



Bráður nýrnaskaði á Íslandi 1993-2011.

Faraldsfræði, áhættuþættir og afdrif sjúklinga

Höfundur:
Pórir Einarsson Long

Leiðbeinendur: Gísli Heimir Sigurðsson, Martin Ingi Sigurðsson,
Ólafur Skúli Indriðason og Kristinn Sigvaldason

1. júní 2012
Læknadeild
Heilbrigðisvíndasvið
Háskóli Íslands



HÁSKÓLI ÍSLANDS

Efnisyfirlit

Efnisyfirlit	1
Ágrip	3
Skammstafanir	4
Inngangur	5
Nýrun og nýrnabilun	5
Mat á nýrnastarfsemi - Kreatínínmælingar	8
RIFLE flokkunin	10
Faraldsfræði BNS	11
Áhættuþættir	12
Meðferð	13
Markmið rannsóknar	13
Efni og aðferðir	14
Gögn og gagnaöflun	14
Þróun kreatíníngilda sjúklinga með BNS	16
Sjúklingahópur með BNS á failure stigi.....	17
Tölfræði og úrvinnsla	18
Niðurstöður	19
Sjúklingar með BNS 1993-2011	19
Tíðni og dreifing	19
Fyrri heilsa sjúklinga	22
Þróun á nýrnastarfsemi sjúklinga með BNS.....	22
Sjúklingar með BNS á failure stigi 2008-2011	25
Áhættuþættir BNS	25
Skurðaðgerðir	25
Lost	26
Sýklasótt	27
Blóðþrýstingsfall tengt hjarta- og æðakerfi	27
Blæðing	27
Öndunarbilun	28
Slys	28
Lyf	28

Lega á spítala og gjörgæslu	29
Nýrnabilunarmeðferð	30
Ástand nýrna	30
Horfur sjúklinga	31
Efnisskil og umræða	32
Tíðni og dreifing	32
Fyrri heilsa sjúklinga	33
Þróun á nýrnastarfsemi sjúklinga með BNS	34
Sjúklingar með BNS á failure stigi 2008-2011	34
Áhættuþættir bráðs nýrnaskaða	35
Lega á spítala og gjörgæslu	36
Nýrnabilunarmeðferð	36
Horfur sjúklinga með BNS á failure stigi	37
Kostir, gallar og framtíðarsýn	38
Samantekt og ályktanir	40
Pakkarorð	41
Viðauki I – RIFLE flokkunarforrit	42
Heimildaskrá	51

Bráður nýrnaskaði á Íslandi 1993-2011.

Faraldsfræði, áhættuþættir og afdrif sjúklinga

Pórir Einarsson Long¹, Martin Ingi Sigurðsson², Ólafur Skúli Indriðason³, Kristinn Sigvaldason³ Gísli Heimir Sigurðsson^{1,2}

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Svæfinga og gjörgæsludeild LSH, ³Nýrnalaekningaeining LSH.

Inngangur: Bráður nýrnaskaði (BNS) er algengt vandamál sem útheimtir oft kostnaðarsama erfiða meðferð og hefur háa dánartíðni. Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna faraldsfræði, áhættuþætti og afdrif sjúklinga sem fengu BNS á rannsóknartímabilinu.

Efniviður og Aðferðir: Allar kreatínínmælingar sem gerðar hafa verið á Landspítalanum (LSH) frá maí 1993 til ársloka 2011 voru fengnar úr rafrænu kerfi LSH. Skrifað var forrit sem mat alla einstaklinga sem mældir höfðu verið með tilliti til BNS skv. RIFLE skilmerkjum, miðað við grunngildi kreatíníns 6 mánuðum fyrir BNS. Forritið flokkaði þá í risk (R), injury (I) og failure (F) hópa eftir alvarleika skaðans. Skoðaðar voru allar sjúkdómsgreiningar sjúklinga með BNS. Sjúkraskrár þeirra sjúklinga sem fengu failure á árunum 2008-2011 voru skoðaðar og skráðar upplýsingar um faraldsfræði, áhættuþætti, blóðskilunarmeðferð og horfur.

Niðurstöður: Alls fengu 12.561 BNS á tímabilinu. Þar af 6846 (54,5%) R, 2940 (23,4%) I og 2775 (22,1%) F. Tíðni BNS jókst á tímabilinu. Fleiri konur fengu R og I en fleiri karlar F ($p < 0,001$). Meðalaldur sjúklinganna var 69,2 ($\pm 16,7$) ár. Alls voru 21,3% sjúklinganna með háþrýsting, 9,5% með sykursýki, 11,5% með langvinna lungnateppu, 31,2% með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta og 6,4% með langvinnan nýrnasjúkdóm. Tíðni allra sjúkdómana jókst með vaxandi alvarleika nýrnaskaða ($p < 0,001$). Níu mánuðum eftir BNS var hlutfall kreatínínmælinga hjá 90,4% R, 75,8% I og 68,8% F hóps komið undir 1,5 x grunngildi.

Alls fengu 759 BNS á F stigi 2008-2011. Áhættuþættir BNS í legunni voru skurðaðgerð (21,6%), lost (23,4%), sýklasótt (14,3%), blóðþrýstingsfall tengt hjarta-og æðakerfi (32,0%), blæðingar (10,4%), öndunarbilun (27,1%) og lyf (75,5%). Alls lögðust 88,5% F sjúklinganna inn, miðgildi (spönn) legu var 15 dagar (1-371). Á gjörgæslu lögðust 31,7% (meðallega 11,4 dagar). Alls fengu 11,0% blóðskilunarmeðferð og 0,7% í meira en 90 daga. Eins árs lifun sjúklinganna var 51,8%.

Ályktun: Tilfellum af BNS fer fjölgandi hér á landi. Sjúklingar sem fá failure skv. RIFLE hafa háa tíðni áhættuþáttu fyrir BNS. Spítalalega þessara sjúklinga er löng, stór hluti leggst inn á gjörgæslu og eins árs lifun þeirra er léleg.

Skammstafanir

BNS – Bráður nýrnaskaði

LSH – Landspítali Háskólasjúkrahús

GSH – Gaukulssíunarhraði

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative

AKIN – Acute Kidney Injury Network

NSAID – Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

ACE – Angiotensin Converting Enzyme

ARB – Angiotensin Receptor Blocker

MIS – Martin Ingi Sigurðsson

ICD-9/ICD-10 – International Classification of Diseases

DM – Diabetes Mellitus

SNP – Single Nucleotide Polymorphism

BAH/ARDS – Brátt Andnauðarheilkenni / Acute Respiratory Distress Syndrome

HNE – Háls-, Nef og Eyrna

Inngangur

Bráður nýrnaskaði (BNS) kallast skyndileg skerðing á nýrnastarfsemi einstaklings. Algengustu orsakir BNS eru líkamleg áföll sem skerða blóðflæði til nýrna. Einnig geta eitranir af völdum lyfja eða eiturefna valdið skaðanum. BNS er algengari meðal sjúklinga með aðra undirliggjandi sjúkdóma og flækir BNS því oft erfitt sjúkdómsástand enn frekar (1). BNS er algengur og meðferð hans kostnaðarsöm og erfið (2, 3). Stór hluti sjúklinga með BNS þarf á gjörgæslumeðferð að halda auk þess sem dánartíðni þeirra er há (4). Því hefur verið haldið fram að sjúklingar láttist með BNS en ekki vegna hans en hinsvegar hefur verið sýnt fram á að BNS hefur sjálfstæð áhrif á dánartíðni sjúklinga (5, 6). BNS hefur töluvert verið rannsakaður erlendis hjá gjörgæslusjúklingum. Rannsóknir hafa sýnt að jafnvel smávægilegar hækkanir á kreatíníngildum í sermi hafa tengsl við versnun sjúkdómsástands og aukna dánartíðni. Dánartíðni og tíðni fylgikvilla eykst einnig eftir því sem að nýrnaskaðinn er meiri (5). Algengi og eðli BNS samkvæmt RIFLE skilmerkjum á gjörgæslum landsins árið 2007 var kannað í 3. árs rannsóknarverkefni árið 2009 (7). Einnig hefur verið rannsakað algengi BNS meðal sjúklinga sem gengust undir kransæðahjáveituaðgerð á árunum 2002-2006 (8).

Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna faraldsfræði BNS á Íslandi á árunum 1993-2011 samkvæmt RIFLE skilmerkjum, hvaða áhættuþætti sjúklingar höfðu, hvernig fyrri heilsa þeirra var, hverskonar meðferð þeir fengu, þróun kreatíníngilda þeirra sem og lifun eftir BNS.

Nýrun og nýrnabilun

Nýrun eru flókin líffæri sem sjá meðal annars um að losa úrgangsefni frá efnaskiptum (t.d. kreatínín, þvagefni og þvagsýru), viðhalda réttu sýrustigi og stýra nákvæmlega salt- og vökvavægi líkamans. Þau sinna hlutverki sínu með því að hafa áhrif á útskilnað vatns auk einstakra jóna eins og natríum, kalíum og vetrnisjóna með nákvæmri stýringu á seytun og enduruptöku þeirra. Þessi stilling á útskilnaði miðað við inntöku gerir þeim kleift að viðhalda réttu rúmmáli utanfrumuvökvars þannig að frumur líkamans geti starfað eðlilega (9). Í hvoru nýra er um 1-1,3 milljónir nýrunga (10). Hver nýrungur er byggður upp af

nýrnahylki og bíplukerfi sem vinna saman sem ein heild. Nýrnahylkið er samsett úr gaukli og Bowman's hylki, þar fer síun blóðsins fram og myndun frumþvags. Frumþvagið fer síðan um nærpíplu, Henle's lykkju og fjærþíplu þar sem endurupptaka og seytun fer fram. Þvagið endar í safnpíplu. Á þessari leið breytist efnasamsetning þvagsins eftir því hvernig ástand líkamans er. Frálægur slagæðlingur gaukuls er örlítið grennri heldur en aðlægur slagæðlingur hans og myndast því þrýstingur í gauklinum sem keyrir síunarhraðann. Nýrað seytir ýmsum efnum (prostaglandín, renín) sem verka beint og óbeint á slagæðlingana til að viðhalda jöfnum gaukulsíunarhraða. Gaukulsíunarhraði nýrna er í öfugu hlutfalli við fjölda virkra nýrunga þeirra (11). Nýrun þurfa mikið blóðflæði og eru mun viðkvæmari fyrir blóðþurrð heldur en mörg önnur líffæri. Mörg lyf og eiturefni sem einstaklingur innbyrðir geta haft eiturverkandi áhrif þar sem oft verður mikil þéttni á þeim í nýrum (9).

Nýrnabilun er skilgreind sem sjúkdómsástand þar sem nýrnastarfsemin skerðist svo nýrun ná ekki að anna hlutverki sínu. Úrgangsefni, vatn og jónir hlaðast upp í líkamanum og þvagmyndun getur minnkað (12). Nýrnabilun getur verið annaðhvort langvinn, bráð eða bráð ofan í langvinna, það fer eftir hversu hratt hún verður. Langvinn nýrnabilun er yfirleitt varanlegt ástand en bráð er mun líklegri til að ganga tilbaka. Algengustu orsakir langvinnar nýrnabilunnar eru háþrýstingur, sykursýki, æðasjúkdómar, gauklasjúkdómar (frumkomnir eða afleiddir), bíplu-og millivefssjúkdómar (tubulointerstitial diseases) og þvagteppa (13).

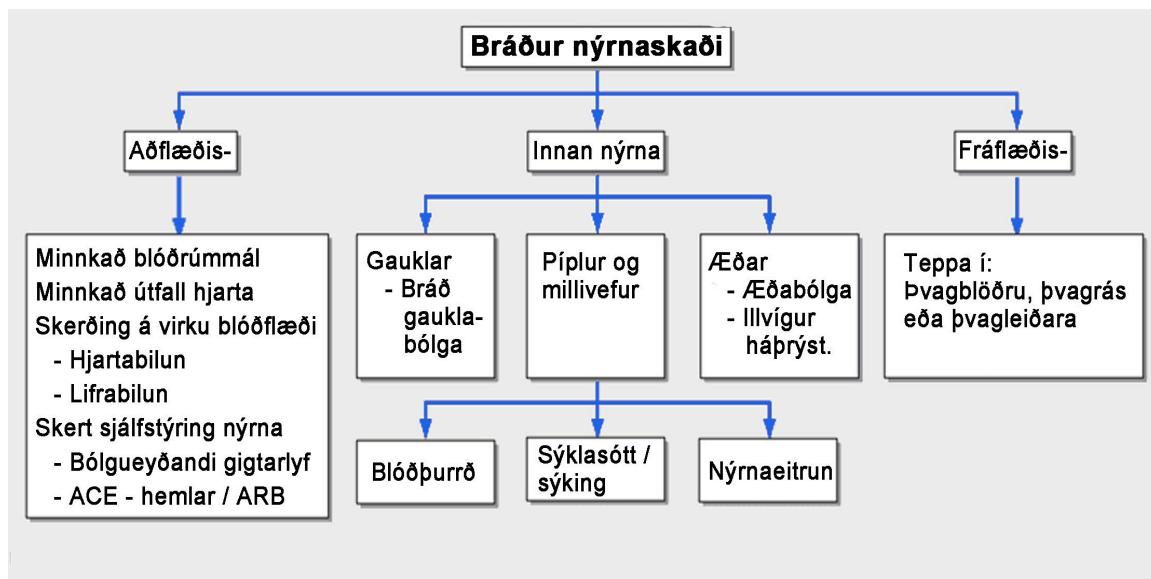
Bráður nýrnaskaði, áður kallaður bráð nýrnabilun, er skilgreindur sem skyndileg skerðing á nýrnastarfsemi sjúklings. Leiðir hann til uppsöfnunar á nitursameindum og öðrum úrgangsefnum sem og ójafnvægis á jónavægi og rúmmáli utanfrumuvökvans. Bráður nýrnaskaði er ekki einn sjúkdómur, heldur misleitt sjúkdómsástand sem getur átt sér margar mismunandi ástæður en hefur sömu klínísku mynd. Klínísk einkenni eru m.a. minnkuð þvaglát, orkuleysi, þreyta, ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir o.fl. Samfara þessu sést hækkun á kreatíníni og þvagefni í sermi (14). Alvarleiki bráðs nýrnaskaða getur verið mjög misjafn, allt frá einkennalausri breytingu á kreatínínstyrk til lífshættulegra brenglana á sýrustigi, salt- og vökvavægi líkamans ásamt þvagþurrð. Orsökum

bráðs nýrnaskaða er jafnan skipt niður í þrjá undirflokk. Það er skert blóðflæði til nýrna (e. prerenal), skemmdir á nýrungum (intrinsic) eða skert fráflæði frá nýrungum (e. postrenal) (15). Helstu orsakir BNS má sjá á mynd 1 að neðan.

Skert blóðflæði til nýrna (e. prerenal) – Minnkað blóðflæði til nýrna er orsök 40-80% bráðra nýrnaskaða og er hann yfirleitt afturkræfur með réttri meðferð. Orsakir prerenal skaða eru allar orsakir sem að valda minnkuðu blóðrúmmáli, lækkuðum meðalslagæðaprýstingi, minnkuðu útfalli hjartans eða truflun á sjálfstýringu (e. autoregulation) á nýrnablóðflæði. Þegar sveiflur í blóðflæði eru komnar út fyrir lífeðlisfræðileg mörk þeirrar aðlögunarhæfni sem gauklarnir hafa þá skerðist sjálfstýringin og nýrnaskaði getur átt sér stað.

