, ker je njen očistek najbližje inulinu in je tudi poimenovan kot standardna metoda za določanje GFR (Britansko združenje za nuklearno medicino) (19,20).

Čeprav očistki eksogenih snovi vnesenih v telo zelo natančno ocenijo GFR, pa so izvedbe zelo zahtevne in drage za redno klinično uporabo. Zato so v uporabi meritve endogenih snovi v krvi, kot je kreatinin in merjenje njegovega očistka (19,21).

Ob sprejetju smernic K/DOQI so stopile v veljavo tudi enačbe za oceno GFR, ki upoštevajo kreatinin v serumu in nekatere spremenljivke, kot so starost,

spol, rasa in površina telesa (19,22). Pri odraslih najpogosteje uporabljamo Cockcroft-Gaultovo in enačbo raziskave Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Cockcroft-Gaultova enačba predstavlja izračunan očistek kreatinina na podlagi koncentracij kreatinina v serumu ob upoštevanju starosti, spola in mišične mase preiskovanca. Uporabna je za preiskovance stare od 15 do 65 let.

$$\text{oGFR(CG)} \text{ (mL/s)} = \frac{(140 - \text{starost v letih}) \times \text{teža} \times (0.85 \text{ za ženski spol})}{(72 \times \text{S-kreatinin} \times 60)} \quad \text{enačba 2}$$

oGFR(CG)	ocena GFR po Cockcroft-Gaultovi enačbi (ml/s)
S-kreatinin	koncentracija kreatinina v serumu ($\mu\text{mol/L}$)
teža	telesna teža (kg)

Znano je, da je Cockcroft-Gaultova enačba nezanesljiva pri bolnikih z boleznijo jeter, velikimi otekljami, izrazito debelostjo in izgubo mišične mase. Leta 1999 je na podlagi določanja GFR z ^{125}I -iotalamat-om pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo nastala enačba raziskave MDRD. Enačba je sprva vključevala meritve kreatinina, sečnine, albuminov in starost, spol ter raso bolnikov. Pozneje so svetovali poenostavitev enačbe raziskave MDRD, ki od laboratorijskih meritev vključuje le vrednosti kreatinina v serumu. Oceno GFR poda na standardizirano telesno površino (19,22). Raziskave, ki so ugotovljale točnost ocene GFR z enačbo raziskave MDRD pri zdravih preiskovancih, so ugotovile podcenjeno GFR v primerjavi z dejansko GFR (20,23).

$$\text{oGFR(MDRD)} \text{ (mL/s/1.73m}^2\text{)} = 175 / 60 \times (\text{S-kreatinin})^{-1.154} \times (\text{starost v letih})^{-0.203} \times (0.742 \text{ za ženske}) \times (1.21 \text{ za črno raso}) \quad \text{enačba 3}$$

oGFR(MDRD)	ocena GFR po skrajšani enačbi raziskave MDRD (ml/s/1.73m ²)
S-kreatinin	koncentracija kreatinina v serumu ($\mu\text{mol/L}$)

Za oceno GFR pri otrocih in mladostnikih najpogosteje uporabljamo Swartzovo in Counahan-Barattovo enačbo (23).

1.2.2. Kreatinin

Kreatinin (anhidrid guanidinocetne kisline, $M_r = 114$) nastaja s spontano neencimsko dehidracijo dela mišičnega kreatina in kreatin-fosfata. Nastajanje kreatinina je dokaj stalno in nespremenljivo ob običajni vrsti prehrane, se pa med posamezniki razlikuje glede na mišično maso telesa (leta, spol, etnična pripadnost, fizična aktivnost). Nastajanje se zmanjša ob brezmesni dieti, obratno pa po obroku mesa pride do prehodnega porasta tvorbe kreatinina. Kreatinin iz mišic prehaja v kri in se izloča skozi ledvica, z glomerulno filtracijo (90–93 %) in tubulnim izločanjem (7–10 %) (24). Odstotek izločanja v tubulih lahko doseže tudi 40 % pri zdravih ljudeh. Tubulno izločanje kreatinina je večje pri zmanjšani ledvični masi, torej slabšem ledvičnem delovanju. Nekatera zdravila, kot je cimetidin, inhibirajo tubulno izločanje kreatinina in lahko povečajo vrednosti kreatinina v serumu. Kreatinin se iz telesa izloča tudi zunajledvično (prebavni sistem), vendar je pri osebah z normalno ledvično funkcijo tovrstno izločanje zanemarljivo, pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo pa je večje.

V preteklosti je bilo določanje kreatinina v serumu namenjeno ocenjevanju ledvične funkcije. Ker pa je odvisnost med koncentracijo kreatinina v serumu in GFR nelinearna in recipročna, je koncentracija kreatinina neobčutljiva za majhno in srednje zmanjšanje GFR. Pri večini bolnikov s slabšo ledvično funkcijo kreatinin v serumu preseže zgornjo referenčno vrednost, če je GFR zmanjšana za več kot 50 %, zato je za natančnejšo oceno ledvičnega delovanja potrebno določiti očistek kreatinina (23).

Najbolj razširjeno je določanje kreatinina z Jaffejevo metodo, pri kateri kreatinin v alkalnem mediju reagira s pikrinsko kislino v rdečeoranžen kompleks. Določanje motijo številne snovi, ki povzročajo analitske interference: glukoza, fruktoza, proteini, laktat, piruvat, aceton, acetoocetna kislina, bilirubin, hemoglobin, zdravila. Različne modifikacije iste metode pa znižujejo njihov vpliv: adsorbcija kreatinina na diatomejsko zemljo in kinetične modifikacije, to je kontrolirano merjenje absorbance v časovnem intervalu med 20 in 80 sekundami. Nekatera zdravila lahko interferirajo z Jaffejevo reakcijo in

povzročajo lažno povečane koncentracije kreatinina (nekateri cefalosporini in flucitozin) (24).

S priporočenimi encimskimi metodami, pri katerih se kreatinin določa fotometrično po nizu encimsko kataliziranih reakcij, se lahko izognemo mnogim interferencam nekreatininskih kromogenov. Vseeno pa nekatere snovi motijo tudi ta način določanja: bilirubin, metamizol, dopamin ... (23)

Kot referenčna in definitivna metoda določanja kreatinina je bila v svetu sprejeta izotopska dilucijska masna spektrometrija (plinska kromatografija in tekočinska kromatografija) (25).

Za boljšo primerljivost meritev koncentracije kreatinina med laboratoriji so proizvajalci reagentov in opreme na pobudo delovne skupine The National Kidney Disease and Education Program Laboratory Working Group v sodelovanju z nekaterimi združenji preverili in rekaliبرirali komercialno dostopne reagente na nov (leta 2004) referenčni komutabilni material – SRM 967. Zaradi česar so posledično tudi rezultati koncentracije kreatinina izmerjeni z rutinskimi metodami, ki so sledljive do izotopske dilucijske masne spektrometrije, nižji.

1.2.2.1. Očistek kreatinina

Kot enostavna meritev GFR se je do sedaj v klinični praksi največ uporabljaj očistek kreatinina, ki se opravi s pomočjo analize 24-urnega zbranega urina in koncentracije kreatinina v serumu. Očistek kreatinina je volumen plazme (ml), ki se v določeni časovni enoti (sekunda ali minuta) popolnoma očisti kreatinina.

Kreatininski očistek je večji kot inulinski očistek, zaradi izločanja kreatinina v urin v ledvičnih tubulih. Orientacijske vrednosti očistka kreatinina so odvisne so od spola, starosti, teže, višine preiskovanca in metode določanja. Za meritev je bistvenega pomena časovno točno zbiranje 24-urnega urina (17).

Očistek kreatinina je znižan kadar je znižan dotok krvi do ledvic, kadar pride do akutnih ali kroničnih poškodb glomerulov in/ali tubulov. Zvišane vrednosti glomerulnega očistka kreatinina pa lahko zasledimo v času nosečnosti in pri sladkorni bolezni. Na očistek kreatinina vpliva tudi prehrana

preiskovanca (po mesnem in beljakovinskem obroku), stopnja tubulnega izločanja, določanje koncentracije kreatinina z Jaffejevo reakcijo, snovi, ki s kreatininom v tubulih tekmujejo za izločanje, slabo zbiranje urina, premajhna hidracija, povečan telesni napor.

V klinični praksi izmerjen očistek kreatinina še vedno velja za dobro metodo za oceno GFR, ob upoštevanju vseh dejavnikov, ki nanj vplivajo (17). Predvsem je primeren za določanje pri blago zmanjšani GFR, pri preiskovancih s posebnimi prehranjevalnimi navadami in spremembami mišične mase (amputacije, mišična obolenja). Spremembe v mišični masi so dokaj pogoste pri starejših, kronično bolnih in hospitaliziranih bolnikih (23).

1.2.3. Cistatin C

Cistatin C je neglikozilirana beljakovina, sestavljena iz enojne polipeptidne verige, z majhno molekulsko maso ($M_r = 13359$). Izoelektrična točka cistatina C je 9.3, torej je pozitivno nabit v telesnih tekočinah. Spada v družino zaviralcev proteinaze. Njegova funkcija v telesu je zaščitna, preprečuje razgradnjo vezivnega tkiva z intracelularnimi encimi, ki se sprostijo iz umirajočih in malignih celic (26,27).

Cistatin C nastaja s stalno hitrostjo v vseh jedrnih celicah. Prisoten je v vseh telesnih tekočinah z največjimi koncentracijami v semenski tekočini in likvorju, najmanjšimi pa v seču. Raziskave kažejo, da je sinteza cistatina C neodvisna od mišične mase, konstitucije, načina ter vrste prehrane (28). Prav tako je neodvisna od spola ter neodvisna ali zelo malo odvisna od starosti (23, 29,30). Na njegovo sintezo pa vplivajo velike koncentracije glukokortikoidov (ne pa majhne in srednje koncentracije) in spremenjena aktivnost ščitnice. Slednja ima glavni vpliv na sintezo cistatina C. Koncentracija cistatina C v serumu je nižja pri zmanjšani aktivnosti ščitnice in višja pri povečani aktivnosti ščitnice (27). Na sintezo cistatina C je bil dokazan vpliv vnetja v raziskavi, kjer so spremljali C-reaktivni protein pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo in je cistatin C sodeloval v vnetnem odzivu (31). Koncentracija cistatina C v serumu je povišana tudi pri bolnikih z jetrno boleznijo (23). Večina avtorjev je

prepričana, da maligne bolezni ne vplivajo na koncentracijo cistatina C v serumu (30).

Cistatin C se zaradi majhne molekulske mase in pozitivnega naboja pri fiziološkem pH običajno skoraj v celoti prosto filtrira skozi glomerulno membrano. Nato pa se v proksimalnih tubulnih celicah skoraj v celoti reabsorbira in razgradi. Normalno se najmanj 99 % cistatina C razgradi v tubulnih celicah. Zaradi tega se njegovega očistka ne more izmeriti, njegova koncentracija pa je dober pokazatelj GFR (26).

Določevanje cistatina C danes poteka s hitrimi avtomatiziranimi metodami, kot sta imunoturbidimetrična in imunonefelometrična metoda s trdnimi nosilci (31,32).

1.2.3.1. Določanje GFR s cistatinom C

Cistatin C je bil predlagan kot nov endogen označevalec GFR, zelo zanesljiv test za določevanje GFR, še posebno v stanjih začetnega popuščanja funkcije ledvic ter pri otrocih, pri katerih je določevanje očistka oteženo zaradi težavnosti zbiranja urina in spremenljive površine telesa (26,33). V primerjavi z določanjem kreatinina ima določanje cistatina C prednost, ker je cistatin C neodvisen od spola, mišične mase in starosti (za starejše od enega leta), zato se lahko uporablja isti referenčni interval tako pri otrocih, starejših od enega leta in pri odraslih ne glede na spol ob predvidevanju, da se uporablja ista metoda z isto standardizacijo. Posledica različnih sistemov za merjenje cistatina C in različnih kalibratorjev (očiščen človeški cistatin C ali rekombinantni cistatin C), so tudi razlike v referenčnih vrednostih in tudi v enačbah za ocen GFR. Dostopnost mednarodnega referenčnega materiala bi zmanjšala te razlike, zato je Mednarodna federacija za klinično kemijo (angl. International federation of clinical chemistry and laboratory medicine) ustanovila delovno skupino za razvoj certificiranega referenčnega materiala (26).

