

심장 수술에서 급성신장손상

울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학교실

이은호

Acute kidney injury in cardiac surgery

Eun-Ho Lee

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Acute kidney injury is a common and serious complication after major cardiovascular surgery and is independently associated with poor short- and long-term outcomes. The pathogenesis of cardiac surgery-associated acute kidney injury is complex and involves multiple pathways including hemodynamic, inflammatory, metabolic and nephrotoxic factors. Three definitions of acute kidney injury based on serum creatinine and urine output (RIFLE, AKIN, and KDIGO criteria) have been proposed and validated. Several novel biomarkers of acute kidney injury have been developed to facilitate the subclinical diagnosis of acute kidney injury, as well as the better risk stratification of patients. Despite the high-quality research conducted in this field to date, there is very little evidence supporting specific interventions to treat acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular surgery. Thus, early identification of high-risk patients and preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury by mitigating risk factors or avoiding renal insults remains the mainstay of management. Although some strategies have shown promising results in renoprotection, further large randomized trials are needed to confirm the benefit of such approaches. (*Anesth Pain Med* 2016; 11: 225-235)

Key Words: Acute kidney injury, Cardiac surgery, Perioperative complications.

Received: March 31, 2016.

Accepted: April 28, 2016.

Corresponding author: Eun-Ho Lee, M.D., Ph.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: 82-2-3010-3888, Fax: 82-2-470-1363, E-mail: leho@naver.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

심장 수술에서 급성신장손상(cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI)은 심장 수술 후 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)의 감소 등을 포함하는 급속한 신장기능의 이상을 특징으로 하며, 복잡하고 다양한 원인에 의해서 발생하는 임상 증후군이다. 또한 그 정도에 있어서도 신기능 생체지표(biomarkers)의 경미한 변화로부터 신대체 요법(renal replacement therapy, RRT)을 필요로 하는 신기능의 소실까지 넓은 범위를 포함한다[1]. 사용된 정의와 그 중증도에 따라서 CSA-AKI의 발생빈도는 0.3%에서 50%까지 보고되고 있다[1,2]. 다양한 연구들에서 CSA-AKI는 심장 수술 후 나쁜 예후와 관련이 있다고 보고하고 있는데, 수술 후 혈청 크레아틴(serum creatinine, sCr)이 수술 전에 비해 0.3 mg/dl 정도의 아주 약간의 증가가 있는 경우에도 수술 후 30일 사망률이 3배 가까이 증가되고 0.5 mg/dl를 초과 증가하는 경우에 30일 사망률이 18배 이상의 증가를 보인다고 하였다[3,4]. 또한 sCr의 농도가 수술 후 오랫동안 증가해 있는 경우 예후가 나쁘고 신기능이 조기에 회복될 수록 예후가 좋다는 연구 결과 등을 생각해 보면[5,6], 신기능의 변화가 환자의 예후에 직접적인 영향을 미친다고 할 수 있다. 따라서, 심장 수술 후 급성신장손상을 예방하고, 발생하였을 경우 조기에 발견하여 치료하는 것이 매우 중요할 것이다. 본 종설에서는 CSA-AKI의 최근 통용되는 정의와 병태생리, 조기 진단을 위한 새로운 신기능 생체지표(biomarkers), 그리고 주술기 신장 보호 방법들에 대해 소개하기로 한다.

심장 수술에서 급성신장손상의 병태 생리

CSA-AKI의 병태 생리는 복잡하고 현재까지 완전히 밝혀져 있지는 않다. 현재까지 알려진 여러 다양한 원인 중 신장의 관류압(renal perfusion pressure) 감소, 염증 반응(inflammatory response), 신독성 물질(nephrotoxin)에 의한 직접적인 신손상(direct nephrotoxicity) 등이 CSA-AKI의 주된 병태 생

리로 알려져 있지만[1,2,4,7], 한가지 원인에 의해서만 발생된다고보다 다양한 원인들이 다양한 시기에 복합적으로 관여하여 발생하는 경우가 대부분이라 할 수 있다(Fig. 1). 또한 어떤 특정한 소인(predisposing factor)을 가진 사람의 경우 신손상을 발생시킬 수 있는 것들에 좀 더 민감하게 반응하여 CSA-AKI가 더 쉽게 발생될 수 있다. 이와 같이 다양한 요인들이 심장 수술의 여러 시점에서 서로 상호 작용하기 때문에 어떤 특정 요인이 CSA-AKI 발생에 어느 정도 관여하는지에 대해 현재까지 알려진 바가 없다.