Skemmdir á nýrungum (e. intrinsic) – einkennist af skemmd á nýrnavefnum sjálfum, ýmist í æðum, gauklum eða bíplu-og millivef. Algengast (um 90% intrinsic nýrnaskaða) er brátt bípludrep (e. acute tubular necrosis) vegna blóðþurrðar eða eitrunar (16). Sjaldgæfari orsakir eru æðasjúkdómar eins og þrenging á nýrnaslagæð, smáæðakvilli (e. microangiopathy) eða illvígur háþrýstingur. Gauklasjúkdómar geta verið frumkomnir eða tengst fjölkerfasjúkdómum. Algengastar eru skemmdir á gauklum vegna mótefna eða útfellingar á mótefnafléttum sem valda beinum eða óbeinum skaða. Millivefjaskaði getur orðið vegna sýkingar, eitrunar eða kerfisbundinna sjúkdóma (Rauðir úlfar, Sjögren heilkenni o.fl.) (17).

Skert fráflæði frá nýrungum (e. postrenal) – Þá verður þvagteppa frálægt (e. distal) við nýrun. Teppa í þvagvegum veldur innan við 5% bráðra nýrnaskaða sem eru yfirleitt afturkræfir. Teppan veldur þrýstingshækkun í bíplum sem leiðir til að þrýstingsfallandinn, sem keyrir gaukulsíunina áfram, og síunarhraðinn minnka. Nýrnaskjóða og bikarar þenjast út og skemmdir verða á nýranu, það ástand kallast vatnsnýra (e. hydronephrosis) (11).



Mynd 1. Orsakir bráða nýrnaskaða. Endurgerð mynd (11).

Minnkað blóðflæði um nýrnavef leiðir að lokum til blóðþurrðar og frumudauða. Blóðþurrðin kemur af stað atburðarás sem meðal annars leiðir til losunar á fríum súrfefnisradikólum, frumumiðlum og ensínum, virkjun á endotheli, leukocytum, storkukerfinu og stýrðum frumudauða (e. apoptosis). Þó fullt blóðflæði náist fljótt aftur til nýrnanna þá valda efnin áfram frumuskemmdum í ákveðinn tíma eftir endurflæðið (17). Á þeim tíma sem nýrun eru undir þessu aukna álagi vegna skerts blóðflæðis til þeirra eru þau sérstaklega viðkvæm fyrir auknu áreiti. Nýrnaskaði af læknisvöldum (e. iatrogenic) verður því oft á þessu stigi þegar sjúklingur fær skuggaefni, bólgueyðandi gigtarlyf, lyf sem verka á renín-angiotensín-aldósterón öxulinn eða annað sem getur verið skaðlegt fyrir nýrun á þessu viðkvæma augnabliki (18).

Mat á nýrnastarfsemi – Kreatínínmælingar

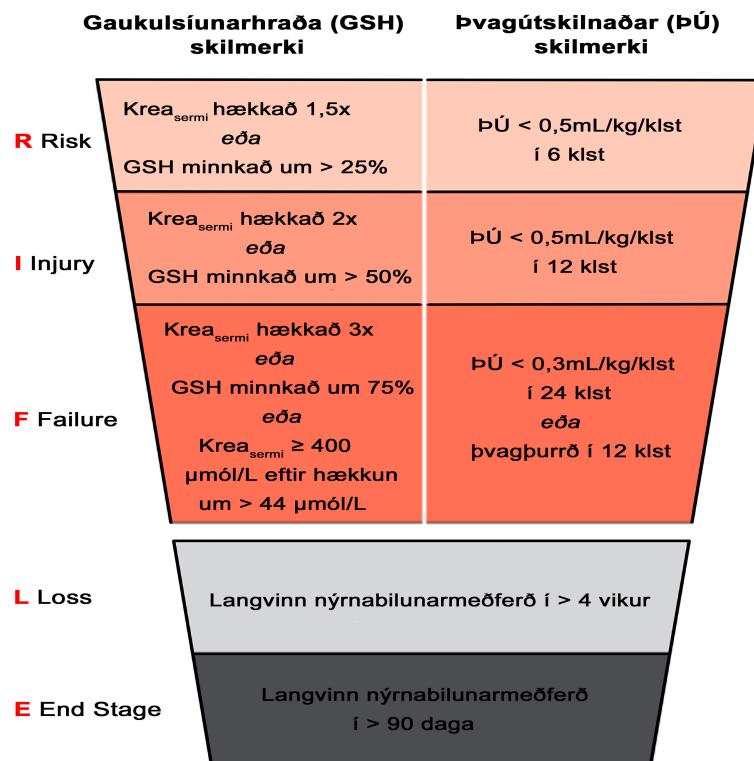
Til eru margar mismunandi leiðir til að mæla starfsemi nýrna. Algengast er að nota hreinsun nýrnanna á efnum úr blóðvökva og er þá talað um hreinsunargildi (e. clearance) nýrnanna, sem er það rúmmál blóðvökva sem hreinsast alveg af tilteknu efni á tímaeiningu. Það er gefið upp sem mL af blóðvökva hreinsaðir af efninu á mínútu (12). Hægt er að áætla gaukulsíunarhraða (GSH) nýrna útfrá hreinsunargildinu. Til þess er best að nota efni sem hafa þá eiginleika að síast að fullu í gauklunum en hvorki seytt né endurupptekin í píplunum. Þetta verður til þess að magn efnisins sem skilst út í þvag á tímaeiningu er jafnt og

gaukulsíunarhraðinn sinnum styrkur þess í blóði. Dæmi um slíkt efni er inúlín. Inúlín er ekki myndað í líkamanum og því þarf að gefa sjúklingum það í æð, sem veldur því að það er óhentugt í klínískri vinnu (9). Við klínískt mat á nýrnastarfsemi er aðallega stuðst við mælingar á þvagútskilnaði, kreatínini og þvagefni í blóði. Þessar mælingar eru mikið notaðar því þessi efni myndast stöðugt og skiljast stöðugt út úr líkamanum, svo ekki þarf að gefa þau í æð til að reikna gaukulsíunarhraðann. Kreatíníngildi hjá heilbrigðum einstaklingi helst tiltölulega stöðugt undir eðlilegum kringumstæðum. Kreatínin myndast í líkamanum sem aukaafurð vöðvaefnaskipta við niðurbrot kreatín fosfats. Mikið er af kreatín fosfati í rákóttum vöðvum þar sem það er skjótfengin orkuuppsprettu fyrir vöðvafrumur. Magn kreatíníns í blóði er í réttu hlutfalli við vöðvamassa einstaklings og því getur grunngildið verið mjög misjafnt á milli einstaklinga (19). Notkun kreatínínmælinga til að meta virkni nýrnanna hefur bæði kosti og galla. Kostir kreatíníns eru stöðug framleiðsla líkamans af efninu, jafn útskilnaður um nýrun og stöðugt gildi í eðlilegu ástandi. Gallarnir eru þeir að fólk hefur mismunandi grunngildi kreatíníns sem er að miklu leyti háð vöðvamassa viðkomandi (20). Því þarf að horfa á kreatínínmælingar einstaklingsmiðað en ekki á sama hátt hjá öllum sjúklingum. Við mat á nýrnastarfsemi út frá kreatínínmælingu þá eykur vitneskja um grunngildi viðkomandi gagnsemi mælingarinnar. Það getur oft reynst erfitt að meta nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem ekki eiga mælt grunngildi eða það er ekki skráð í sjúkraskrá viðkomandi. Hægt er að notast við svokallaða MDRD jöfnu til að reikna út líklegt grunngildi einstaklings útfrá yfirborðsflatarmáli hans. En það hefur verið sýnt fram á töluverða skekkju á þeim gildum miðað við mæld grunngildi (21).

Breytingar á kreatíníngildum koma ekki fram fyrr en nokkru eftir nýrnaskaðann. Því eru margir vísindamenn þessa dagana að leita að nýjum efnavísum (m.a. neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) og interleukin-18) sem hægt væri að mæla og greina þannig nýrnaskaðann fyrr. Þá gæti verið möguleiki að grípa fyrr inn í atburðarásina og takmarka skaðann (22).