V zadnjih letih je bilo narejenih veliko raziskav, ki primerjajo natančnost cistatina C in kreatinina glede na standardno referenčno metodo merjenja GFR. Večina raziskav je dokazala dobro korelacijo obratne vrednosti cistatina C z

referenčnim standardom določanja GFR, očistkom $^{51}\text{Cr-EDTA}$. V veliki meta-analizi, kjer so povzeli rezultate 54 študij je bil skupni koeficient korelacije signifikantno večji za $1/\text{cistatin C}$ ($r = 0.816$) kot za $1/\text{kreatinin}$ ($r = 0.742$; $p < 0.001$). Diagnostična zanesljivost meritev cistatina C v serumu ocenjena s krivuljo Receiver Operating Characteristic (ROC) in merjena proti referenčnemu standardu je bila višja od meritev kreatinina v serumu (34).

Za primerjave koncentracije cistatina C v serumu z GFR so v raziskavah največkrat uporabljene obratne vrednosti cistatina C, ki pa jih v zadnjem času nadomeščajo formule, ki pretvorijo koncentracijo cistatina C iz mg/L v GFR z enoto mL/min (26).

Raziskave v glavnem potrjujejo, da so meritve cistatina C diagnostično bolj občutljive od meritev kreatinina za odkrivanje majhnih sprememb GFR. Prednosti pred kreatininom ima tudi kadar na koncentracijo kreatinina v serumu vplivajo zunajledvični patološki procesi (revmatoidni artritis, kemoterapija, ciroza jeter, diseminiran plazmocitom, preeklampsija) (23). Pri otrocih so koncentracije kreatinina v serumu zaradi majhne mišične mase nizke, z rastjo pa se tudi hitro spreminjajo. Zaradi nizkih vrednosti kreatinina so absolutne spremembe vrednosti kreatinina in odstopanja od normalnega razpona manjša, oteženo je tudi zaznavanje manjših sprememb GFR. Za razliko od koncentracije kreatinina pa so koncentracije cistatina C v serumu po prvem letu konstantne in enake vrednostim pri odraslih (33). Veliko omejitev, ki se nanašajo na otroke velja tudi za starejše ljudi, predvsem za manjše paciente z manjšo mišično maso. V dveh objavljenih raziskavah so potrdili, da je cistatin C boljši pokazatelj slabše ledvične funkcije od kreatinina pri starejših preiskovancih (35,36).

2. Namen naloge

Namen magistrske naloge je oceniti ledvično funkcijo oz. ugotoviti stopnjo ledvične okvare po premostitvenih operacijah koronarnih arterij s pomočjo cistatina C v primerjavi s kreatininom, izmerjenim očistkom kreatinina in oceno GFR s pomočjo enačbe raziskave MDRD ter oceno GFR iz cistatina C. Osnovna domneva je, da je cistatin C bolj zanesljiv parameter za oceno ledvične funkcije oz. ledvične okvare po premostitvenih operacijah koronarnih arterij v primerjavi z drugimi parametri, ki temeljijo na meritvah koncentracije kreatinina v serumu.

Naš namen je tudi ugotoviti razliko v stopnji ledvične okvare pri premostitvenih operacijah koronarnih arterij z in brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka. Predvidevamo, da operacija brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka povzroči manjšo ledvično okvaro.

3. Materiali in metode

3.1. Preiskovanci

Izvedli smo prospektivno in delno randomizirano raziskavo, v katero je bilo vključenih 50 bolnikov z ishemično srčno boleznijo, operiranih na koronarnih arterijah v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, Kliničnem oddelku za kirurgijo srca in ožilja. Stanje njihovih srčnih zaklopk je bilo v mejah normale. Vsi bolniki so bili v relativno (glede na starost) dobri psihofizični kondiciji. Vsi so izpolnjevali pogoje za vključitev v raziskavo in nobenega izključitvenega pogoja in so se odzvali na povabilo k sodelovanju.

Pogoji za vključitev:

- bolniki za elektivne primarne operacije in reoperacije koronarnih arterij,
- podpisana privolitev.

Izključitveni pogoji:

- urgentna operacija,
- sladkorna bolezen, ki bi bila regulirana z inzulinom,
- kronična ledvična odpoved in zdravljenje z dializo,
- intrabalonska podpora pred operacijo,
- nekaj mesecev pred operacijo uporabljeno radioaktivno sredstvo,
- sodelovanje v drugi raziskavi.

3.2. Potek raziskave

Bolniki so bili sprejeti na oddetek najmanj en dan pred načrtovano operacijo. Iz opravljenega kliničnega pregleda ter iz dokumentacije smo zajeli splošne in klinične podatke o bolnikih pred operacijo. Indeks telesne teže bolnikov smo izračunali po sledeči enačbi:

Indeks telesne teže (kg/m²) = teža / višina²

enačba 4

teža	telesna teža (kg)
višina	telesna višina (m)

Bolniki so bili pred operacijo tešče najmanj 8 ur in so dobili klistir. Priprava na operativni poseg in anestezijo je potekala po standardnih postopkih. Vsi bolniki so pred operacijo dobili antibiotično zaščito (cefazolin in/ali vankomicin), ki je trajala 48 ur.

3.2.1. Operacija

Premostitvene operacije koronarnih arterij so bile narejene na dva načina, z ZTKO ali brez ZTKO t.j. operacije na delujočem srcu – tehnika »off-pump«. Način operacije je bil v skladu z odločitvijo kirurga glede na njegovo presojo, izurjenost in stanje bolnika. Glede na način operacije so bili bolniki razporejeni v dve skupini: prva skupina – operirani z ZTKO in druga skupina – operirani brez ZTKO. Bolnikom so med operacijo naredili premostitev do pet aterosklerotično poškodovanih žil. Bolniki operirani na koronarnih arterijah in s sočasnimi popravilom ali zamenjavo srčnih zaklopk ali drugim kirurškim postopkom niso bili vključeni v raziskavo. Ne glede na to, ali se je operacija izvajala z uporabo ZTKO ali brez ZTKO, je bilo za preprečitev koagulacije krvi potrebno bolniku dati antikoagulantno zdravilo. Po potrebi so bolnikom ob večji izgubi krvi le to nadomeščali s transfuzijo koncentriranih eritrocitov in/ali svežo zamrznjeno plazmo.

Bolniki so bili po operaciji premeščeni v enote intenzivne terapije, kjer so imeli neprekinjen nadzor življenjskih funkcij in ustrezno zdravljenje. Zdravljenje z zdravili je zajemalo tudi vazoaktivna sredstva in diuretik furosemid. Furosemid je močan diuretik s hitrim delovanjem, ki zmanjšuje reabsorbcijo elektrolitov in vode v Henlejevi zanki, pa tudi v proksimalnem in distalnem tubulu. Bolnike so ob izboljšanju zdravstvenega stanja premestili v sobe za intenzivno nego in kasneje v bolniške sobe. Bolnike smo spremljali do odpusta iz bolnišnice.

3.2.2. Odvzem krvi in urinskih vzorcev

Bolnikom je bila odvzeta venska kri dan pred operacijo (v dopoldanskem času), operativni dan (ob sprejemu v enoto intenzivne terapije) in tri zaporedne dni po operaciji, vsak dan ob približno istem času. Vse naštete dneve so bolniki oz. medicinsko osebje zbirali dnevni urin. V vseh vzorcih seruma smo določili koncentracijo kreatinina in cistatina C. V zbranem urinu smo bolnikom določili koncentracijo kreatinina. Iz zbranih rezultatov analiz smo za vsakega bolnika za vsak dan izračunali očistek kreatinina in oceno GFR s pomočjo enačbe raziskave MDRD. Izračunali smo tudi oceno GFR s pomočjo enačbe iz koncentracije cistatina C v serumu.

Koncentracijo kreatinina smo določili v krvi, ki je bila odvzeta v epruvete brez dodatkov. Vzorci so bili centrifugirani v hladilnih centrifugah 10 minut, potem smo serum ločili od celic (37,38). Kreatinin v smo izmerili v svežih vzorcih serumov ali hranjenih krajši čas v hladilniku pri 2–8°C. Kreatinin v serumu je stabilen 7 dni pri 2–8°C ali 15–25°C (39). Vzorce serumov smo nato zamrznili na –20°C.

Cistatin C smo določili v vzorcih serumov, ki so bili hranjeni pri temperaturi –20°C. Pri tej temperaturi ostane cistatin C stabilen 3 mesece (40).

Koncentracijo kreatinina v urinu smo določali v zbranem urinu. Preiskovanec je dobil pisna navodila za zbiranje 24-urnega urina in je zbiral urin predoperativni dan. Operativni dan in vse tri pooperativne dni pa so odvzem urina opravile medicinske sestre z urinskim katetrom, ki je bil vstavljen skozi sečnico v sečnik in do mehurja. V mehurju ga drži z vodo napolnjen balonček. Urin je iztekal skozi urinski kateter v zbiralno vrečko. Preko stiščka za izpust se je pretil v posodo za zbiranje urina. Posoda je bila med zbiranjem urina označena z imenom in priimkom bolnika in točnim časom zbiranja urina. Hranjena je bila v hladnem in temnem prostoru. Volumen zbranega urina se je odčital na 10 ml natančno (41).

Kreatinin v urinu je stabilen 2 do 3 dni pri sobni temperaturi, vzorce urinov smo hranili v hladilniku pri 2–8°C, kjer so stabilni 5 dni (42).

3.3. Opis analiznih postopkov

3.3.1. Določanje koncentracije kreatinina

Koncentracijo kreatinina v serumu smo določali s kinetično kompenzirano metodo po Jaffeju brez deproteinizacije (Roche Diagnostics). Kreatinin tvori v alkalni raztopini s pikratom rdečeoranžen barvni kompleks, ki ga merimo spektrofotometrično z merjenjem absorbance. Izmerjena absorbanca je sorazmerna s koncentracijo kreatinina v vzorcu. Ta modificirana oblika Jaffejeve reakcije se izogne vplivu motečih snovi z dodatkom omakal in dvotočkovnega kinetičnega merjenja. Določanje je potekalo na avtomatskem analizatorju Modular (Roche/Hitachi) v Biokemičnem laboratoriju Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo (KIKKB). Območje linearnosti metode je od 18 do 2210 $\mu\text{mol/L}$ (38). Referenčne vrednosti kreatinina v serumu so 44–97 $\mu\text{mol/L}$ (6).

Določanje kreatinina v urinu je potekalo v Laboratoriju za analitiko urina in spremljanje koncentracij zdravil KIKKB. Pri tem smo uporabili reagenčni komplet CREA (Dade Behring) na analizatorju Dimension (Dade Behring). Metoda je modificirana kinetična metoda po Jaffeju brez deproteinizacije. Reagent ima dodan kalijev fericianid, ki preprečuje interferenco bilirubina. Območje linearnosti metode je od 0.04 do 17.7 mmol/L (42).