위험 인자(risk factors)

CSA-AKI 발생의 위험 인자로는 고령, 여성, 당뇨, 고혈압, 비만, 좌심실기능 저하, 울혈성 심부전, 말초 혈관 질환, 만성폐쇄성 폐질환, 만성 신장병 등이 보고 되고 있는데 이중 만성 신장병이 가장 큰 위험인자로 알려져 있다[1,4]. 또한 최근의 연구들에 따르면 수술 전 빈혈(anemia), 저알부민혈증(hypoalbuminemia) 및 고요산혈증(hyperuricemia) 등이 동반된 경우 CSA-AKI의 발생 위험이 증가된다고 보고되고 있는데[8-11], 이러한 위험 요인들은 이전의 위험 인자들과는 달리 수술 전 교정이 가능하기 때문에 주목 받고 있다. 수술과 관련해서는 재수술 및 응급 수술, 체외순환을 이용한 수술, 판막 수술 및 관상동맥 우회술과 판막 수술을 함께 시행하는 경우, 체외순환 시간 및 대동맥 겹자 시간, 체외순환시 혈액 희석, 주술기 저혈압 및 혈관수축제 사용 정도, 주술기 수혈 및 사용된 수액 종류 등이 CSA-AKI의 발생과 관련이 있다고 보고되고 있다.

신독성 물질

심장 수술을 시행 받는 환자들은 다양한 종류의 신독성을 보일 수 있는 약물들에 노출될 가능성이 높다. 조영제, 항생제, 비스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory agents, NSAIDs), 이뇨제, ACE 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitors) 및 ARB 제제(angiotensin receptor blockers) 등이 CSA-AKI와 관련이 있다고 알려진 대표적인 약물들이다[2]. 심장 수술 전 진단적 혹은 치료적 목적으로 방사선 조영제를 사용하는 경우가 많은데, 방사선 조영제는 다양한 종류의 신혈관 수축 물질들을 활성화시켜 신혈류를 감소시키고 적혈구 및 혈소판 응집을 증가시킴으로써 미세순환 장애를 일으켜 신장조직의 허혈을 유발할 수 있다. 또한 여러 연구에서 조영제는 세포내에 자연적으로 존재하는 항산화 기전을 차단함으로써 세뇨관 상피세포에 대한 직접적인 세포독성을 유발할 수 있다고 보고 하고 있다. 이와 같이 심장 수술 전 방사선 조영제의 사용은 혈액동학적 이상, 고삼투압 및 산화성 스트레스 등의 여러 기전을 통해서 CSA-AKI의 위험도를 증가시킬 수 있다[12]. NSAIDs의 경우 프로스타글란딘 매개 혈관 확장 작용(prostaglandin-mediated vasodilatory response)을 억제함으로써 신혈류의 자가조절 기능autoregulation을 손상시키고 드물게 급성 간질성 신장염(acute interstitial nephritis)을 일으켜 CSA-AKI의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다[13]. ACE 억제제 및 ARB 제제의 수술 전 사용이 CSA-AKI의 위험도를 증가시키는 지에 대해서는 현재까지 여러 연구에서 서로 상반된 연구 결과들을 보여주고 있기 때문에 좀 더 연구가 필요한 상태이다[2].