RIFLE flokkunin

Til eru fleiri en 30 mismunandi skilgreiningar á BNS og alls eru til fleiri en 20 mismunandi heiti á BNS (23). Vandamál við skilgreiningu á bráðum nýrnaskaða felast í samræmingu á gildum milli mismunandi lífeindamælinga og við hvaða gildi eigi að flokka skaðann (24). Mikilvægt er að hafa eina alþjóðlega viðurkennda skilgreiningu á bráðum nýrnaskaða til að auðvelda samanburð rannsókna og mat á faraldsfræði hans. Árið 2004 setti Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) hópurinn fram RIFLE skilgreininguna á bráðum nýrnaskaða (e. acute kidney injury) (23). Skaðinn er flokkaður í risk (R), injury (I), og failure (F) flokka eftir alvarleika. Hópurinn skilgreindi einnig tvær útkomur, loss (L) og end-stage BNS (E). Kostur við RIFLE flokkunina er að breytingin á kreatíníni er miðuð útfrá grunngildi hvers einstaklings fyrir sig, en ekki ákveðnum þróskuldi kreatíníns (23). RIFLE flokkunina má sjá nánar á mynd 2 hér að neðan.



Mynd 2. Skema yfir RIFLE flokkunina. Hækjun á kreatíníni miðar við grunngildi einstaklings.

Skemað er endurgert eftir upphaflegu skema ADQI (23).

Seinna setti Acute Kidney Injury Network (AKIN) hópurinn fram endurbætur á RIFLE skilgreiningunni (25). Hópurinn vildi auka næmi RIFLE flokkuninnar með því að minni hækkun á kreatíníni ($26,2 \mu\text{mol/L}$) þyrfti til að komast í fyrsta flokk bráðs nýrnaskaða. Einnig var gert ráð fyrir að kreatínínhækkunin yrði á innan við 48 klst frá því sjúklingur var í sínu grunngildi. Árið 2008 gerðu Bagshaw *et al* rannsókn þar sem þessar skilgreiningar voru bornar saman, þ.e. ADQI hópsins og AKIN hópsins hjá yfir 120.000 sjúklingum (26). Niðurstaðan var sú að AKIN skilgreiningin bætti engu við næmi, styrk né forspárgildi RIFLE skilgreiningarinnar.

Faraldsfræði BNS

Fyrrnefndur breytileiki á skilgreiningum BNS hefur valdið því að faraldsfræðilegar rannsóknir hafa skilað mjög mismunandi niðurstöðum. Þetta kemur líklega til með að breytast mikið með vaxandi notkun RIFLE skilgreiningarinnar.

Í nýlegri rannsóknum hefur verið sýnt fram á að jafnvel smávægilegar hækkanir á kreatíníngildum í sermi hafa tengsl við versnun sjúkdómsástands (e. morbidity) og aukna dánartíðni. Dánartíðni og tíðni fylgikvilla aukast einnig eftir því sem bráði nýrnaskaðinn er meiri (5). Chertow *et al* sýndu fram á 6,5-falt auknar dánarlíkur ef sjúklingur fær meira en $44 \mu\text{mol/L}$ hækkun á kreatíníni í sermi (27). Hoste *et al* sýndu fram á að dánartíðni sjúklinga jókst eftir því hversu alvarlegan nýrnaskaða fólk fékk samkvæmt RIFLE skilgreiningunni (28). Wang *et al* birtu nýlega rannsókn þar sem 22,7% einstaklinga sem lögðust inn á spítala á eins árs tímabili fengu bráðan nýrnaskaða samkvæmt RIFLE. Eldra fólk, svartir og sjúklingar með fyrri skerðingu á nýrnastarfsemi höfðu auknar líkur á að fá bráðan nýrnaskaða (29). Bráður nýrnaskaði hefur ekki mikið verið rannsakaður á Íslandi. Íris Ösp Vésteinsdóttir vann 3. árs rannsóknarverkefni árið 2009 þar sem hún kannaði tíðni og eðli bráðs nýrnaskaða hjá fullorðnum sjúklingum á gjörgæsludeildum Landspítalans árið 2007. Niðurstöður þeirrar rannsóknar voru að 21,4% sjúklinga sem lögðust inn á gjörgæsludeild árið 2007 fengu BNS samkvæmt RIFLE. Þeir sjúklingar lágu að meðaltali um 5 dögum lengur á gjörgæslu og dánartíðni þeirra var rúmlega fjórum sinnum hærri miðað við

sjúklingana sem fengu ekki BNS. Af þessum sjúklingum fengu 7,1% risk, 6,8% injury og 7,8% failure samkvæmt RIFLE. Aðeins um 17% sjúklinga þurftu á blóðskilun að halda á einhverjum tímapunkti og eins árs lifun sjúklinga með BNS reyndist 51% (7).

Áhættuþættir

Bráður nýrnaskaði er ekki einn afmarkaður sjúkdómur heldur frekar heilkenni sem kemur fram þegar líkaminn og nýrun verða fyrir miklu á lagi vegna samblands af fyrra líkamlegu ástandi, blóðflæðisskerðingu af einhverjum toga eða eitrunar. Áhættuþættir fyrir BNS eru því margir. Allt sem leiðir til skerts nýrnablóðflæðis getur talist áhættuþáttur fyrir BNS. Þar má nefna hjarta- og æðasjúkdóma (hjartabilun, hjartastopp, blóðþurrð í hjarta, hjartsláttaróregla og hjartaþelsbólga), lost (sýklasótt, hjartaáfall eða blæðing), blóðþrýsingssfall og blæðing í tengslum við skurðaðgerðir, öndunarbilun (lungnabjúgur, lungnabólga, lungnablóðrek og brátt andnauðarheilkenni), slys og ákveðin lyf (17). Mörg lyf geta aukið áhættu á BNS. Lyfin orsaka skaða með því að valda æðasamdrætti innan nýrna, beinum eituráhrifum á píplur og/eða valda teppu í píplum nýrnanna. Þegar blóðflæði skerðist til nýrna bregðast nýrun við og seytu æðavíkkandi prostaglandínnum í aðlægan slagæðling gaukuls og æðavirkjt angíótensín II í frálægan slagæðling. Þetta er viðbragð til að viðhalda gaukulsíunarhraðanum jöfnum þrátt fyrir skert blóðflæði til nýrna. Bólgueyðandi gigtarlyf (e. NSAID) hamla myndun prostaglandína og lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterón öxulinn (e. ACE-blokkar/ARB) hamla angíótensín II virkni og verður því lítið úr þessu lífeðlisfræðilega viðbragði líkamans við skertu nýrnablóðflæði (30). Helstu lyf sem að talin eru áhættuþættir fyrir BNS eru bólgueyðandi gigtarlyf, lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterón öxulinn, nokkur sýklalyf (t.d. amínóglýkósíð), beta blokkar, eiturlýf, ofskömmutun lyfja og skuggaefni (11). Þó að einn stakur áhættuþáttur geti haft mikil áhrif á tilurð BNS þá er líklegra að oft séu margir samverkandi þættir sem auki áhættuna. Þeir undirliggjandi sjúkdómar sem taldir eru vera áhættuþættir fyrir BNS eru margir þeir sömu og fyrir langvinna nýrnabilun. Þeir eru sykursýki I og II, háþrýstingur, blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta, langvinnur nýrnasjúkdómur og langvinnur lifrarsjúkdómur (31-33).

Meðferð

Meðferð við bráðum nýrnaskaða fer eftir alvarleika hans, undirliggjandi orsök BNS og almennu ástandi sjúklings. Sjúklingur er meðhöndlaður með vökvameðferð, ásamt því að öll lyf sem hafa skaðleg áhrif eru stöðvuð. Oft er gripið til þvagræsilyfja til að meðhöndla ofvökvun og komast hjá blóðskilunarmeðferð. Blóðþrýstingsfall og skert útfall hjarta er meðhöndlað með æðavirkum lyfjum (t.d. noradrenalín) eða lyfjum sem örva samdráttargetu hjartans (t.d. dóbútamín). Sýking er meðhöndluð með sýklalyfjum o.fl. eftir því hvert áfallið er (34). Ef þörf er á blóðskilun vegna alvarleika nýrnaskaðans, þarf að meta hvort sé hentugara að nota samfellda (e. continuous) blóðskilun eða slitrótta (e. intermittent) skilun. Það fer m.a. eftir stöðugleika hjarta og blóðrásar sjúklings, blóðþynningu, hversu mikinn aukavökva sjúklingur er með ásamt fleiru (35).