3.3.2. Določanje kreatininskega očistka

Očistek kreatinina smo ocenili s pomočjo koncentracije kreatinina v serumu in analize zbranega urina. Za določitev koncentracije kreatinina v serumu smo bolnikom odvzeli kri pred zbiranjem urina in po njem ter v izračunu uporabili povprečno vrednost. Vzorce urina so bolniki zbirali ali jih je zbiralo medicinsko osebje v določenem časovnem obdobju – 24 urah. V zbranem urinu smo določili koncentracijo kreatinina. Referenčne vrednosti očistka kreatinina so 1.3–2.0 mL/s/1.73m^2 (6).

$$\text{Očistek kreatinina (ml/s)} = \frac{\text{dU-kreatinin} \times V}{(\text{S-kreatinin} \times t)} \quad \text{enačba 5}$$

dU-kreatinin	koncentracija kreatinina v zbranem urinu (mmol/L)
S-kreatinin	koncentracija kreatinina v serumu ($\mu\text{mol/L}$)
V	volumen urina (mL)
t	čas (s)

Očistek kreatinina smo preračunali na 1.73 m^2 telesne površine, ki jo izračunamo po formuli:

$$\text{Površina telesa (m}^2\text{)} = \text{teža (kg)}^{0.54} \times \text{višina (cm)}^{0.40} \times 0.02 \quad \text{enačba 6}$$

teža	telesna teža (kg)
višina	telesna višina (cm)

3.3.3. Izračun ocene GFR z enačbo raziskave MDRD

Oceno GFR smo izračunali z uporabo skrajšane enačbe raziskave MDRD (43) in smo jo izrazili kot $\text{mL/s}/1.73 \text{ m}^2$. Enačba velja za starosti preiskovancev od 18 do 75 let.

$$\text{oGFR(MDRD) (mL/s}/1.73\text{m}^2\text{)} = 175 / 60 \times (\text{S-kreatinin})^{-1.154} \times (\text{starost v letih})^{-0.203} \times (0.742 \text{ za ženske}) \times (1.21 \text{ za črno raso}) \quad \text{enačba 3}$$

oGFR(MDRD)	ocena GFR po skrajšani enačbi raziskave MDRD ($\text{mL/s}/1.73\text{m}^2$)
S-kreatinin	koncentracija kreatinina v serumu ($\mu\text{mol/L}$)

3.3.4. Določanje koncentracije cistatina C

Cistatin C smo določali v vzorcih serumov z imunonefelometrično metodo s pomočjo trdnih nosilcev na nefelometru BN II (Dade Behring) v Proteinsko lipidnem laboratoriju KIKKB s setom reagentov Dade Behring. Set je vseboval

reagente za določanje cistatina C v serumu, kalibrator narejen iz prečiščenega cistatina C humanega izvora in cistatin C kontrolo humanega izvora. Koncentracija kalibratorja je bila 1.58 mg/L, koncentracija cistatina C v kontrolnem serumu pa 1.47 mg/L. Meritveno območje metode je 0.25 do 7.90 mg/L ter meja detekcije 0.05 mg/L (40).

Princip metode je naslednji: delci polistirena v reagentu so prevlečeni z zajčjimi monoklonskimi protitelesi proti cistatinu C in se aglutinirajo, če se pomešajo z vzorci, ki vsebujejo cistatin C. Z nefelometrom se meri intenziteta sipanja vpadne svetlobe valovne dolžine 840 nm, ki je tem večja, čim večja je koncentracija antigenov in posledično agregatov v raztopini. Izmerjeno intenziteto sipane svetlobe nato primerjamo z intenziteto sipane svetlobe iz znanih redčitev kalibratorja (standardne referenčne raztopine) in jo nato določimo iz 6-točkovne standardne krivulje. Kot meritve sipane svetlobe v nefelometru je 15–19°.

Referenčna vrednost cistatina C v serumu za starost od 1 do 50 let je 0.53–0.95 mg/L (40), nad 50 let pa 0.58–1.02 mg/L (44).

3.3.5. Izračun ocene GFR iz cistatina C

Oceno GFR smo izračunali z uporabo enačbe programske opreme Protis (Dade Behring) in smo jo izrazili kot mL/s. Enačba je nastala na podlagi določanja GFR z zlatim standardom – očistkom inulina (45).

$$\text{oGFR(cistatin C) (mL/s)} = 74.84 / 60 (S\text{-cistatin C}^{1/0.75}) \quad \text{enačba 7}$$

oGFR(cistatin C) ocena GFR iz cistatina C (ml/s)

S-cistatin C koncentracija cistatina C v serumu (mg/L)

3.4. Statistična obdelava rezultatov

Vse rezultate smo obdelali s statističnim programom MedCalc® for Windows (Mariakerke, Belgium). Kolmogorov-Smirnov test smo uporabili za testiranje normalne porazdelitve. V primeru normalne porazdelitve smo podali srednjo vrednost in standardno deviacijo, v primeru nenormalno porazdeljenih spremenljivk pa smo podali mediano s 25 in 75 percentilom.

S t testom smo ugotavljali ali obstaja razlika med aritmetičnimi sredinami rezultatov raznih spremenljivk in ali je statistično pomembna (kadar je p vrednost manjša kot stopnja tveganja 0.05). T test za neodvisne vzorce smo uporabili za primerjavo obeh skupin bolnikov med seboj. T test za odvisne vzorce pa smo uporabili za primerjavo pooperativnih povprečnih vrednosti rezultatov meritev in izračunov s predoperativnimi.

Dinamiko in primerjavo porazdelitve rezultatov po dnevih in skupinah smo prikazali s pomočjo točkovnih diagramov (srednje vrednosti).

Linearno povezanost spremenljivk smo ugotavljali s korelacijo in jo izrazili s Pearsonovim koeficientom korelacije (r) ter v primeru neparametrične porazdelitve s korelacijami rangov po Spearmanu in z regresijo s 95 % mejo zaupanja.

Meja statistične pomembnosti je p vrednost pod 0.05.

4. Rezultati

4.1. Klinični podatki bolnikov

V raziskavo smo vključili 50 bolnikov, operiranih na koronarnih arterijah, ki so bili stari povprečno 67 let, 36 (72 %) je bilo moških in 14 (28 %) žensk. Bolnike smo razdelili glede na način operacije v dve enako veliki skupini. V prvi skupini so tisti bolniki, ki so bili operirani z ZTKO, ki jih je bilo 25 in v drugi skupini so tisti, ki so bili operirani brez ZTKO t.j. na delujočem srcu, ki jih je bilo tudi 25. Operacije so bile skoraj vse primarne, z izjemo 1 reoperacije v vsaki od obeh skupin bolnikov. Predoperativni splošni in laboratorijski podatki obeh skupin bolnikov so podani v preglednici 1.

Preglednica 1. Splošni in laboratorijski podatki o bolnikih, ločeno za obe skupini bolnikov, glede na način operacije.

Parameter	Srednja vrednost \pm standardni odklon (najmanjša vrednost–največja vrednost) ali število (%)		P vrednost
	ZTKO (N= 25)	Brez ZTKO (N= 25)	
Način operacije	ZTKO (N= 25)	Brez ZTKO (N= 25)	
Moški spol (število, %)	21 (84)	15 (60)	0.12
Starost (leta)	66 \pm 7.88 (50–83)	67 \pm 7.20 (52–75)	0.33
Indeks telesne teže (kg/m ²)	28.0 \pm 3.7 (20.6–35.8)	28.0 \pm 3.0 (22.1–33.6)	1.00
S-kreatinin- predoperativno (μ mol/L)	93.5 \pm 22.6 (62–152)	91.0 \pm 19.5 (49–139)	0.68
S-cistatin C- predoperativno (mg/L)	1.14 \pm 0.31 (0.68–1.92)	1.16 \pm 0.27 (0.86–2.07)	0.81

Število bolnikov, ki so imeli koncentracijo kreatinina v serumu pred operacijo višjo kot 97 $\mu\text{mol/L}$, je bilo 16 (32 %), 9 v skupini bolnikov operiranih z ZTKO in 7 v skupini bolnikov operiranih brez ZTKO. Izmerjene koncentracije cistatina C v serumu pred operacijo pri 28 bolnikih (56 %), 12 v skupini bolnikov operiranih z ZTKO in 16 v skupini bolnikov operiranih brez ZTKO so bile nad zgornjo referenčno mejo za starejše od 50 let, ki je 1.02 mg/L.

Predoperativni klinični podatki obeh skupin bolnikov so podani v preglednici 2.

Preglednica 2. Klinični podatki o bolnikih, ločeno za obe skupini bolnikov, glede na način operacije.

Parameter	Število (%)		P vrednost
	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)	
Način operacije			
Sladkorna bolezen	5 (20)	6 (24)	1.00
Arterijska hipertenzija	22 (88)	24 (96)	0.60
Predhodnji miokardni infarkt	14 (56)	13 (52)	1.00
Kronična obstruktivna pljučna bolezen	2 (8)	0 (0)	0.47
Periferna arterijska okluzivna bolezen	5 (20)	4 (16)	1.00
Iztisni delež levega prekata < 50	12 (48)	5 (20)	0.07

V raziskavo so bili vključeni samo bolniki s sladkorno boleznijo, ki je bila zdravljena z dieto ali s peroralno terapijo.

Pred operacijo sta bila 2 bolnika operirana z ZTKO in 4 bolniki operirani brez ZTKO zdravljeni z diuretiki (p = 0.67).

4.2. Operacija in njen izid

Signifikantno se med obema skupinama bolnikov razlikujeta oba podatka o operacijah: čas operacije in število izvedenih premostitev zamašenih žil – distalnih anastomoz, ki so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3. Podatki o operacijah, ločeno za obe skupini bolnikov, glede na način operacije.

Parameter	Srednja vrednost ± standardni odklon (najmanjša vrednost–največja vrednost)		P vrednost
	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)	
Način operacije	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)	
Čas operacije (min)	253 ± 59 (130–355)	167 ± 63 (60–345)	< 0.0001
Število premostitev koronarnih arterij	3.5 ± 0.8 (2–5)	2.2 ± 0.8 (1–4)	< 0.0001

Vsi bolniki vključeni v raziskavo so imeli dober izid zdravljenja z operacijo, saj ni bilo večjih zapletov (komplikacij ali incidentov) in smrti. Noben bolnik po operaciji ni potreboval dializnega zdravljenja. V preglednici 4 so prikazani zgodnji klinični zapleti. Zgodnji klinični zapleti so definirani kot zapleti, ki nastanejo med samo operacijo in v času hospitalizacije – do sedem dni po operaciji.

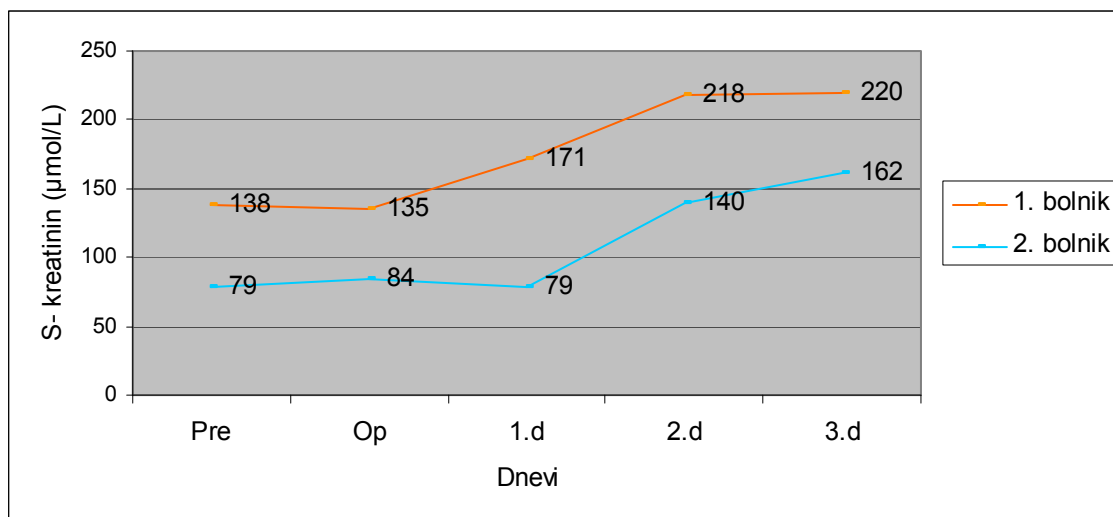
Preglednica 4. Zgodnji klinični zapleti, ločeno za obe skupini bolnikov, glede na način operacije.