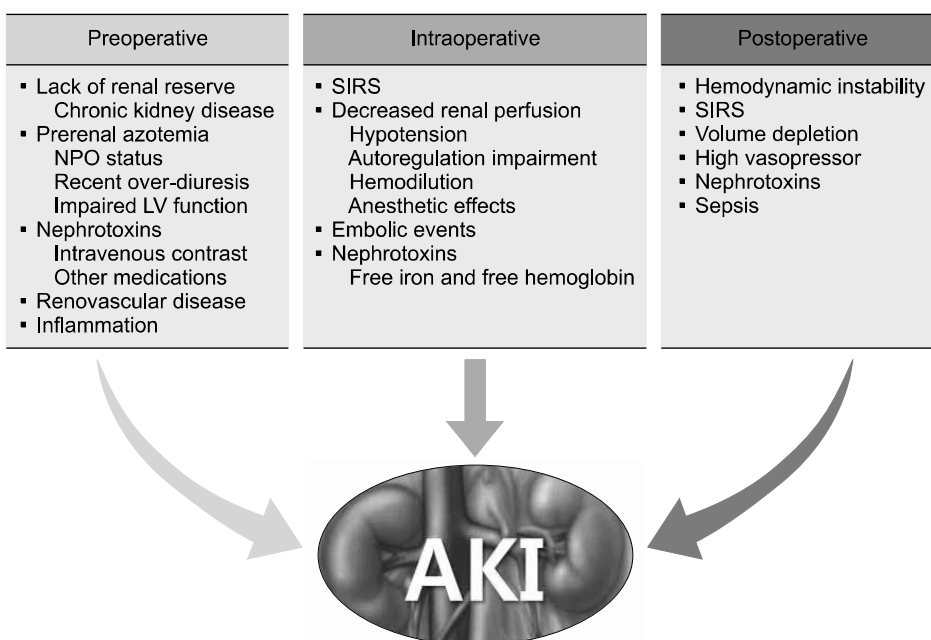


Fig. 1. Pathophysiological factors in cardiac surgery associated acute kidney injury (AKI). NPO: Nil Per Os, LV: left ventricle, SIRS: systemic inflammatory response syndrome.

[illegible][illegible]

장의 국소 혈류 및 혈관 긴장도의 변화에 의한 허혈-재관류 손상, 미세색전 및 용혈에 의한 직접적인 신장 손상 등을 통해서 CSA-AKI 발생에 크게 영향을 미칠 수 있다.

심장 수술에서 급성신장손상의 정의 및 중증도 분류

수십 년간 급성신장손상의 진단을 위한 통일된 표준 정의가 없었고, 수십 개의 다양한 정의들이 사용되어 왔다. 2004년에 Acute Dialysis Quality Initiative Group에서 급성신장손상의 조기 진단 및 중증도의 등급을 분류하기 위해서 Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease (RIFLE) 진단 기준을 소개 하였다. RIFLE 진단 기준은 sCr, estimated GFR 그리고 소변량의 변화에 따라 급성신장손상을 ‘risk’, ‘injury’, ‘failure’의 3단계로 분류하고 신기능 소실 기간에 따라 4주 이상이면 ‘loss’, 3개월 이상이면 ‘end-stage renal disease’라고 정의했다[14]. 그 후 일부 보고에서 RIFLE 진단 기준의 민감도가 낮다는 주장이 있어 2007년에 Acute Kidney Injury Network (AKIN)에서 RIFLE 분류법을 수정한 새로운 분류법 즉, AKIN 진단 기준을 소개 하였다[15]. RIFLE 진단 기준과 다르게 AKIN 진단 기준에서 수정된 내용은 첫째, RIFLE의 경우 신기능 이상이 7일 이내 발생하면서 24시간 이상 지속되는 경우 진단하였지만 AKIN의 경우 48시간 이내 발생한 경우 진단하였고 둘째, 만성 진단 기준(loss, end-stage renal disease)이 사라졌고 셋째, estimated GFR의 변화는 고려하지 않고 sCr의 변화만 고려하며 넷째, 5단계

Table 1. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO Criteria for Diagnosis and Staging of Acute Kidney Injury[illegible]

For RIFLE, kidney injury should be both abrupt (≤ 7 days) and sustained (≥ 24 hours). For AKIN, the increase in sCr must occur in ≤ 48 hours. RIFLE: risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease, AKIN: Acute Kidney Injury Network, KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes, sCr: serum creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ARF: acute renal failure, ESRD: end stage renal disease, RRT: renal replacement therapy.