Markmið rannsóknar

Markmið þessarar rannsóknar var að kanna faraldsfræði bráðs nýrnaskaða á Landspítala 1993-2011 og skoða þróun kreatíníngilda sjúklinga fyrir og eftir BNS ásamt því að skoða undirliggjandi sjúkdóma meðal þessara sjúklinga. Markmiðið var jafnframt að kanna nánar þann hóp sem fékk BNS á failure stigi á árunum 2008-2011 með því að skoða sjúkraskrár þeirra og kanna hjá þeim tíðni áhættuþátta fyrir BNS; skoða hvort, hverskonar og hve lengi sjúklingar þurftu á blóðskilunarmeðferð að halda og athuga afdrif þeirra.

Efni og aðferðir

Gögn og gagnaöflun

Rannsóknin var afturvirk og náði til allra einstaklinga á LSH sem fengu bráðan nýrnaskaða samkvæmt RIFLE skilgreiningunni á rannsóknartímabilinu. Rannsóknartímabilið var frá maí 1993 til loka ársins 2011. Stuðst var við gögn frá rannsóknarstofum LSH og því var rannsóknin takmörkuð við þá einstaklinga sem áttu kreatíníngildi sem voru mæld þar.

Að fengnu leyfi Persónuverndar, Vísindasiðanefndar og Lækningaforstjóra Landspítalans voru fundnar niðurstöður úr öllum kreatínínmælingum sem hafa verið gerðar á rannsóknarstofum LSH á rannsóknartímabilinu. Einnig var fenginn listi yfir þá sjúklinga sem hafa byrjað í langvinnri nýrnabilunarmeðferð (skilunarmeðferð eða nýraígræðslu) á Landspítalanum frá árinu 1968. Markmiðið var að finna alla sjúklinga sem höfðu fengið bráðan nýrnaskaða á Landspítalanum á tímabilinu og að flokka þá sjúklinga í R,I og F flokka samkvæmt RIFLE skilmerkjum.

Einn meðleiðbeinanda (MIS) skrifaði öll forrit til gagnavinnslu. Skrifað var forrit sem fór yfir blóðprufulistann og tók út þær mælingar sem ekki áttu við í þessari rannsókn. Teknar voru út kreatínínmælingar einstaklinga sem gerðar voru eftir að langvinn nýrnabilunarmeðferð hófst, þar sem sveiflur tengdar meðferðinni geta líkt eftir sveiflum í BNS. Einnig voru teknar út allar mælingar sjúklinga sem gerðar voru fyrir 18 ára aldur þeirra.

Einnig var skrifað forrit sem vann úr kreatínínmælingunum ákveðnar upplýsingar. Forritið gerði eftirfarandi:

1. Fann hæsta kreatíníngildið fyrir hverja kennitölu.
2. Athugaði hvort til var annað kreatíníngildi síðustu 6 mánuði fyrir hæstu kreatínínmælinguna.
3. Ef til var kreatíníngildi innan 6 mánaða fyrir hæsta gildi sjúklings, fann forritið lægsta gildið sem til var innan 6 mánaða tímamarkanna. Það var síðan notað sem grunngildi sjúklinganna.

4. Forritið reiknaði svo út RIFLE - skor fyrir alla sjúklingana sem höfðu grunngildi út frá hæsta kreatíníngildinu.
5. Einnig reiknaði forritið út aldur sjúklings og skráði upplýsingar um kyn, hæsta kreatíníngildi og grunngildi sjúklinganna auk dagsetninga mælinganna.
6. Forritið skilaði kennitölulista með aldri, kyni, hæsta kreatíníngildi, grunngildi, dagsetningu mælingar og RIFLE skorun.

Þá var kominn listi yfir þá einstaklinga sem fengu R, I eða F nýrnaskaða á tímabilinu frá maí 1993 til ársloka 2011. Einnig var skrifað forrit til að fara yfir þróun kreatínínmælinga með tíma fyrir mismunandi RIFLE flokka. Forritið gerði eftirfarandi:

1. Fyrir hverja kreatínínmælingu athugaði forritið hvort sjúklingurinn hefði RIFLE skor.
2. Ef slíkt gildi var til reiknaði forritið út í dögum, mánuðum og árum tímalengd frá því að RIFLE skorunin var gerð (við hæsta kreatíníngildi sjúklings). Einnig reiknaði forritið út hlutfall mælingarinnar og kreatínín grunngildis.

Fengnar voru úr rafrænum kerfum LSH allar ICD-9 og ICD-10 greiningar sem skráðar voru á Landspítalanum frá 1984 á kennitölur þeirra einstaklinga sem fengu BNS á rannsóknartímabilinu. Útbúið var annað forrit sem fór yfir greiningar allra sjúklingana með R, I og F nýrnaskaða áður en nýrnaskaðinn átti sér stað. Forritið skráði svo 0/1 breytur fyrir þær ICD-9/ICD-10 greiningar sem talið var að gætu tengst alvarleika nýrnaskaðans. Þær greiningar sem ákveðið var að skoða sjást í töflu 1.

Tafla 1 - Áhættuþættir	ICD-9	ICD-10
Háþrystingur	401	I10-I15
Sykursýki (DM-I og DM-II)	249-250	E10-E14
Langvinnur nýrnasjúkdómur	585	N18-N-19
Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta	410-414	I25-I29
Langvinn lungnateppa	490-494	J40-J44
Langvinn lifrabilun	571-572	K70-K76

Allar kennitölur þeirra sem fengu BNS á failure stigi voru sendar til DeCode Genetics til erfðamerkjaleitar þar sem leitað verður að sameiginlegum erfðaþáttum innan þess hóps. Hægt verður að skoða SNP (single nucleotide polymorphism) hjá þeim einstaklingum sem hafa skilað inn DNA sýni til DeCode. Einnig verður hægt að nota svokallað imputing til að reikna út líklegar arfgerðir fyrir alla einstaklingana (SNP sem eru ekki mældir, erfðaeintakabreytileika (copy number variants, innskot/úrfellingar og jafnvel alla erfðaefniröðina). Að auki verður mögulegt að áætla arfgerð einstaklinga sem ekki hafa skilað DNA sýni útfrá skyldleika þeirra við einstaklinga sem hafa gefið sýni. Því nýtast allir einstaklingarnir við að finna erfðabreytileika sem tengist bráðum nýrnaskaða. Þessi erfðamengisleit er enn í framkvæmd og niðurstöður ókomnar því verður birting þeirra að bíða betri tíma.

Þróun kreatíníngilda sjúklinga með bráðan nýrnaskaða

Eins og nefnt var hér að ofan voru fengnar niðurstöður allra kreatínínmælinga sem gerðar voru á LSH á rannsóknartímabilinu. Því voru oft margar mælingar hjá hverjum sjúklingi. Þetta opnaði tækifæri til að skoða þróun á nýrnastarfsemi sjúklinganna eftir bráða nýrnaskaðann.

Skrifað var forrit sem tímasetti hverja kreatínínmælingu miðað við hæsta kreatíníngildið, þ.e. þegar BNS varð. Reiknað var hlutfall hvorrar mælingar miðað við grunngildi viðkomandi sjúklings. Síðan var fundið meðaltal þessara hlutfalla fyrir hvern mánuð og teiknað á tímaás yfir 18 mánaða tímabil, það er frá 6 mánuðum fyrir bráða nýrnaskaðann þar til einu ári eftir hann. Þá má sjá hvernig hlutfallið, þ.e. skerta nýrnastarfsemin þróast næstu mánuði að meðaltali eftir nýrnaskaðann. Útfrá þessu má kanna hvort að munur sé á nýrnabata þeirra sem fá risk, injury og failure. Útfrá þessum gögnum er einnig hægt að reikna út hversu stór hluti kreatínínmælinga fólks með engan BNS, risk, injury og failure eru kominn undir 2 x grunngildi og 1,5 x grunngildi þremur, sex, níu og tólf mánuðum eftir BNS.