Parameter	Število (%)		P vrednost
	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)	
Način operacije			
Infekcija	1 (4)	0 (0)	0.36
Sepsa	1 (4)	0 (0)	0.87
Revizija zaradi krvavitve	0 (0)	1 (4)	0.88
Atrijska fibrilacija	6 (24)	7 (28)	1.00

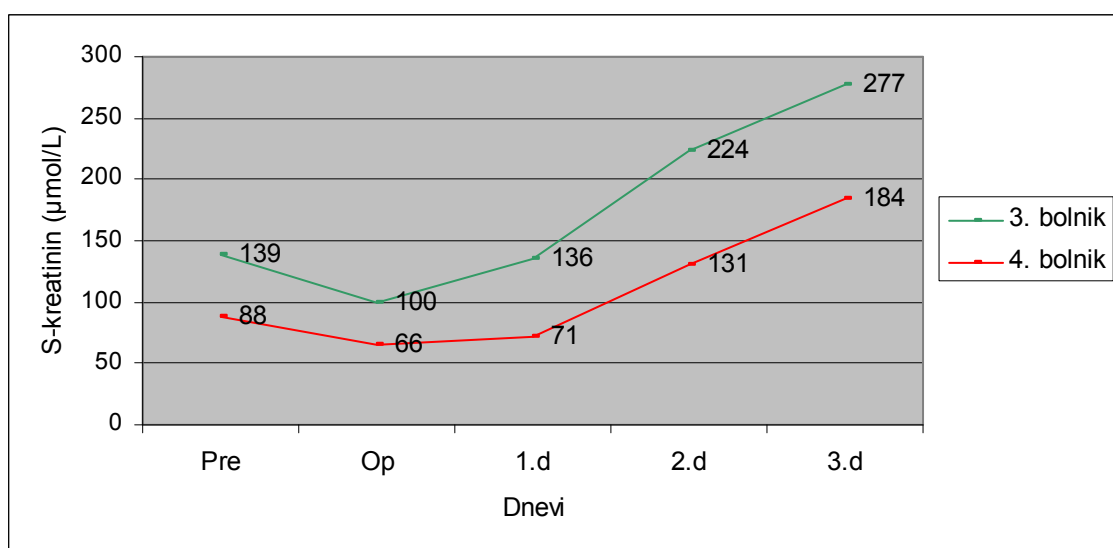
Večina bolnikov, 23 bolnikov operiranih z ZTKO in 23 bolnikov operiranih brez ZTKO ($p = 1.00$), je bila po operaciji zdravljena z diuretikom furosemidom, s katerim se je doseglo primerno odvajanje vode.

Pri štirih bolnikih (8 %) se je razvila 1. stopnja akutne ledvične okvare imenovana tveganje za okvaro (RIFLE kriteriji), dva sta bila v skupini operirani z ZTKO in dva v skupini operirani brez ZTKO. 1. stopnja akutne ledvične okvare-tveganje za okvaro je definirana kot koncentracija kreatinina po operaciji, ki poraste za več kot 50 % koncentracije kreatinina pred operacijo in traja več kot en dan. Grafa 1 in 2 prikazujeta dnevno spreminjanje koncentracije kreatinina v serumu za te štiri bolnike. Pri teh bolnikih ni prišlo do resnejše oblike akutne ledvične okvare in niso potrebovali dializnega zdravljenja, koncentracija kreatinina pa se je postopno zniževala na predoperativno vrednost.

Graf 1: Časovno spreminjanje koncentracij kreatinina v serumu (S-kreatinin) za dva bolnika operirana z ZTKO, pri katerih se je razvila 1. stopnja akutne ledvične okvare – tveganje za okvaro (Pre – predoperativni dan, Op – operativni dan, 1.d – prvi dan po operaciji, 2.d – drugi dan po operaciji, 3.d – tretji dan po operaciji).



Graf 2: Časovno spreminjanje koncentracij kreatinina v serumu (S-kreatinin) za dva bolnika operirana brez ZTKO, pri katerih se je razvila 1. stopnja akutne ledvične okvare – tveganje za okvaro (Pre – predoperativni dan, Op – operativni dan, 1.d – prvi dan po operaciji, 2.d – drugi dan po operaciji, 3.d – tretji dan po operaciji).



Vsi bolniki, pri katerih se je razvila 1. stopnja akutne ledvične okvare, so bili starostniki (stari 65 let ali več), čezmerno prehranjeni (indeks telesne teže $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) ali debeli (indeks telesne teže $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) in so imeli visok krvni tlak. Prvi bolnik je bil 66-letni moški, ki je v preteklosti že prebolel akutni miokardni infarkt. Predoperativno je imel zelo nizek iztisni delež levega prekata (20 %) ter 4 zožitve koronarnih arterij. Operacija je pri njem trajala 300 minut. Drugi bolnik je bil 73-letni moški z nižjim iztisnim deležem levega prekata 40 %. Med operacijo, ki je trajala 130 minut, so izvedli 2 premostitvi koronarnih arterij. Tretji bolnik je bil 73-letni moški z nižjim iztisnim deležem levega prekata 45–50 %, periferno arterijsko okluzivno boleznijo in sladkorno boleznijo, ki je bila zdravljena z dieto. Med operacijo, ki je trajala 240 minut, so izvedli 3 premostitve koronarnih arterij. Četrta bolnik je bila 72-letna ženska z 3 zožitvami koronarnih arterij, pri kateri je operacija trajala 180 minut.

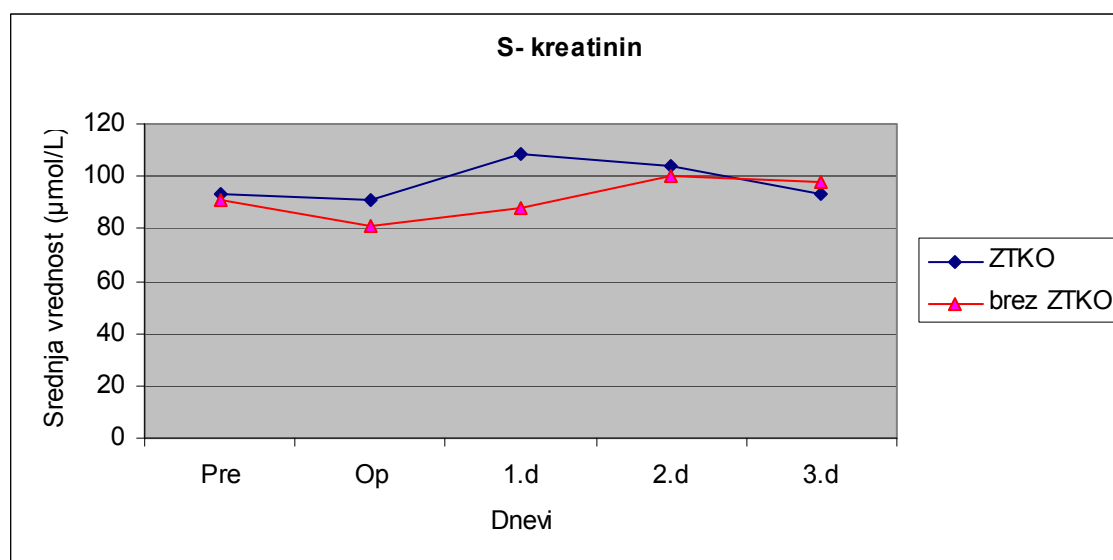
4.3. Kreatinin

Vsem bolnikom, vključenim v raziskavo, smo v serumu venske krvi izmerili koncentracijo kreatinina na predoperativni dan, operativni dan ter prve tri dni po operaciji. Celotno število vseh vzorcev serumov bolnikov je bilo 250. Koncentracija kreatinina je bila določena v vseh vzorcih. V preglednici 5 in grafu 3 so podane srednje vrednosti rezultatov meritev kreatinina v serumu ločeno za obe skupini bolnikov, glede na način operacije.

Preglednica 5: Srednje vrednosti in standardni odklon kreatinina v serumu (S-kreatinin) na predoperativni dan (Pre), operativni dan (Op), prvi dan po operaciji (1.d), drugi dan po operaciji (2.d) ter tretji dan po operaciji (3.d) za skupino bolnikov operiranih z ZTKO in skupino bolnikov operiranih brez ZTKO.

Dan	S-kreatinin ($\mu\text{mol/L}$) Srednja vrednost \pm standardni odklon	
	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)
Način operacije		
Pre	93.5 \pm 22.6	91.0 \pm 19.5
Op	91.2 \pm 21.4	80.9 \pm 18.6
1.d	108.8 \pm 27.5	88.0 \pm 19.5
2.d	104.1 \pm 38.3	100.5 \pm 35.6
3.d	93.5 \pm 38.3	98.0 \pm 47.4

Graf 3: Časovno spreminjanje srednjih vrednosti koncentracij kreatinina v serumu (S-kreatinin) na predoperativni dan (Pre), operativni dan (Op), ter tri dni po operaciji (1.d, 2.d, 3.d) za bolnike operirane z ZTKO in brez ZTKO.



Razlika največje srednje vrednosti koncentracije kreatinina v serumu v primerjavi s predoperativnim dnevom za bolnike operirane z ZTKO (1. dan po operaciji) je 16.4 %, za bolnike operirane brez ZTKO (2. dan po operaciji) je 10.4 %.

V preglednici 6 je prikazana značilnost razlik koncentracije kreatinina v serumu posameznih dni glede na predoperativni dan.

Preglednica 6: Značilnost razlik koncentracije kreatinina v serumu (S-kreatinin) posameznih dni glede na predoperativni dan izražena z P vrednostmi t testa za odvisne vzorce ločeno za obe skupini bolnikov (↓ – statistično pomembno zmanjšanje, ↑ – statistično pomemben porast, Pre – predoperativni dan, Op – operativni dan, 1.d – prvi dan po operaciji, 2.d – drugi dan po operaciji, 3.d – tretji dan po operaciji).

Dan	S-kreatinin ($\mu\text{mol/L}$) P vrednosti	
	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)
Način operacije		
Pre – Op	0.32	0.0009 ↓
Pre – 1.d	< 0.0001 ↑	0.28
Pre – 2.d	0.06	0.08
Pre – 3.d	0.99	0.36

Mediana vseh vrednosti kreatinina v serumu (za vse bolnike in za vseh 5 zaporednih dni; N = 250) je bila 87.0 (76.0–107.0) $\mu\text{mol/L}$.

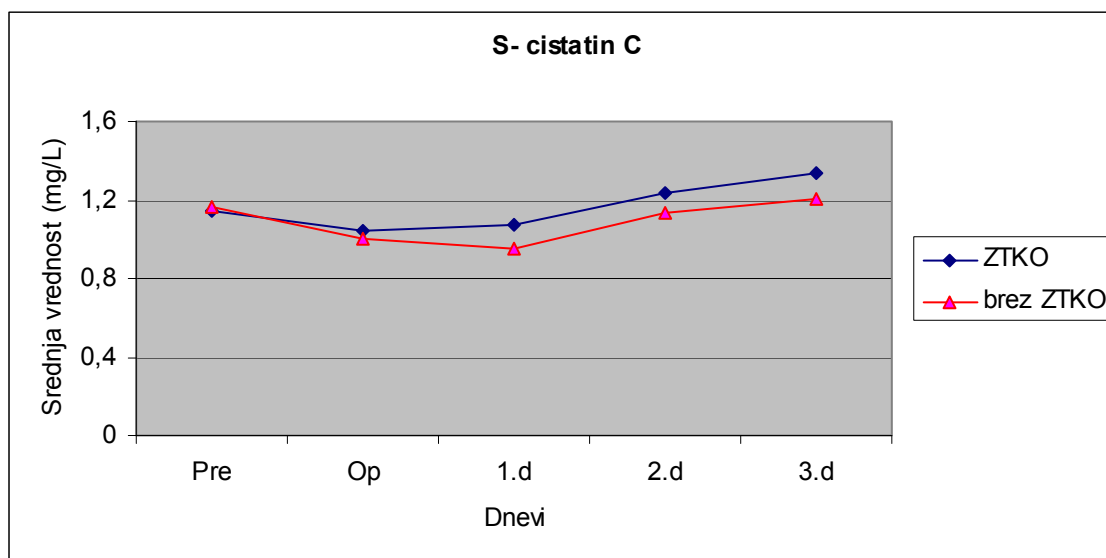
4.4. Cistatin C

Vsem bolnikom, vključenim v raziskavo, smo v serumu venske krvi izmerili koncentracijo cistatina C na predoperativni dan, operativni dan ter prve tri dni po operaciji. Celotno število vseh vzorcev serumov v naši raziskavi je bilo 250, vendar je bilo nekaterih vzorcev količinsko premalo, nekateri pa so se izgubili pri shranjevanju – zamrzovanju vzorcev tako, da v šestih vzorcih nismo izmerili koncentracije cistatina C. V preglednici 7 in grafu 4 so podane srednje vrednosti rezultatov meritev cistatina C v serumu ločeno za obe skupini bolnikov, glede na način operacije.