의 분류를 stage 1, 2, 3의 3단계로 줄였으며 다섯째, 48시간 이내에 0.3 mg/dl 이상의 sCr 절대값의 증가 항목이 추가된 것 등이다. 그러나, 많은 연구들에서 급성신장손상을 진단하고 환자의 예후를 예측하는 데 있어 AKIN 진단 기준이 RIFLE 진단 기준에 비해 더 우월하다고 할 수는 없는 것으로 보고되고 있다[4]. 현재까지 급성신장손상 관련 연구에 있어 RIFLE와 AKIN 진단 기준을 적용한 많은 논문들이 발표되었으며, 급성신장손상의 진단 기준으로 두 가지 진단 기준이 모두 일반적으로 받아들여지고 있다. 하지만 급성신장손상을 정의하고 분류하는 기준에 있어 다소간의 차이가 있어 실제 임상이나 연구, 보건역학에 활용할 통일된 급성신장손상의 진단 기준을 정하기 위하여, RIFLE와 AKIN 진단 기준의 차이를 조합한 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 진단 기준이 2012년에 소개 되었다(Table 1). KDIGO 진단 기준에 따르면 급성신장손상은 48시간 이내에 sCr이 0.3 mg/dl 이상 증가하거나 7일 이내에 기저 sCr 수치보다 1.5배 이상 증가한 경우, 또는 최소 6시간 동안 소변량이 0.5 ml/kg/h 미만인 경우로 정의했고, 그 중증도에 따라 stage 1, 2, 3의 3단계로 분류하였다[16]. 최근의 몇몇 연구에서 KDIGO 진단 기준이 이전의 RIFLE와 AKIN 진단 기준에 비해 급성신장손상을 진단하고 환자의 사망률을 예측하는 데 있어 민감도(sensitivity)가 좀 더 크다고 보고하고 있다[1,17].

이러한 sCr의 변화와 소변량을 이용하여 CSA-AKI를 진단하는 세 가지 진단 기준이 현재까지 가장 널리 통용되는 유용한 진단 방법이나 몇 가지 한계를 가지고 있다. 이러한 진단 기준은 실제 신장 손상 이후 48시간에서 7일 사이에 발생하는 sCr의 변화에 따라 급성신장손상을 진단하기 때문에 수술기 CSA-AKI를 조기 진단하는 데 적합하지 않다. 또한 sCr은 신장 기능이 50% 이상 손상된 후 24시간에서 72

시간 후에야 증가되기 때문에 신장 손상을 민감하게 반영하지 못하고, 신장 기능과는 무관하게 나이, 성별, 근육량, 식이, 약물, 그리고 수액 투여에 의한 혈장량 증가 등에 의해서도 영향을 쉽게 받을 수 있다[1,4].

급성신장손상을 조기에 진단하여 조기 치료를 시행하는 것은 환자의 예후를 향상시키는 데 중요하다고 보고되고 있기 때문에 CSA-AKI 발생 초기에 이를 정확하게 진단하는 것은 매우 중요하다. 이러한 이유로 인해 급성신장손상의 조기 진단을 위한 다양한 신기능 생체지표들이 연구되고 있다.

급성신장손상의 조기 진단: 새로운 신기능 생체지표

CSA-AKI의 진단에 사용되고 있는 sCr의 한계를 극복하고 CSA-AKI를 조기 진단하기 위해 25개 이상의 다양한 신기능 생체지표들이 연구되고 있다(Table 2). 현재까지 연구된 여러 가지 새로운 신기능 생체지표들 중에서 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)과 Cystatin C가 가장 유망한 것으로 알려져 있지만 다른 생체지표들에 대한 연구들도 계속적으로 이뤄지고 있다[1,18,19].