Sjúklingahópur með BNS á failure stigi

Ákveðið var að skoða nánar þá sjúklinga sem fengu failure samkvæmt RIFLE skilgreiningunni. Rafrænar sjúkraskrár allra þeirra sem fengu BNS á failure stigi á árunum 2008-2011 voru skoðaðar. Alls voru opnaðar 759 sjúkraskrár en aðeins hægt að vinna úr 693 vegna þess að 66 sjúklingar fengu meðhöndlun utan LSH og áttu því ekki viðeigandi sjúkragögn á LSH. Allar breytur voru skráðar útfrá þeirri spítalalegu sem sjúklingurinn fékk BNS í. Þær breytur sem skráðar voru fyrir þá 693 sjúklinga sem fengu BNS á failure stigi á árunum 2008-2011 má skipta í þrjá yfirflokk:

Faraldsfræði

Aldur, kyn, hæsta kreatíníngildi og grunnkreatíníngildi fengust úr gagnakeyrslum sem gerðar voru fyrir alla sjúklingana . Að auki var skráður legutími á spítala og gjörgæslu, hvort sjúklingur var láttinn og dánardægur. Einnig var skráð lengd eftirfylgdar frá því sjúklingurinn fékk BNS, þ.e. þar til sjúklingur lést eða til þeirrar dagsetningar er sjúkraskrá viðkomandi var skoðuð.

Áhættuþættir bráðs nýrnaskaða

Skráð var hvort sjúklingar í failure hópi fóru í skurðaðgerð og tegund hennar (brjósthol-, kviðarhols-, háls, nef og eyrna-, heila-og tauga-, æða-, bæklunar-, lýta-, fæðingar-, kven- eða þvagfæraskurðaðgerð) og hvort þeir fengu lost og tegund þess (blóðþrýstings-, sýklasóttar- eða tengt hjarta-og æðakerfi). Hafi sjúklingur fengið áfall tengt hjarta- og æðakerfi var tegund þess einnig skráð (hjartabilun, hjartastopp, hjartavöðvadrep, hjartsláttartruflanir eða hjartabelsbólga). Skráð var tilkoma öndunarbilunar og tegund hennar (bilun, lungnabjúgur, lungnablóðrek, eða brátt andnauðarheilkenni (e. ARDS)). Skráð var ef sjúklingur fékk áverka (e. trauma) og hvernig (fall, bílslys, drukknun eða bruni). Skráð var inntaka ákveðinna lyfja. Aðeins voru könnuð lyf sem talin voru áhættuþættir fyrir nýrnaskaða. Þau voru: bólgueyðandi gigtarlyf (e. NSAID), skuggaefni (e. contrast), lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterón öxulin (ACE-hemlar/ARB), beta-blokkar, eiturlýf eða ofskömmtun lyfs/eiturlýfs.

Tilkoma blæðingar og hvernig (heilablæðing, úr meltingarvegi, eftir fæðingu, eftir áverka, eftir skurðaðgerð, eða annarskonar) var einnig skráð.

Blóðskilunarmeðferð

Skráð var hvort sjúklingur hafi þurft skilunarmeðferð í legu sinni og hvort um væri að ræða samfellda blóðskilun eða slitrótta blóðskilun og tímalengd þeirra. Einnig var skráð hvort sjúklingur hafi þurft áframhaldandi blóðskilunarmeðferð eftir BNS. Hvort sjúklingur hafi þurft skilunarmeðferð lengur en 90 daga og þar af leiðandi með lokastigs (end-stage) nýrnabilun samkvæmt RIFLE skilmerkjum. Skráð var hvort að sjúklingur fékk blóðskilun eða kviðskilun og upphafsdagsetning langvinnrar nýrnabilunarmeðferðar. Einnig var skráð hvort sjúklingur hafi fengið nýraígræðslu.

Tölfræði og úrvinnsla

Öll forrit til gagnavinnslu voru skrifuð á JAVA forritunarmálinu og prófuð rækilega fyrir notkun með því að bera saman handvirka og sjálfvirka úrvinnslu nokkurra sjúklinga af handahófi. Öll gagnasöfnun fór fram á Landspítalanum við Hringbraut. Öllum gögnum var safnað saman í Excel (Microsoft Excel útgáfu 2011), bæði þeim gögnum sem fengust úr niðurstöðuskjölum þeirra gagnavinnsluforríta sem voru skrifuð og keyrð og einnig þeim gögnum sem aflað var úr sjúkraskrám sjúklinganna. Öll lýsandi tölfræði var unnin í Excel og SPSS (IBM SPSS Statistics 20.0 útgáfu 2011) og eru gögn sett fram sem fjöldi, prósentur og meðaltal \pm staðalfrávik nema annars sé getið. Þau tölfræðipróf sem notast var við voru kí-kvaðrat próf og t-próf. Við gerð tölfræðiprófa var notast við SPSS. Marktækni var miðuð við p-gildið 0.05.

Niðurstöður

BNS 1993-2011

Tíðni og dreifing

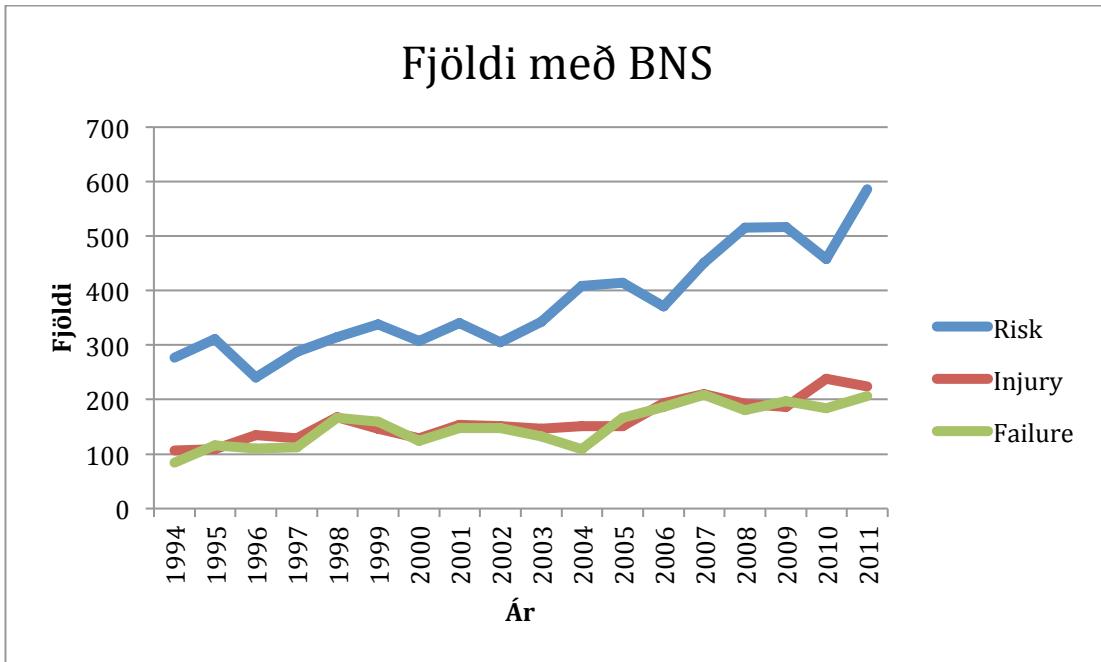
Alls voru gerðar 1.642.295 kreatínínmælingar á rannsóknarstofum Landspítalans á rannsóknartímabilinu. Alls fundust 54.814 einstaklingar sem áttu grunngildi kreatíníns samkvæmt skilmerkjum rannsóknarinnar og reyndust 12.561 (22,9%) einstaklingur vera með bráðan nýrnaskaða (BNS) samkvæmt RIFLE skilmerkjunum eða að meðaltali 639 á ári.