Preglednica 7: Srednje vrednosti in standardni odklon cistatina C v serumu (S-cistatin C) na predoperativni dan (Pre), operativni dan (Op) ter tri dni po operaciji (1.d, 2.d, 3.d) za skupino bolnikov operiranih z ZTKO in skupino bolnikov operiranih brez ZTKO.

Dan	S-cistatin C (mg/L) Srednja vrednost ± standardni odklon	
	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)
Način operacije		
Pre	1.14 ± 0.31	1.16 ± 0.27
Op	1.04 ± 0.26	1.00 ± 0.25
1.d	1.07 ± 0.41	0.95 ± 0.30
2.d	1.24 ± 0.49	1.13 ± 0.42
3.d	1.34 ± 0.54	1.21 ± 0.53

Graf 4: Časovno spreminjanje srednjih vrednosti koncentracij cistatina C v serumu (S-cistatin C) na predoperativni dan (Pre), operativni dan (Op), ter tri dni po operaciji (1.d, 2.d, 3.d) za bolnike operirane z ZTKO in brez ZTKO.



Razlika največje srednje vrednosti koncentracije cistatina C v serumu na 3. pooperativni dan v primerjavi s predoperativnim dnem za bolnike operirane z ZTKO je 17.5 %, za bolnike operirane brez ZTKO je 4.3 %.

V preglednici 8 je prikazana značilnost razlik koncentracije cistatina C v serumu posameznih dni glede na predoperativni dan.

Preglednica 8: Značilnost razlik koncentracije cistatina C v serumu (S-cistatin C) posameznih dni glede na predoperativni dan izražena z P vrednostmi t testa za odvisne vzorce ločeno za obe skupini bolnikov (↓ – statistično pomembno zmanjšanje, ↑ – statistično pomemben porast, Pre – predoperativni dan, Op – operativni dan, 1.d – prvi dan po operaciji, 2.d – drugi dan po operaciji, 3.d – tretji dan po operaciji) .

Dan	S-cistatin C (mg/L) P vrednosti	
	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)
Način operacije		
Pre – Op	0.0003 ↓	< 0.0001 ↓
Pre – 1.d	0.10	< 0.0001 ↓
Pre – 2.d	0.16	0.48
Pre – 3.d	0.005 ↑	0.25

Mediana vseh vrednosti cistatina C v serumu (za vse bolnike in za vseh 5 zaporednih dni; N = 244) je bila 1.01 (0.89–1.27) mg/L.

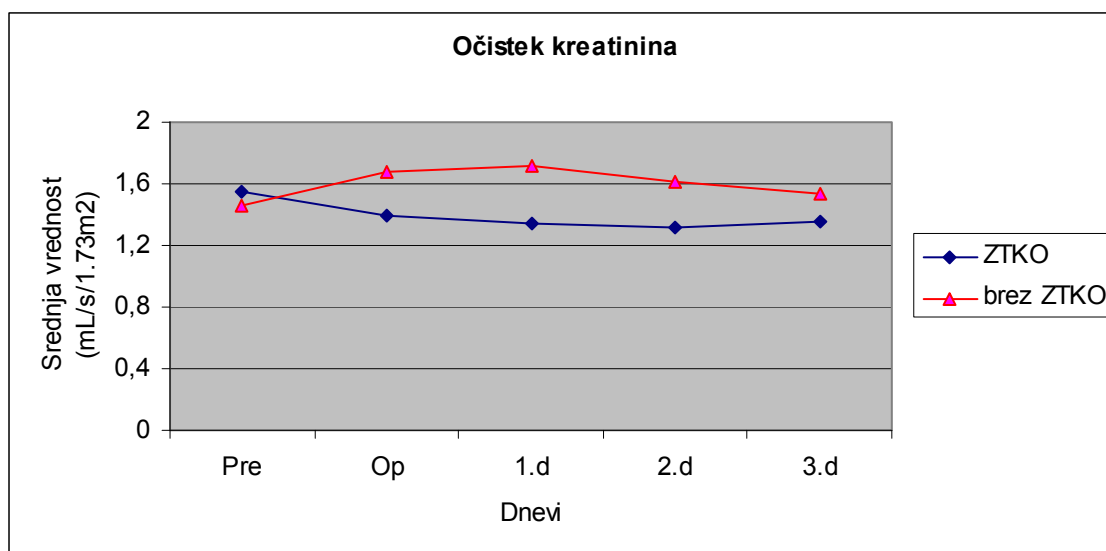
4.5. Izmerjen očistek kreatinina

Bolnikom, vključenim v raziskavo, smo merili očistek kreatinina vseh 5 zaporednih dni – od predoperativnega dne do tretjega dne po operaciji. V laboratorij smo prejeli 13 vzorcev urina, ki pa so bili nepopolno zbrani in smo jih zato izvzeli iz nadaljne obdelave. V preglednici 9 in grafu 5 so podane srednje vrednosti rezultatov meritev ločeno za obe skupini bolnikov.

Preglednica 9: Srednje vrednosti in standardni odklon izmerjenega očistka kreatinina na predoperativni dan (Pre), operativni dan (Op) ter tri dni po operaciji (1.d, 2.d, 3.d) za skupino bolnikov operiranih z ZTKO in skupino bolnikov operiranih brez ZTKO.

Dan	Očistek kreatinina (mL/s/1.73m ²) (Očistek kreatinina (mL/min/1.73m ²)) Srednja vrednost ± standardni odklon	
	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)
Pre	1.55 ± 0.64 (93.0 ± 58.7)	1.46 ± 0.53 (87.5 ± 32.0)
Op	1.40 ± 0.65 (83.8 ± 39.0)	1.68 ± 0.73 (100.7 ± 43.8)
1.d	1.34 ± 0.62 (80.2 ± 37.0)	1.71 ± 0.79 (102.6 ± 53.6)
2.d	1.34 ± 0.61 (79.2 ± 36.6)	1.61 ± 0.80 (96.6 ± 47.9)
3.d	1.35 ± 0.79 (81.0 ± 49.2)	1.53 ± 0.69 (91.8 ± 47.6)

Graf 5: Časovno spreminjanje srednjih vrednosti izmerjenega očistka kreatinina na predoperativni dan (Pre), operativni dan (Op), ter tri dni po operaciji (1.d, 2.d, 3.d) za bolnike operirane z ZTKO in brez ZTKO.



V preglednici 10 je prikazana značilnost razlik izmerjenega očistka kreatinina posameznih dni glede na predoperativni dan za obe skupini bolnikov.

Preglednica 10: Značilnost razlik izmerjenega očistka kreatinina posameznih dni glede na predoperativni dan izražena z P vrednostmi t testa za odvisne vzorce za obe skupini bolnikov (Pre – predoperativni dan, Op – operativni dan, 1.d – prvi dan po operaciji, 2.d – drugi dan po operaciji, 3.d – tretji dan po operaciji).

Dan	Očistek kreatinina (mL/s/1.73m ²) P vrednosti	
	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)
Način operacije		
Pre – Op	0.42	0.11
Pre – 1.d	0.06	0.10
Pre – 2.d	0.11	0.31
Pre – 3.d	0.53	0.70

Razlika najmanjše srednje vrednosti izmerjenega očistka kreatinina na 2. pooperativni dan v primerjavi s predoperativnim dnevom za bolnike operirane z ZTKO je 14.8 %.

Srednja vrednost izmerjenega očistka kreatinina za vse bolnike in za vseh 5 zaporednih dni (N = 237) je bila 1.49 ± 0.69 mL/s/1.73 m².

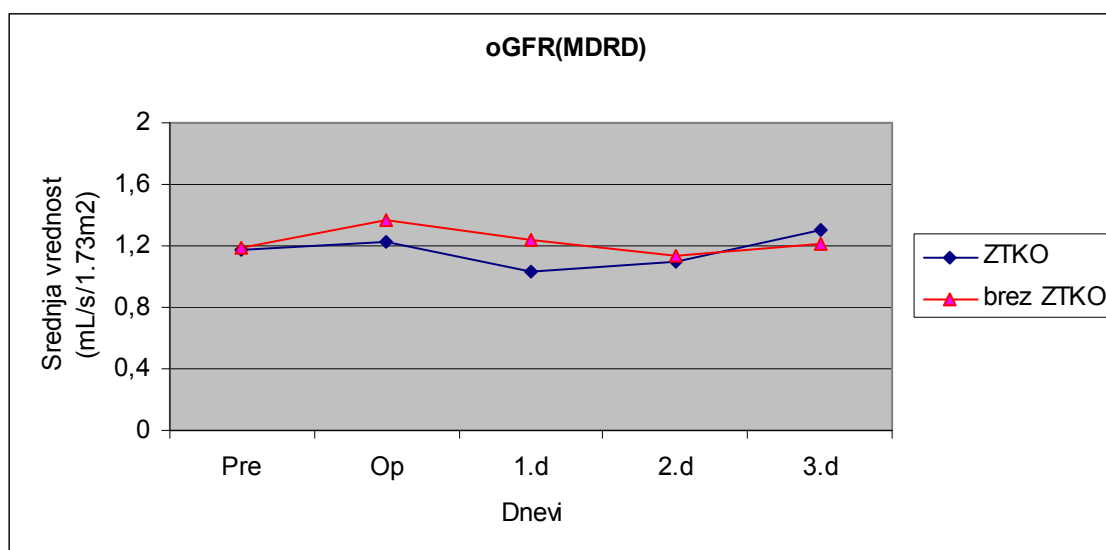
4.6. Ocena GFR z enačbo raziskave MDRD

Iz izmerjenih koncentracij kreatinina v serumu smo izračunali oceno GFR z enačbo raziskave MDRD (oGFR(MDRD)) za vse v raziskavo vključene bolnike (razen dveh bolnikov, starejših od 75 let). V preglednici 11 in grafu 6 so podane srednje vrednosti rezultatov ocene GFR z enačbo raziskave MDRD ločeno za obe skupini bolnikov.

Preglednica 11: Srednje vrednosti in standardni odklon ocene GFR z enačbo raziskave MDRD (oGFR(MDRD)) na predoperativni dan (Pre), operativni dan (Op), ter tri dni po operaciji (1.d, 2.d, 3.d) za skupino bolnikov operiranih z ZTKO in skupino bolnikov operiranih brez ZTKO.

Dan	oGFR(MDRD) (mL/s/1.73m ²) (oGFR(MDRD) (mL/min/1.73m ²)) Srednja vrednost ± standardni odklon	
Način operacije	ZTKO (N = 23)	Brez ZTKO (N = 25)
Pre	1.18 ± 0.29 (70.7 ± 17.2)	1.12 ± 0.25 (67.1 ± 14.9)
Op	1.23 ± 0.32 (73.6 ± 19.2)	1.29 ± 0.30 (77.4 ± 18.2)
1.d	1.03 ± 0.34 (62.0 ± 20.4)	1.17 ± 0.29 (70.2 ± 17.2)
2.d	1.10 ± 0.44 (66.2 ± 26.4)	1.06 ± 0.35 (63.8 ± 21.0)
3.d	1.30 ± 0.46 (77.8 ± 27.8)	1.14 ± 0.36 (68.4 ± 21.8)

Graf 6: Časovno spreminjanje srednjih vrednosti ocene GFR z enačbo raziskave MDRD (oGFR(MDRD)) na predoperativni dan (Pre), operativni dan (Op), ter tri dni po operaciji (1.d, 2.d, 3.d) za bolnike operirane z ZTKO in brez ZTKO.



Razlika najmanjše srednje vrednosti ocene GFR z enačbo raziskave MDRD v primerjavi s predoperativnim dnem za bolnike operirane z ZTKO (1. dan po operaciji) je 14.3 %, za bolnike operirane brez ZTKO (2. dan po operaciji) je 5.4 %.

V preglednici 12 je prikazana značilnost razlik ocene GFR z enačbo raziskave MDRD posameznih dni glede na predoperativni dan za obe skupini bolnikov.

Preglednica 12: Značilnost razlik izračunane ocene GFR z enačbo raziskave MDRD (oGFR(MDRD)) posameznih dni glede na predoperativni dan izražena z P vrednostmi t testa za odvisne vzorce in za obe skupini bolnikov (↓ – statistično pomembno zmanjšanje, ↑ – statistično pomemben porast, Pre – predoperativni dan, Op – operativni dan, 1.d – prvi dan po operaciji, 2.d – drugi dan po operaciji, 3.d – tretji dan po operaciji).