NGAL

Lipocalin 2로도 알려진 NGAL은 손상된 원위 신세뇨관의 상피 세포에서 분비된다. 정상적인 경우 혈청이나 소변에서 거의 검출되지 않지만 허혈성 신손상 후 초기에 매우 빠르게 상향조절(upregulated)되는 단백질 중 하나로 알려져 있다. 여러 전임상 연구에서 NGAL이 허혈성 또는 신독성 신손상에서 가장 빠르고 활발하게 유도된다고 보고된 후 CSA-AKI의 조기 진단을 위한 새로운 생체지표로서의 가능성에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. Haase-Fielitz 등의

Table 2. Biomarkers of Acute Kidney Injury

Biomarker	Test	Main source	Type	Potential use
NGAL	Serum, urine	Loop of Henle, distal tubule, collecting duct	Up-regulated protein	Early detection, differential diagnosis, prognostic assessment
Cystatin C	Serum, urine	Nucleated cells, reabsorption by proximal tubule	Functional marker	Early detection, differential diagnosis, prognostic assessment
KIM-1	Urine	Proximal tubule	Up-regulated protein	Early detection, differential diagnosis, prognostic assessment
IL-18	Urine	Macrophages, epithelial cell in proximal tubule	Up-regulated protein	Early detection, differential diagnosis, prognostic assessment
L-FABP	Urine	Proximal tubule	Up-regulated protein	Early detection
NAG	Urine	Proximal tubule	Enzyme	Early detection, differential diagnosis, prognostic assessment
α GST	Urine	Proximal tubule	Enzyme	Early detection, prognostic assessment
π GST	Urine	Distal tubule	Enzyme	Early detection

NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, KIM-1: Kidney injury molecule 1, IL-18: Interleukin 18, L-FABP: Liver-type fatty acid-binding protein, NAG: *N*-Acetyl beta glucosaminidase, α GST: Alpha glutathione S transferase, π GST: Pi glutathione S transferase.

면서 사전에 정해진 혈액학적 목표에 맞춰 수액 및 약물을 사용하는 목표 지향 치료(goal-directed therapy)를 시행하는 것이 CSA-AKI의 발생을 예방하는 데 도움이 될 것이다[64]. 또한 사용되는 수액의 경우 인공고질액(synthetic colloid) 중 hydroxylethyl starch 용액과 생리식염수(normal saline)의 과도한 사용은 수술기 급성신장손상의 위험도를 증가시킨다는 보고들이 있기 때문에 [65,66], 심장 수술 중 hydroxylethyl starch 용액의 사용을 최소화 하고 생리식염수 대신에 균형 용액(balanced solution)을 사용하는 것이 CSA-AKI의 발생을 예방하는 데 도움이 될 것이다[67].

그 외 연구 중인 예방 및 치료 요법

현재까지 CSA-AKI의 예방 및 치료에 효과가 있을 것으로 예상되는 많은 방법들과 약물들이 연구되고 있는데 그 중 대표적인 몇 가지를 소개하면 다음과 같다. 원격 허혈성 전-후 처치(remote ischemic pre- and post-conditioning)는 여러 연구들에서 체액성(humoral), 신경성(neurogenic) 그리고 염증 반응 조절 등의 기전으로 심장 수술 후 장기 손상을 감소시킬 수 있는 가능성이 있다고 보고되고 있다[68]. 하지만 최근의 대규모 전향적 연구 및 메타 분석에서 CSA-AKI 예방에 있어서의 그 효능에 대한 의문이 제기되고 있다[69,70]. 저용량의 도파민은 신혈류를 증가시켜 CSA-AKI를 예방할 수 있을 것으로 여겨졌으나 현재까지의 연구 결과들로 보면 효과가 없는 것으로 생각되고, 선택적인 도파민-1 작용 약물인 fenoldopam은 여러 연구에서 CSA-AKI 예방 약제로서의 가능성을 보여 주고 있다[71]. 심장 수술 중 소변량이 감소하는 경우 흔하게 사용되는 이뇨제들 중에서 furosemide는 신장의 산소 소모량 감소 및 이뇨 작용을 통한 뇨관 폐쇄 방지, 그리고 mannitol은 유리기 제거제(free radical scavenger) 및 이뇨 작용 등의 기전으로 CSA-AKI의 예방 및 정도를 감소시킬 수 있을 것으로 여겨졌으나, 현재까지의 연구 결과들로 보면 효과가 없거나 과도한 이뇨작용을 통한 혈액량 감소로 오히려 CSA-AKI를 악화시킬 수 있는 것으로 보여지기 때문에 사용에 주의를 요한다[2]. 최근의 연구들에서 심장 수술 시 atrial natriuretic peptide나 B-type natriuretic peptide (nesiritide) 같은 이뇨 약물이 좌심실 기능이 저하된 환자들에서 사용되는 경우 신장 기능을 향상시키는 데에 유용하다는 보고들이 있으나 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각 된다[4,72,73]. 항염증 반응 및 항산화작용을 나타낸다고 알려진 N-acetylcysteine은 조영제에 의한 신손상을 예방하는데 효과가 있다고 보고되고 있으나, 심장 수술에 있어서는 그 효과가 검증되지 않았다[1,2,74]. 수술기에 수액 투여 시 sodium bicarbonate를 함께 투여하는 것은 소변을 알칼리화시켜 뇨관내 원주(cast)의 형성을 억제하고 세뇨관의 산화스트레스를 감소시켜 CSA-AKI를 예방하는 데 도움이 될 것으로 여겨졌으나 현재까지의 연구 결과들로 보면