Flestir féllu í risk undirhópinn, eða 54,5% en svipað margir fengu injury (23,4%) og failure (22,1%). Það voru fleiri konur heldur en karlar sem fengu BNS á tímabilinu. Fleiri konur fengu risk og injury, en fleiri karlar fengu failure ($p < 0,001$). Meðalaldur sjúklinganna hækkaði samhliða versnandi alvarleika nýrnaskaða og töluverður munur var á meðalaldri þeirra sem fengu ekki BNS og þeirra sem fengu BNS. Nánari útlistun á fjölda, kyn- og aldursdreifingu hópsins má sjá í töflu 2.

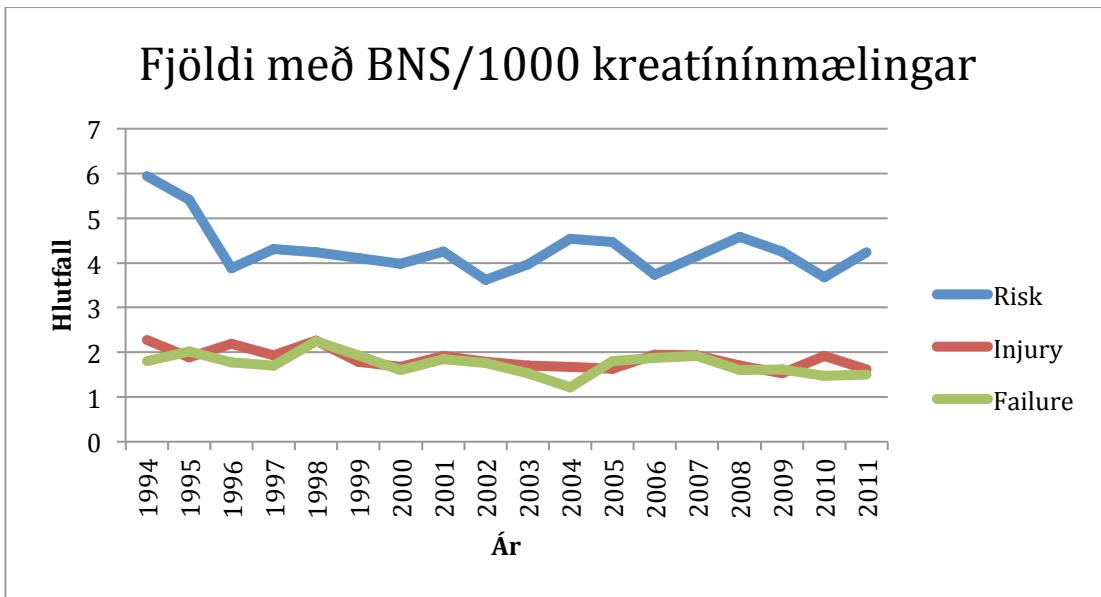
Tafla 2. Fjöldi, kyn- og aldursdreifing

	m/Grunngildi	Ekki-BNS	BNS	Risk	Injury	Failure
Alls (%)	54.814 (77,1)	42.253 (77,1)	12.561 (22,9)	6.846 (54,5)	2.940 (23,4)	2.775 (22,1)
Á ári – meðaltal	3.150	2.263	673	367	157	149
Aldur (ár)	59,8±19,9	57,1±19,9	69,2±16,7	68,2±18,	71,1±15,4	70,1±15,8
Konur %	47,6	47,1	51,1	53,5	53,0	43,2

Þegar fjölda BNS tilfella er skipt niður á hvert ár fyrir sig þá sést að töluverð aukning varð á BNS tilfellum á tímabilinu. Á mynd 3 sést hvernig fjöldinn hefur þróast á tímabilinu. Fjöldi sjúklinga með risk jókst um 111,5%, injury um 111,3% og failure um 146,4% milli áranna 1994 og 2011.

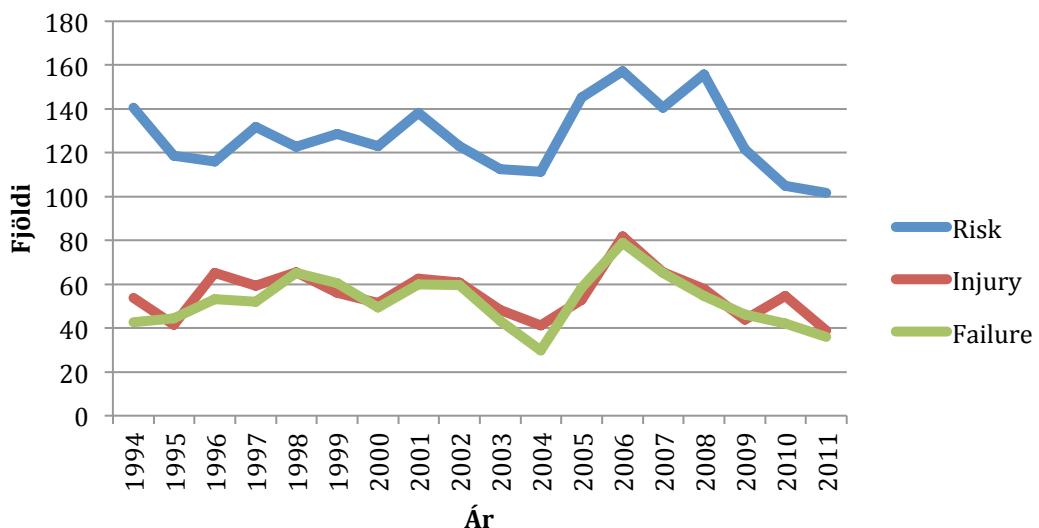


Mynd 3: Fjöldi þeirra sem fengu bráðan nýrnaskaða á tímabilinu, skv. RIFLE flokkun.



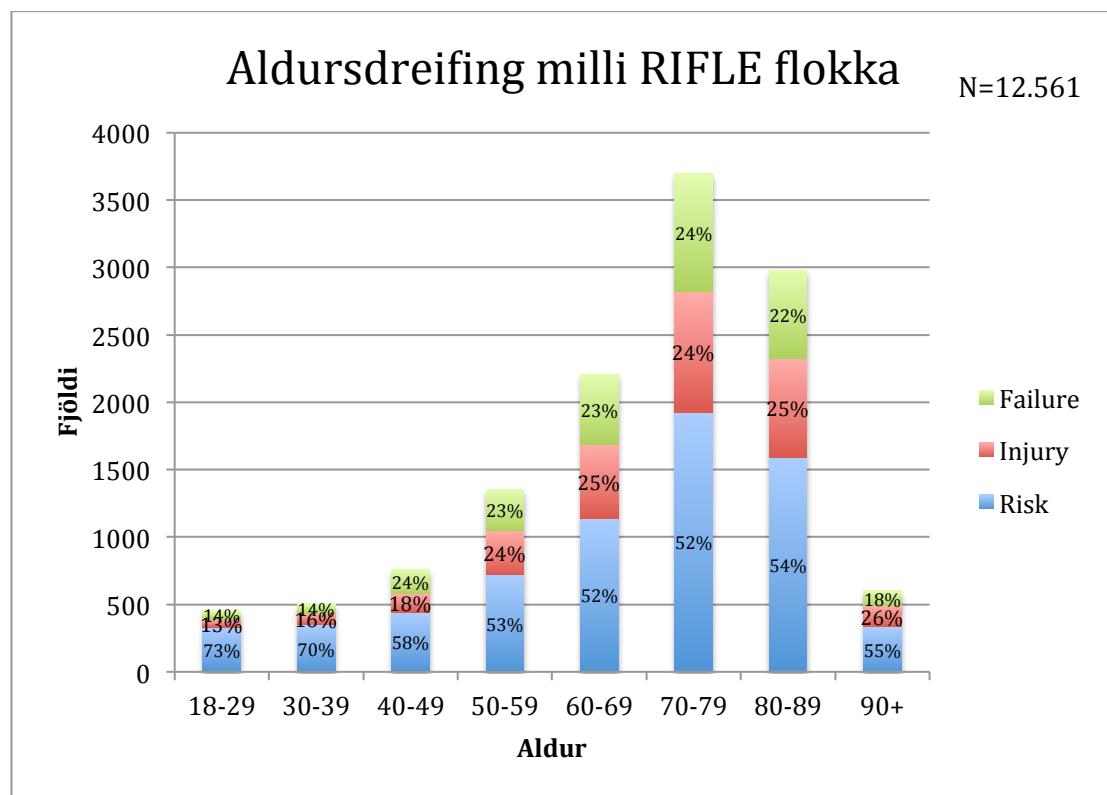
Mynd 4. Fjöldi þeirra sem fengu BNS á hverjar 1000 kreatínínmælingar.