Dan	oGFR(MDRD) (mL/s/1.73m ²) P vrednosti	
	ZTKO (N = 23)	Brez ZTKO (N = 25)
Pre – Op	0.25	0.0007 ↑
Pre – 1.d	0.0009 ↓	0.30
Pre – 2.d	0.23	0.30
Pre – 3.d	0.09	0.66

Srednja vrednost ocene GFR z enačbo raziskave MDRD za vse v raziskavo vključene bolnike (razen dveh bolnikov, starejših od 75 let) in za vseh 5 zaporednih dni (N = 240) je bila 1.16 ± 0.35 mL/s/1.73m².

4.7. Ocena GFR iz cistatina C

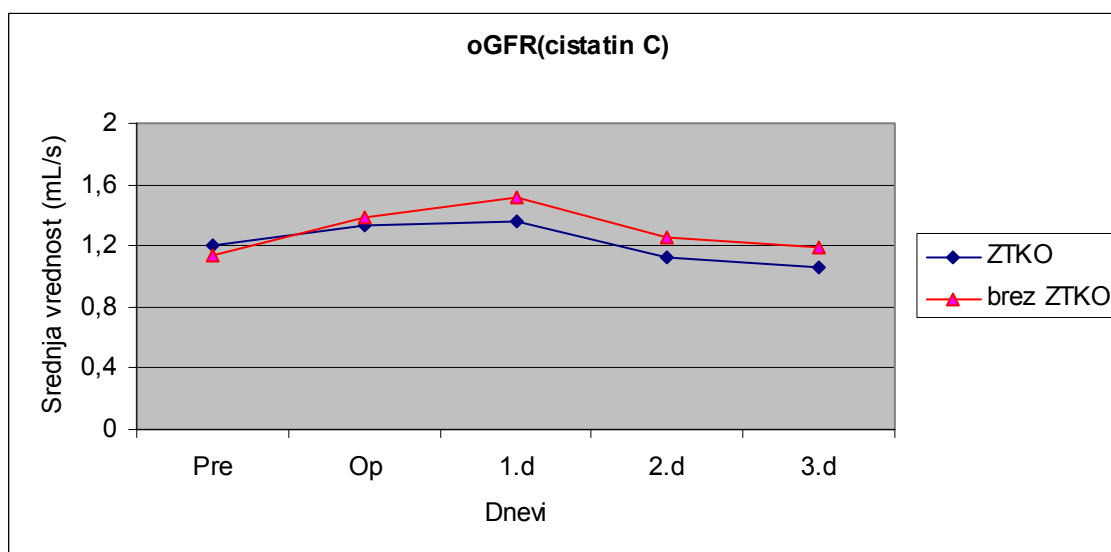
Iz izmerjenih koncentracij cistatina C v serumu smo izračunali ocene GFR (oGFR(cistatin C)). V preglednici 13 in grafu 7 so podane srednje

vrednosti rezultatov izračunov ocene GFR iz cistatina C ločeno za obe skupini bolnikov.

Preglednica 13: Srednje vrednosti in standardni odklon izračunane ocene GFR iz cistatina C (oGFR(cistatin C)) na predoperativni dan (Pre), operativni dan (Op), ter tri dni po operaciji (1.d, 2.d, 3.d) za skupino bolnikov operiranih z ZTKO in skupino bolnikov operiranih brez ZTKO.

Dan	oGFR(cistatin C) (mL/s) (oGFR(cistatin C) (mL/min)) Srednja vrednost ± standardni odklon	
Način operacije	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)
Pre	1.20 ± 0.37 (72.0 ± 26.2)	1.14 ± 0.28 (68.4 ± 16.6)
Op	1.33 ± 0.47 (80.0 ± 28.0)	1.39 ± 0.40 (83.2 ± 23.7)
1.d	1.36 ± 0.46 (81.4 ± 27.4)	1.52 ± 0.47 (91.4 ± 28.2)
2.d	1.13 ± 0.40 (67.9 ± 24.1)	1.26 ± 0.43 (75.7 ± 26.0)
3.d	1.06 ± 0.40 (63.7 ± 26.2)	1.19 ± 0.42 (71.5 ± 25.3)

Graf 7: Časovno spreminjanje srednjih vrednosti ocene GFR iz cistatina C (oGFR(cistatin C)) na predoperativni dan (Pre), operativni dan (Op), ter tri dni po operaciji (1.d, 2.d, 3.d) za bolnike operirane z ZTKO in brez ZTKO.



Razlika najmanjše srednje vrednosti ocene GFR iz cistatina C na 3. pooperativni dan v primerjavi s predoperativnim dnem je za bolnike operirane z ZTKO je 11.7 %.

V preglednici 14 je prikazana značilnost razlik ocene GFR iz cistatina C posameznih dni glede na predoperativni dan za obe skupini bolnikov.

Preglednica 14: Značilnost razlik ocene GFR iz cistatina C (oGFR(cistatin C)) posameznih dni glede na predoperativni dan izražena z P vrednostmi t testa za odvisne vzorce za obe skupini bolnikov (↓ – statistično pomembno zmanjšanje, ↑ – statistično pomemben porast, Pre – predoperativni dan, Op – operativni dan, 1.d – prvi dan po operaciji, 2.d – drugi dan po operaciji, 3.d – tretji dan po operaciji) .

Dan	oGFR(cistatin C) (mL/s) P vrednosti	
	ZTKO (N = 25)	Brez ZTKO (N = 25)
Način operacije		
Pre – Op	0.007 ↑	0.0001 ↑
Pre – 1.d	0.004 ↑	< 0.0001 ↑
Pre – 2.d	0.35	0.03 ↑
Pre – 3.d	0.003 ↓	0.71

Srednja vrednost ocene GFR iz cistatina C za vse v raziskavo vključene bolnike in za vseh 5 zaporednih dni (N = 244) je bila 1.26 ± 0.43 mL/s.

4.8. Povezave parametrov ledvičnih funkcij

Korelacija rangov vseh izmerjenih vrednosti kreatinina v serumu in cistatina C za vse bolnike in vseh 5 zaporednih dni (N = 244) je 0.65 (P < 0.0001). V preglednici 15 pa so predstavljeni rezultati povezav med izmerjenim očistkom kreatinina, oceno GFR z enačbo raziskave MDRD in oceno GFR iz cistatina C za vse bolnike, za vseh 5 zaporednih dni, izraženi so s korelacijskim koeficientom.

Preglednica 15: Povezave med izmerjenim očistkom kreatinina in ocenama GFR z enačbo raziskave MDRD in iz cistatina C, prikazane s korelacijskimi koeficienti r in p vrednostjo.

Parameter	oGFR(MDRD) (mL/s/1.73m ²)	oGFR(cistatin C) (mL/s)
Očistek kreatinina (mL/s/1.73m ²)	r = 0.53 (p < 0.001) N = 227	r = 0.46 (p < 0.001) N = 232
oGFR(MDRD) (mL/s/1.73m ²)		r = 0.62 (p < 0.001) N = 234

Enačba linearne regresije med oceno GFR iz cistatina C (Y) in oceno GFR z enačbo raziskave MDRD (X) je: $Y = 0.40 + 0.75 X$. Standardna napaka presečišča y osi je 0.08, naklona regresijske premice pa 0.06.

5. Razprava

Po operacijah srca je razmeroma pogost in pomemben zaplet akutna ledvična odpoved. Povezana je s podaljšano ležalno dobo v intenzivnih oddelkih, povečano poperativno obolevnostjo, povečanimi stroški zdravljenja, podaljšano hospitalizacijo in visoko smrtnostjo. 20 % do 60 % bolnikov z akutno ledvično odpovedjo potrebuje dializno zdravljenje. Raziskave navajajo, da se akutna ledvična odpoved, ki zahteva dializno zdravljenje, pojavlja pri bolnikih po najpogostejši vrsti srčnih operacij – operacijah koronarnih arterij, v 1 do 5 %. Za ta resen klinični problem je zato priporočeno spremljanje ledvične funkcije po operaciji.

Standardni parametri za oceno ledvične funkcije v klinični praksi so kreatinin, očistek kreatinina in v novejšem času ocena GFR z enačbo raziskave MDRD. V našo nalogo smo vključili tudi določanje koncentracije cistatina C v serumu, kot potencialno boljšega ter občutljivejšega pokazatelja glomerulne filtracije in izračunano oceno GFR iz cistatina C v serumu.

Ledvično funkcijo (s poudarkom na glomerulni filtraciji) smo prospektivno spremljali pri bolnikih za elektivne primarne operacije in reoperacije koronarnih arterij z zunajtelesnim krvnim obtokom (ZTKO) ali brez njega. Pri uporabi ZTKO je teoretično povečano tveganje za nastanek ledvične okvare predvsem zaradi nefizioloških pogojev med operacijo in systemskega vnetnega odgovora. Operacija koronark brez ZTKO na delujočem srcu, ki je ponovno dobila veljavo v zadnjih letih (tako imenovana »off-pump« operacija) naj bi zato teoretično zmanjšala število ledvičnih komplikacij. Največ do sedaj narejenih študij teh vrst srčnih operacij je bilo retrospektivnih v katerih so primerjali številne pooperativne komplikacije. Nekaj prospektivnih študij je že proučevalo ta problem, vendar so si trenutni dokazi za manjše ledvične poškodbe po operacijah, ki so izvedene brez ZTKO nasprotujoči, nekaj raziskav ni dokazalo razlik v prizadetosti ledvične funkcije med obema načinoma operacije z ali brez uporabe ZTKO, nekaj več raziskav pa ugotavlja razlike (46). V študijah, ki so dokazale razlike v prizadetosti ledvične funkcije so bile le te dokazane s sledečimi parametri: z izmerjenim očistkom kreatinina, z razmerjem albuminov v urinu s kreatininom, N-acetil- β -glukozaminozidazo (47), koncentracijo kreatinina

v serumu in sečnine (48). Do sedaj je bila narejena le ena prospektivna študija, ki je vključevala določanje cistatina C in je dokazala statistično pomemben porast koncentracij cistatina C in kreatinina v serumu po operacijah z najvišjo povprečno vrednostjo za kreatinin 2. dan po operaciji in cistatina C 2. dan po operaciji (bolniki operirani brez ZTKO) ter 4. dan po operaciji (bolniki operirani z ZTKO) (49).

V našo raziskavo smo vključili 50 bolnikov, ki so bili stari več kot 49 let, večina jih je imela prekomerno telesno težo in visok krvni tlak. Bolnike smo razdelili v 2 skupini po 25 bolnikov, ločeni glede na način operacije: z ZTKO ali brez ZTKO. Skupini bolnikov sta bili podobni glede na spol, starost in indeks telesne teže. Na predoperativni dan se noben od merjenih ali računanih parametrov za oceno ledvične funkcije ni pomembno razlikoval med obema skupinama bolnikov. Skupini se tudi nista razlikovali med seboj glede kliničnih podatkov in dejavnikov tveganja za nastanek ledvične okvare po operaciji. Na meji statistične pomembnosti je bila le razlika v iztisnem deležu levega prekata med obema skupinama bolnikov pred operacijo ($p = 0.07$), ki je bila pri bolnikih operiranih z ZTKO slabša. Pomembna je razlika med obema skupinama bolnikov v času trajanja operacije in številu vgrajenih premostitev zamašenih žil – distalnih anastomoz. Pri bolnikih operiranih z uporabo ZTKO je bil čas operacije daljši (za več kot eno uro) in vgrajeno večje število distalnih anastomoz (povprečno 3 do 4, pri bolnikih operiranih brez ZTKO pa povprečno 2).