효과가 없을 것으로 생각된다[1,75]. 심장 수술 전 신기능이 감소된 환자들에게 예방적으로 RRT를 시행하거나 혹은 수술 후 조기에 RRT를 시행하는 것이 환자의 예후 및 생존율 향상에 도움이 된다는 보고들이 있다[1,2,4,76,77]. 하지만 실제 임상에서 이를 적용하기 위해선 예방적인 RRT의 경우 비용-효과 측면에서의 연구 및 효과가 재현되는 추가적인 대규모 연구가 필요하고, 조기에 RRT를 시행하는 것 역시 비용-효과 측면, RRT시행시 발생할 수 있는 합병증과 시행하지 않았을 경우의 위험성 측면, 최적의 RRT 시행 시기 등에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

결론

CSA-AKI는 심장 수술 후 드물지 않게 발생하면서 환자의 예후 및 사망률에 영향을 미치는 중요한 합병증 중 하나이다. 현재까지 효과가 증명된 치료 방법이 없기 때문에 CSA-AKI이 발생하지 않도록 예방하고, 발생하였을 경우 조기에 발견하여 더 이상 악화하지 않도록 하는 것이 중요하다. 또한 CSA-AKI는 다양한 요인들이 다양한 시기에 복합적으로 관여하여 발생되기 때문에 이것의 예방 및 치료를 위해서는 어느 특정한 하나의 방법이 아닌 다양한 방식의 접근이 필요하다. 따라서 수술 전 신장손상에 취약한 환자를 파악하고 그 위험 정도를 정확하게 판단하여, 만약 교정이 가능한 위험 인자가 있는 경우 가능하면 심장 수술 전에 교정하여 환자의 상태를 최적화 시켜야 한다. 그리고 수술기 적절한 수액 사용과 목표 지향 치료를 통해 혈액학적 안정을 유지하고, 과도한 혈액 희석을 피하면서 수혈을 최소화 하도록 노력하며, 가능하면 체외순환 시간을 줄이도록 노력해야 한다. 비록 현재까지 확실한 CSA-AKI의 예방 및 치료 방법은 없는 상태지만, 향후 CSA-AKI의 병태 생리기전에 대한 이해가 깊어지면서 이를 바탕으로 CSA-AKI의 치료 및 예방에 많은 발전이 이뤄질 수 있을 것이다.

REFERENCES

- Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 50-9.
- Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 500-14.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-605.
- Vives M, Wijeyesundera D, Marczin N, Monedero P, Rao V. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18: 637-45.
- Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery.