Med in po operaciji ni bilo večjih kliničnih zapletov oziroma incidentov kot je možganski infarkt ali smrt. Delež zgodnjih zapletov po operaciji se ni signifikantno razlikoval med obema skupinama bolnikov. Noben bolnik po operaciji ni potreboval dializnega zdravljenja. Pri štirih bolnikih (8 %), dva sta bila operirana z ZTKO in dva brez ZTKO, se je razvila 1. stopnja akutne ledvične okvare, imenovana tveganje za ledvično okvaro, ki je bila definirana po RIFLE kriterijih (porast koncentracije kreatinina v serumu po operaciji za več kot 50 % predoperativne koncentracije, ki je trajala več kot en dan). Pri teh bolnikih se ni razvila še resnejša oblika akutne ledvične okvare ali ledvična odpoved in niso potrebovali dializnega zdravljenja, koncentracija kreatinina v serumu pa se je naslednje dni postopno zniževala na predoperativno vrednost. Vsi štirje

bolniki so bili starostniki (stari 65 let ali več), čezmerno prehranjeni (indeks telesne teže $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) ali debeli (indeks telesne teže $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) in so imeli visok krvni tlak. Dva od njih sta imela tudi dodatne dejavnike tveganja za nastanek ledvične okvare: predoperativno povišane vrednosti kreatinina v serumu, nizek iztisni delež levega prekata, periferno arterijsko okluzivno bolezen in sladkorno bolezen.

Dinamika porazdelitev srednjih vrednosti rezultatov kaže padec koncentracije kreatinina na operativni dan in cistatina C na operativni dan ter 1. pooperativni dan. Izmerjen očistek kreatinina in izračunana ocena GFR z enačbo raziskave MDRD in iz cistatina C obratno kažejo na porast na operativni dan (izračunana ocena GFR iz cistatina C poraste tudi na 1. pooperativni dan). Ti naši rezultati se tudi ujemajo z literaturnimi podatki, da poraste očistek kreatinina in GFR ter pade kreatinin po premostitvenih operacijah koronarnih arterij (47). Avtorji te raziskave so to spremembo obrazložili z zmožnostjo ledvic, da v določenih pogojih povečajo GFR, kar se imenuje glomerulna hiperfiltracija oz. ledvična funkcijska rezerva. Mnogo bolj verjetna pa je razlaga, da je vzrok tej spremembi hemodinamska redčitev krvi – hemodilucija po operacijah (50). Zadnjo razlago smo tudi sami preverili s hematološko preiskavo krvi – hemogramom tako, da smo primerjali vrednost hematokrita bolnikov na operativni dan (po operacijah – ob sprejemu v enoto intenzivne terapije) s predoperativno hematokrit vrednostjo. Aritmetične srednje vrednosti hematokrita bolnikov pred operacijo so bile 0.41, pooperativno pa 0.31, povprečna sprememba je bila 0.10 ($p < 0.0001$), kar predstavlja 24 % zmanjšanje. Srednje vrednosti hematokrita obeh skupin bolnikov (operiranih z uporabo ZTKO in brez ZTKO) se tudi značilno ne razlikujeta med seboj na predoperativni in operativni dan, prav tako se ne razlikuje povprečno zmanjšanje vrednosti hematokrita za vsako od obeh skupin bolnikov.

Padcu koncentracij kreatinina in cistatina C v serumu sledi porast koncentracij. Kreatinin doseže najvišje koncentracije 1. pooperativni dan, cistatin C pa 3. pooperativni dan. Porast pri skupini bolnikov operiranih brez uporabe ZTKO ni statistično pomemben. Obratno pa oba parametra bolj porasteta pri skupini bolnikov operiranih z uporabo ZTKO, razlike v primerjavi s predoperativnim dnem so statistično pomembne. Razlika največje srednje

vrednosti koncentracije kreatinina v primerjavi s predoperativnim dnem za bolnike operirane z ZTKO (1. dan po operaciji) je 16.4 %, razlika za cistatin C (3. pooperativni dan) pa je 17.5 %. V literaturi smo našli podatek, da je znašala izračunana razlika v koncentraciji kreatinina pri bolnikih operiranih z ZTKO tudi 30 % (51).

Izmerjeni očistek kreatinina se pooperativne dni zmanjša samo pri skupini bolnikov operiranih z ZTKO. Pri skupini bolnikov operiranih brez ZTKO je očistek kreatinina vse dni po operaciji večji kot na predoperativni dan. Vendar nobena sprememba izmerjenega očistka kreatinina po operaciji ni statistično pomembna. Na meji statistične pomembnosti ($p = 0.06$) je samo zmanjšanje očistka kreatinina 2. dan po operaciji pri bolnikih operiranih z ZTKO. Razlika najmanjše srednje vrednosti očistka kreatinina na 2. pooperativni dan v primerjavi s predoperativnim dnem za bolnike operirane z ZTKO je 14.8 %. V eni od objavljenih študij prav tako niso dokazali statistično pomembnega zmanjšanja izmerjenega očistka kreatinina po operacijah koronarnih arterij (52).

Izračunani oceni GFR z enačbo raziskave MDRD in iz cistatina C se pooperativne dni zmanjšajo, bolj se zmanjšata oceni GFR pri skupini bolnikov operiranih z ZTKO. Razlike so statistično pomembne pri skupini bolnikov operiranih z ZTKO 1. pooperativni dan z oceno GFR z enačbo raziskave MDRD in 3. pooperativni dan z oceno GFR iz cistatina C. Za bolnike operirane z ZTKO znaša razlika najmanjše srednje vrednosti ocene GFR z enačbo raziskave MDRD v primerjavi s predoperativnim dnem (1. dan po operaciji) 14.3 %, za oceno GFR iz cistatina C (3. pooperativni dan) pa 11.7 %.

Primerjava rezultatov kreatinina in cistatina C v serumu ter različnih načinov ocene GFR, ki smo jih uporabili v nalogi, dokazuje da med obema skupinama bolnikov obstajajo značilne razlike glede na način operacije. Našo domnevo, da obstaja značilna razlika med obema skupinama operirancev lahko tako skoraj z gotovostjo sprejmemo. Kajti dokazali smo, da je operacija koronarnih arterij brez ZTKO povzročila pomembno manjšo ledvično okvaro s poudarkom na glomerulni okvari kot operacije z ZTKO. Statistično pomembna razlika je bila dokazana s kreatininom, cistatinom C ter ocenama GFR iz kreatinina z enačbo raziskave MDRD in iz cistatina C. Razlika ni značilna pri izmerjenem očistku kreatinina.

Poudarek naše raziskave je bil na 5 dnevnem spremljanju ledvične funkcije bolnikov pred in po premostitvenih operacijah koronarnih arterij. V vsakdanji klinični praksi se ledvična funkcija po tovrstnih operacijah pogosto ocenjuje samo na določene tudi daljše časovne intervale in le na podlagi meritve kreatinina v serumu. Taka ocena ledvične funkcije pa je nepravčasna, pregraba in nenatančna, kajti ledvična funkcija se lahko zelo hitro spremeni, na koncentracijo kreatinina v serumu pa vplivajo številni dejavniki: spremenljiva tvorba kreatinina, glomerulno, tubulno in izvenledvično izločanje, zdravila in metoda določanja. V raziskavo smo vključili tudi določanje očistka kreatinina, ki je občutljivejši pokazatelj GFR od koncentracije kreatinina, vendar ne daje točne ocene GFR, zaradi tubulne sekrecije kreatinina, pogostih napak pri zbiranju 24-urnega urina in vseh ostalih dejavnikov, ki vplivajo na koncentracijo kreatinina v serumu. Največje težave pri izvedbi raziskave smo imeli ravno pri izvedbi te preiskave in to kljub danim pisnim in ustnim navodilom za zbiranje urina ter v nasprotju z našim prepričanjem, da bo zbiranje urina preprostejše in zelo zanesljivo, ker so imeli bolniki večino časa vstavljen urinski kateter. Opažali smo razne napake pri sprejemanju vzorcev, kot pomanjkljivo označene vzorce (ni bil zabeležen čas zbiranja vzorca), nepopolno zaprte posode za urin in iztekanje iz njih ter neoznačena celotna dnevna količina urina. Zaradi očitnih napak pri zbiranju 24-urnega urina smo 13 vzorcev izvzeli iz študije. Predvidevamo, da je bilo zbiranje urina težavno tudi zato, ker so se bolniki nahajali v času študije (pet zaporednih dni) na več lokacijah, zdravstveno osebje pa ni bilo med seboj vedno usklajeno. Statistično obdelani podatki kažejo, da so aritmetične srednje vrednosti izmerjenega očistka kreatinina 28 % višje od izračunane ocene GFR z enačbo raziskave MDRD. To je predvsem posledica tubulnega izločanja kreatinina in tudi zaradi napredka pri določanju kreatinina v serumu, kajti novejšie metode določanja kreatinina (sledljive do standarda določenega z izotopsko dilucijsko masno spektroskopijo) imajo manj analitičnih interferenc, posledično je izmerjen očistek kreatinina previsok napram dejanskim vrednostim (19). Razlika med aritmetičnimi srednjimi vrednostmi očistka kreatinina in ocene GFR iz cistatina C je bila 18 %.

V nalogo smo vključili tudi določanje novejšega označevalca GFR cistatina C – beljakovine, ki nastaja s stalno hitrostjo v vseh jedrnih celicah. Ker

se zaradi majhne molekulske mase in pozitivnega naboja v telesnih tekočinah v glomerulih skoraj prosto filtrira, je njegova koncentracija dober označevalec GFR. Za razliko od kreatinina koncentracija cistatina C ni odvisna od mišične mase, konstitucije, spola in načina ter vrste prehrane. Prav tako je neodvisna ali zelo malo odvisna od starosti. Določa se s hitrimi in specifičnimi imunokemijskimi postopki na avtomatiziranih analizatorjih. Raziskave kažejo, da je cistatin C najmanj enakovreden ali boljši pokazatelj GFR od koncentracije kreatinina. Tudi mi smo v skladu s pričakovanji dokazali statistično pomemben porast koncentracij cistatina C v serumu pri bolnikih operiranih z ZTKO in neznačilen porast koncentracije pri bolnikih operiranih brez ZTKO. Zato lahko potrdimo našo osnovno domnevo, da se ledvično funkcijo oz. ledvične okvare po premostitvenih operacijah koronarnih arterij lahko oceni s pomočjo cistatina C. Menimo, da določanje cistatina C lahko pomaga pri pooperativnem spremljanju srčnih bolnikov in ugotavljanju sprememb ledvične funkcije. Ne moremo pa dokazati, da je cistatin C bolj zanesljiv in bolj občutljiv v primerjavi s kreatininom ali izračuni kreatininskega očistka s pomočjo enačb, ker nismo merili GFR prek očistka katere izmed v ta namen uveljavljenih eksogenih snovi. Predvidevamo pa po dokazih študij (53,54), da pri kirurških bolnikih in bolnikih v enotah intenzivnih terapij cistatin C bolj sovпада z GFR v primerjavi s kreatininom. Kirurški bolniki v naši raziskavi so zelo specifična skupina bolnikov, zaradi klinične situacije pred in po operaciji. Pri bolnikih se je vnos vode spreminjal (teščost, vnos infuzij, itd) – spremenjena hidracija pa vpliva na intravaskularni volumen cirkulirajoče krvi, prav tako kot tudi krvavitve med operacijo ali/in po operaciji ter eventuelne transfuzije. Dobili so splošno anestezijo, antikoagulantna sredstva, antibiotike, vazoaktivno ter diuretično terapijo po operaciji. Po srčnih operacijah z ZTKO se poškodujejo eritrociti. Dokazan je bil značilen porast prostega hemoglobina v plazmi pri bolnikih operiranih z ZTKO, medtem ko pri bolnikih operiranih brez ZTKO ni bilo sprememb (52). Predvidevamo, da omenjeni dejavniki bolj vplivajo na kreatinin kot cistatin C, tudi kot analitične interference.

V naši raziskavi smo dokazali značilen porast obeh serumskih pokazateljev ledvične funkcije po operacijah pri bolnikih operiranih z uporabo ZTKO: kreatinin je dosegel najvišje koncentracije 1. pooperativni dan, cistatin C

pa 3. pooperativni dan. Tri objavljene raziskave pri bolnikih po srčnih operacijah (49,55,56), pa dokazujejo podobno dinamiko za kreatinin in cistatin C v serumu in najvišji porast obeh označevalcev na 2. pooperativni dan ali 3. pooperativni dan. To pa je v nasprotju z nekaterimi dokazi, da cistatin C hitreje odraža spremembe glomerulne filtracije kot kreatinin pri različnih skupinah težkih bolnikov npr. bolnikov v intenzivni terapiji (57).

Za vse bolnike za vseh 5 zaporednih dni smo ugotovili srednje močno povezavo med kreatininom in cistatinom C ($r = 0.65$) in obeh izračunanih ocen GFR po enačbi MDRD ter iz cistatina C ($r = 0.62$). Najšibkejša pa je ujemanje izmerjenega očistka kreatinina z vsako od izračunanih ocen GFR ($r = 0.46$ – 0.53).

V naši raziskavi nismo določali natančne ocene glomerulne filtracije s kompleksom radioaktivnega Cr^{51} -EDTA ali s kakim drugim radioizotopnim označevalcem tudi zato, ker takega označevalca pri istem bolniku ni možno pogosto uporabiti in ga ne bi mogli uporabiti za spremljanje ledvične funkcije po operacijah. Ker torej natančne meritve GFR v naši raziskavi nismo imeli, tudi ne moremo ugotoviti kateri od uporabljenih parametrov se najbolje ujema z zmanjšanjem GFR pri naši populaciji kirurških bolnikov.

Raziskavo bi veljalo nadaljevati z vključitvijo še večjega števila bolnikov, z določanjem kreatinina v serumu z bolj specifično metodo (encimsko) in z vključitvijo še drugih pokazateljev ledvičnih okvar predvsem v urinu (npr. cistatin C v urinu in lipokalin povezan z nevtrofilno gelatinazo (*angl. neutrophil gelatinase-associated lipocalin*)).

6. Sklep

Na podlagi merjenja dveh serumskih parametrov za oceno ledvične funkcije kreatinina in cistatina C, merjenja očistka kreatinina ter izračuna dveh ocen GFR z enačbo raziskave MDRD ter iz cistatina C pri bolnikih pred in po premostitvenih operacijah koronarnih arterij lahko sklenemo:

1. Vsi bolniki vključeni v raziskavo so imeli dober izid zdravljenja z operacijo, saj ni bilo večjih zapletov (komplikacij ali incidentov) in smrti. Noben bolnik po operaciji ni potreboval dializnega zdravljenja.
2. Pri štirih bolnikih, kar je 8 % od vseh vključenih bolnikov v raziskavo, se je razvila 1. stopnja akutne ledvične okvare imenovane tveganje za okvaro. Dva bolnika sta bila operirana z uporabo ZTKO in dva brez. Ledvična okvara ni napredovala in kreatinin se je postopno zniževal na predoperativno vrednost.
3. Pri skupini bolnikov operiranih z uporabo ZTKO je prišlo do statistično pomembnega, vendar subkliničnega zmanjšanja GFR.
4. Bolniki operirani brez uporabe ZTKO so imeli stabilno GFR po operaciji, kar kaže na neprizadeto ledvično funkcijo.
5. Izmerjeni očistki kreatinina so bili nezanesljivi, zaradi netočnega zbiranja dnevnega urina, obenem pa precenjujejo GFR, ker se kreatinin izloča v urin tudi v tubulih ledvic.
6. Zmanjšano ledvično funkcijo (glomerulno filtracijo) po operaciji z uporabo ZTKO smo dokazali s kreatininom, cistatinom C ter izračunanimi ocenama GFR iz obeh serumskih označevalcev.

Naša spoznanja kažejo, da sta cistatin C in ocena GFR iz cistatina C najmanj enakovredna ali boljša parametra za oceno ledvične funkcije oz. ledvične okvare po premostitvenih operacijah koronarnih arterij v primerjavi s kreatininom in oceno GFR s pomočjo enačbe raziskave MDRD.

7. Literatura

1. World health organization. <http://www.who.int>.
2. The European Heart Network. European cardiovascular disease statistics 2008. <http://www.ehnheatr.org/>.
3. World health organization. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
4. Osredkar J.: Kardiovaskularna obolenja in laboratorijska diagnostika. V: Izbrana poglavja iz klinične kemije. 2008; 48–64.
5. Maučec Zakotnik J., Lainščak M.: Preventiva bolezni srca in žilja. Zdrav vestn 2003; 72: 261–263.
6. Koželj M., Štajer D.: Bolezni srca in žilja. 2. 54–288, Osredkar J.: Laboratorijske preiskave. 15. 1510–1528 V: Kocijančič A., Mravlje F., Štajer D.: Interna medicina, Littera Picta d.o.o. Ljubljana 2005.
7. Ekart R, Hojs R., Hojs-Fabjan T., Pečovnik-Balon B., Dvoršak B.: Srčnožilne bolezni in kronična ledvična odpoved. Zdrav vestn 2003; 72: 145–152.
8. Noč M., Kranjec I., Remškar M.: Akutni koronarni sindrom- predlog priporočil za obravnavo v Sloveniji. Zdrav vestn 2002; 71; 317–326.
9. Sellke F.W., DiMaio J.M., Caplan L.R., Ferguson T.B., Gardner T.J., Hiratzka L.F., Isselbacher E.M., Lytle B.W., Mack M.J., Murkin J.M., Robbins R.C.: Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. Circulation 2005; 111: 2858–2864.
10. Tang A.T.M., Knott J., Nanson J., Hsu J., Haw M.P., Ohri S.K.: A prospective randomized study to evaluate the renoprotective action of beating heart coronary surgery in low risk patients. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22: 118–123.
11. G.M. Chertow, Lazarus J.M., Christiansen C.L., Cook E.F., Hammermeister K.E., Grover F., Daley J.: Preoperative renal risk stratification. Circulation 1997; 95: 878–884.
12. Stallwood M.I., Grayson A.D., Mills K., Scawn N.D.: Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: Independent effect of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2004; 77: 968–972.
13. Pintar T.: Protokol raziskave: Ocena ledvične funkcije pri bolnikih po operacijah koronarnih arterij z zunajtelesnim krvnim obtokom ali brez njega. 2003.
14. Rupnik M.: Fiziologija ledvic. V: Medicinski razgledi 2005; 44 (3): 235–263.
15. Hoy W.E., Hughson M.D., Bertram J.F., Douglas-Denton R., Amann K.: Nephron Number, hypertension, renal disease, and renal failure. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2557–2564.
16. Hoste E.A.J., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D.C., De Bacquer D., Kellum J.A.: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Critical care 2006; 10: 3.
17. Lindič J.: Preiskave ledvičnega delovanja. V: Kovač D., Lindič J., Malovrh M., Pajek J.: Bolezni ledvic. Druga izdaja. Ljubljana Univerzitetni klinični center. 2009: 9–17.
18. Penko M., Bevc S., Kanič V., Hojs R.: Prevalenca kronične ledvične bolezni pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. Zdrav Vestn 2007; 76: 151–157.
19. National kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1–200.

20. Lamb E.J., Tomson C.R.V., Roderick P.J.: Estimating kidney function in adults using formulae; *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 321–345.
21. Thomas L.: Kidney and urinary tract. In: Thomas L. *Clinical laboratory diagnostics*. 1.ed. Frankfurt/Main:TH-BooksVer 1998: 362–377.
22. Levey A.S., Coresh J., Balk E., Kausz A.T., Levin A., Steffes M.W., Hogg R.J., Perrone R.D., Lau J., Eknoyan G.: National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139 (2): 137–147.
23. Thomas L., Huber A.R.: Renal function – estimation of glomerular filtration rate *Clin Chem Lab Med* 2006; 44 (11): 1295–1302.
24. Newman D.J., Price C.P.: Renal function and nitrogen metabolites. In: Burtis C.A., Ashwood E.R. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company 1999: 1204–1539.
25. Dodder N.G., Tai S.S.C., Sniegowski L.T., Zhang N.F., Welch M.J.: Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem* 2007; 53: 9.
26. Randers E., Erlandsen E.J.: Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function – a Review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(4): 389–395.
27. Filler G., Bökenkamp A., Hofmann W., Le Bricon T., Martinez –Bru C., Grubb A.: Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. Review. *Clin Biochem* 2005; 38: 1–8.
28. Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D., Hillege H.L., De Zeeuw D., Curhan G.C., De Jong P.E.: Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416–1421.
29. Rule A.D., Bergstralh E.J., Slezak J.M., Bergert J., Larson T.S.: Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney int* 2006; 69: 399–405.
30. Hojs R., Bevc S., Ekart R., Gorenjak M., Puklavec L.: Ocena glomerulne filtracije-Primerjava kreatinina v serumu, cistatina C v serumu in enačb za izračun očistka kreatinine *Zdrav vestn.* 2006; 75: 455–462.
31. Mussap M., Ruzzante N., Varagnolo M., Plebani M.: Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36 (11): 859–865.
32. Erlandsen E.J., Randers E., Kristensen J.H.: Evaluation of the Dade Behring N latex cystatin C assay on the Dade Behring nephelometer II system. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 1–8.
33. Bevc S., Ekart R., Hojs R.: Serumski cistatin C – nov označevalec glomerulne filtracije. *Med Razgl.* 2006; 45: 293–299.
34. Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G.: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American journal of kidney diseases* 2002; 40 (2): 221–226.
35. Fliser D., Ritz E.: Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 79–83.
36. O’Riordan S.E., Webb M.C., Stowe H.J., Simpson D.E., Kandarpa M., Coakley A.J., Newman D.J., Saunders J.A., Lamb E.J.: Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 648–655.

37. Piskar M.: Priporočeni postopek za odvzem venske krvi. Ljubljana, Slovensko združenje za klinično kemijo, 1999.
38. Prezelj M.: Priporočila za ravnanje s krvnimi vzorci. Ljubljana, Slovensko združenje za klinično kemijo, 2006.
39. Roche CREA (COBAS), navodilo za delo z reagenčnim kompletom ACN 690.
40. Dade Behring, N latex Cystatin C, navodilo za delo z reagenčnim kompletom Code No.OQNM.
41. Skitek M., Trampuš Bakija A.: Priporočeni postopek za odvzem, zbiranje, hranjenje in transport urina. Ljubljana; Slovensko združenje za klinično kemijo, 2001.
42. Dade Behring, CREA, navodilo za delo z reagenčnim kompletom Ref DF33A.
43. Levey A.S., Coresh J., Greene T., Stevens L.A., Zhang Y.L., Hendriksen S., Kusek J.W., Van Lente F.: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2007; 146 (1): 74.
44. Finney H., Newman D.J., Price C.P.: Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 49–59.
45. Hofmann W., Ruth D., Guder W.G.: Urine protein differentiation and Protis, a new expert system for its interpretation. *Riv Med Lab – JLM* 2003; 4: 1.
46. Abu-Omar Y., Taggart D.P.: The present status of off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardio thoracic Surg* 2009; 36: 312–321.
47. Ascione R., Lloyd C.T., Underwood M.J., Gomes W.J., Angelini G.D.: On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 493–498.
48. Ascione R., Nason G., Ruzzeh A.S., Ciulli K.C.F., Angelini G.D.: Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 2020–2025.
49. Abu-Omar Y., Mussa S., Naik M. J., MacCarthy N., Standing S., Taggart D.P.: Evaluation of cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 275 : 893–898.
50. Briggs J.P.: The hunt for the perfect biomarker for acute kidney injury: back to gamma-trace? *Kidney Int* 2008; 74: 987–989.
51. Antunes P.E., Prieto D., de Oliveira J.F., Antunes M.J.: Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 597–604.
52. Loef B.G., Epema A.H., Navis G., Ebels T., Van Oeveren W., Henning R.H.: Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. *Chest* 2002; 121: 1190–1194.
53. Delanaye P., Lambermont B., Chapelle J.P., Gielen J., Gerard P., Rorive.: Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 980–983.
54. Villa P., Jimenez M., Soriano M.C., Manzanares J., Casanovas P.: Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Critical Care* 2004; 9: 139–143.
55. Koyner J.L., Bennett M.R., Worcester E.M., Ma Q., Raman J., Jeevanandam V., Kasza K.E., O' Connor M.F., Konczal D.J., Trevino S., Devarajan P., Murray

- P.T.: Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney International* 2008; 74: 1059–1069.
56. Zhu J., Yin R., Wu H., Yi J., Luo L., Dong G., Jing H.: Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clinica Chimica Acta* 2006; 374: 116–121.
57. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Hüsing J., Göring F., Pietruck F., Janssen O., Philipp T., Kribben A.: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 1115–1122.