- Ann Thorac Surg 2010; 90: 1142-8.
6. Swaminathan M, Hudson CC, Phillips-Bute BG, Patel UD, Mathew JP, Newman MF, et al. Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1098-104.
 7. Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology* 2011; 114: 964-70.
 8. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009; 119: 495-502.
 9. Lee EH, Baek SH, Chin JH, Choi DK, Son HJ, Kim WJ, et al. Preoperative hypoalbuminemia is a major risk factor for acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass surgery. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1478-86.
 10. Lapsia V, Johnson RJ, Dass B, Shimada M, Kambhampati G, Ejaz NI, et al. Elevated uric acid increases the risk for acute kidney injury. *Am J Med* 2012; 125: 302.e9-17.
 11. Joung KW, Jo JY, Kim WJ, Choi DK, Chin JH, Lee EH, et al. Association of preoperative uric acid and acute kidney injury following cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 1440-7.
 12. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1419-28.
 13. Epstein M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the continuum of renal dysfunction. *J Hypertens Suppl* 2002; 20: S17-23.
 14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-12.
 15. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
 16. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 649-72.
 17. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller GP, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care* 2013; 28: 389-96.
 18. de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* 2012; 5: 102-8.
 19. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 254-73.
 20. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014; 51: 335-51.
 21. Omerika L, Rasić S, Serdarević N. Importance of determination of urine neutrophil gelatinase associated lipocalin in early detection of acute kidney injury. *Coll Antropol* 2014; 38: 161-6.
 22. Kidher E, Harling L, Ashrafian H, Naase H, Chukwuemeka A, Anderson J, et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 89.
 23. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2154-65.
 24. Shlipak MG, Coca SG, Wang Z, Devarajan P, Koyner JL, Patel UD, et al. Presurgical serum cystatin C and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 366-73.
 25. Spahillari A, Parikh CR, Sint K, Koyner JL, Patel UD, Edelstein CL, et al. Serum cystatin C- versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 922-9.
 26. Wang X, Che M, Xie B, Xue S, Yan Y. Preoperative serum cystatin C combined with dipstick proteinuria predicts acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail* 2014; 36: 1497-503.
 27. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237-44.
 28. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 904-12.
 29. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203.
 30. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2894-902.
 31. Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, Collings FB, Sunderland KE, Gioules CJ, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int* 2010; 77: 708-14.
 32. Harrison DJ, Kharbanda R, Cunningham DS, McLellan LI, Hayes JD. Distribution of glutathione S-transferase isoenzymes in human kidney: basis for possible markers of renal injury. *J Clin Pathol* 1989; 42: 624-8.
 33. Song YR, Lee T, You SJ, Chin HJ, Chae DW, Lim C, et al. Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Am J Nephrol* 2009; 30: 253-60.
 34. Yoo YC, Shim JK, Kim JC, Jo YY, Lee JH, Kwak YL. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery. *Anesthesiology* 2011; 115:

- 929-37.
35. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, et al. Advance targeted transfusion in anemic cardiac surgical patients for kidney protection: an unblinded randomized pilot clinical trial. *Anesthesiology* 2012; 116: 613-21.
36. Lee EH, Kim WJ, Kim JY, Chin JH, Choi DK, Sim JY, et al. Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 g/dl. *Anesthesiology* 2016; 124: 1001-11.
37. Ejaz AA, Dass B, Lingegowda V, Shimada M, Beaver TM, Ejaz NI, et al. Effect of uric acid lowering therapy on the prevention of acute kidney injury in cardiovascular surgery. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 449-58.
38. Mehta RL. Glycemic control and critical illness: is the kidney involved? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2623-7.
39. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, Furnary AP, Engelman RM, Sadhu AR, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 663-9.
40. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 543-51.
41. Kramer RS, Herron CR, Groom RC, Brown JR. Acute kidney injury subsequent to cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2015; 47: 16-28.
42. Ko B, Garcia S, Mithani S, Tholakanahalli V, Adabag S. Risk of acute kidney injury in patients who undergo coronary angiography and cardiac surgery in close succession. *Eur Heart J* 2012; 33: 2065-70.
43. Lee EH, Chin JH, Joung KW, Choi DK, Kim WJ, Lee JB, et al. Impact of the time of coronary angiography on acute kidney injury after elective off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1635-41.
44. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309-17.
45. Cao L, Young N, Liu H, Silvestry S, Sun W, Zhao N, et al. Preoperative aspirin use and outcomes in cardiac surgery patients. *Ann Surg* 2012; 255: 399-404.
46. Yao L, Young N, Liu H, Li Z, Sun W, Goldhammer J, et al. Evidence for preoperative aspirin improving major outcomes in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Ann Surg* 2015; 261: 207-12.
47. Huffmyer JL, Mauermann WJ, Thiele RH, Ma JZ, Nemergut EC. Preoperative statin administration is associated with lower mortality and decreased need for postoperative hemodialysis in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 468-73.
48. Layton JB, Kshirsagar AV, Simpson RJ Jr, Pate V, Jonsson Funk M, Stürmer T, et al. Effect of statin use on acute kidney injury risk following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2013; 111: 823-8.
49. Argalious M, Xu M, Sun Z, Smedira N, Koch CG. Preoperative statin therapy is not associated with a reduced incidence of postoperative acute kidney injury after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2010; 111: 324-30.
50. Molnar AO, Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Koyner JL, Shlipak MG, et al. Association between preoperative statin use and acute kidney injury biomarkers in cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 2081-7.
51. Truwit JD, Bernard GR, Steingrub J, Matthay MA, Liu KD, Albertson TE, et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014; 370: 2191-200.
52. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 413-23.
53. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012; 366: 1489-97.
54. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med* 2013; 368: 1179-88.
55. Ranucci M, Romitti F, Isgrò G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2213-20.
56. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-50.
57. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, van Rensburg A, Beattie WS. The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. *Transfusion* 2008; 48: 666-72.
58. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 944-82.
59. DioDato CP, Likosky DS, DeFoe GR, Groom RC, Shann KG, Krumholz CF, et al. Cardiopulmonary bypass recommendations in adults: the northern New England experience. *J Extra Corpor Technol* 2008; 40: 16-20.
60. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 391-400.
61. Royse AG, Royse CF. Epiaortic ultrasound assessment of the aorta in cardiac surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23: 335-41.
62. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y, et al. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med* 2013; 41: 464-71.
63. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid

- balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 107-15.
64. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 510-7.
 65. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012; 255: 821-9.
 66. Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, Cook D, Kabisch B, Schelenz C, et al. Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery—a prospective sequential analysis*. *Crit Care Med* 2013; 41: 2532-42.
 67. Kim JY, Joung KW, Kim KM, Kim MJ, Kim JB, Jung SH, et al. Relationship between a perioperative intravenous fluid administration strategy and acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass surgery: an observational study. *Crit Care* 2015; 19: 350.
 68. Gassanov N, Nia AM, Caglayan E, Er F. Remote ischemic preconditioning and renoprotection: from myth to a novel therapeutic option? *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 216-24.
 69. Hong DM, Lee EH, Kim HJ, Min JJ, Chin JH, Choi DK, et al. Does remote ischaemic preconditioning with postconditioning improve clinical outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome Trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 176-83.
 70. Haji Mohd Yasin NA, Herbison P, Saxena P, Praporski S, Konstantinov IE. The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Surg Res* 2014; 186: 207-16.
 71. Zangrillo A, Biondi-Zoccai GG, Frati E, Covello RD, Cabrini L, Guarracino F, et al. Fenoldopam and acute renal failure in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 407-13.
 72. Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF Jr, Lubner JM Jr, et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 716-26.
 73. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, et al. Continuous low-dose infusion of human atrial natriuretic peptide in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose Human ANP Infusion Therapy during cardiac surgery) for left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1844-51.
 74. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. N-acetylcysteine in cardiac surgery: do the benefits outweigh the risks? A meta-analytic reappraisal. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 268-75.
 75. Tian ML, Hu Y, Yuan J, Zha Y. Efficacy and safety of perioperative sodium bicarbonate therapy for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; 65: 130-6.
 76. Durmaz I, Yagdi T, Calkavur T, Mahmudov R, Apaydin AZ, Posacioglu H, et al. Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 859-64.
 77. Sugahara S, Suzuki H. Early start on continuous hemodialysis therapy improves survival rate in patients with acute renal failure following coronary bypass surgery. *Hemodial Int* 2004; 8: 320-5.