Fjöldi BNS/1000 sjúklinga með grunngildi



Mynd 5. Fjöldi sjúklinga með BNS á hverja 1000 einstaklinga sem áttu grunngildi.

Aldursdreifingu má sjá nánar á mynd 6 og hvernig mismunandi stig BNS voru hjá aldurshópunum



Mynd 6: Aldursdreifing sjúklinga innan RIFLE flokka.

Fyrri heilsa sjúklinga

Fengnar voru ICD-9 og ICD-10 greiningar sjúklinganna og skoðað var hvaða sjúkdóma sjúklingarnir höfðu greinst með áður en þeir fengu BNS. Alls voru 2676 (21,3%) sjúklinganna með áðurgreindan háþrýsting, 1198 (9,5%) með sykursýki (I eða II), 1439 (11,5%) með langvinna lungnateppu, 3915 (31,2%) með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, 259 (2,1%) með langvinnan lifrarsjúkdóm og 810 (6,4%) með langvinnan nýrnasjúkdóm. Sjá má skiptingu fyrri sjúkdóma eftir RIFLE flokkum í töflu 3 hér að neðan, því alvarlegri sem BNS var, því fleiri grunnsjúkdómar voru til staðar, $p < 0,001$ fyrir alla sjúkdóma.

Tafla 3. Fyrri sjúkdómar eftir RIFLE flokkum

	Risk (n=6846)	Injury (n=2940)	Failure (n=2775)	P
Háþrýstingur	18,1%	23,4%	27,0%	< 0,001
Sykursýki (DM I og II)	7,1%	11,3%	13,6%	< 0,001
Langvinn lungnateppa	10,3%	13,3%	12,3%	< 0,001
Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta	29,0%	34,4%	33,2%	< 0,001
Langvinn lifrabilun	1,5%	2,6%	2,7%	< 0,001
Langvinnur nýrnasjúkdómur	2,9%	4,0%	17,9%	< 0,001

Þróun á nýrnastarfsemi sjúklinga með BNS

Eins og lýst var í kaflanum um efni og aðferðir þá var ákveðið að nýta fjölda kreatínínmælinga hjá hverjum sjúklingi til að skoða hvernig kreatíníngildi sjúklinganna þróuðust á næstu misserum eftir BNS. Á mynd 7 má sjá þróun gildanna yfir tímabil sem spannar frá því sex mánuðum fyrir skaðann, þar sem sjúklingarnir eru í sínu grunngildi, og allt að ári eftir skaðann. Einnig voru gögnin notuð til að reikna út hve stór hluti kreatínínmælinga hjá hverjum sjúklingahópi var kominn undir ákveðið hlutfall af grunngildi þremur, sex, níu og tólf mánuðum eftir skaðann. Stór hluti hvers hóps var kominn undir að meðaltali eitt og hálft grunngildi sitt níu mánuðum eftir BNS, það er 90,4% af risk hóp, 75,8% I og 68,8% F hóps. Þessa þróun má sjá útlistaða eftir RIFLE flokkum í töflum 4, 5 og 6.

Tafla 4. Þróun kreatínínhlutfalls hjá R hóp

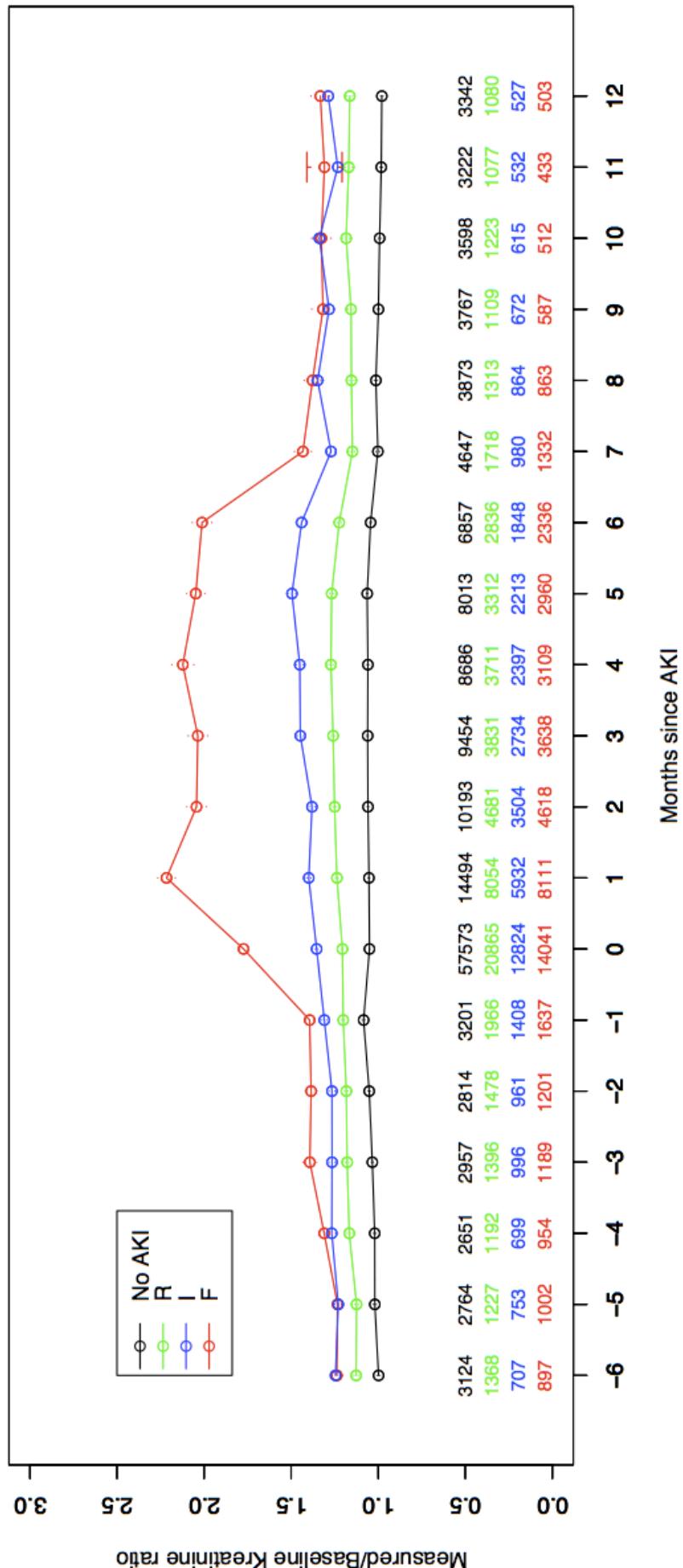
Kreatínínhlutfall	3 mánuðir	6 mánuðir	9 mánuðir	12 mánuðir
Minna en 2	99,7%	99,4%	99,6%	98,8%
Minna en 1,5	83,2%	77,2%	90,4%	89,6%
1 eða minna	22,9%	21,6%	29,9%	27,8%

Tafla 5. Þróun kreatínínhlutfalls hjá I hóp

Kreatínínhlutfall	3 mánuðir	6 mánuðir	9 mánuðir	12 mánuðir
Minna en 2	88,3%	83,5%	96,1%	96,7%
Minna en 1,5	69,6%	61,2%	75,8%	76,8%
1 eða minna	18,5%	16,6%	19,5%	20,8%

Tafla 6. Þróun kreatínínhlutfalls hjá F hóp

Kreatínínhlutfall	3 mánuðir	6 mánuðir	9 mánuðir	12 mánuðir
Minna en 3	85,0%	82,8%	95,7%	97,8%
Minna en 2	72,4%	66,8%	86,9%	90,6%
Minna en 1,5	56,9%	47,0%	68,8%	74,2%
1 eða minna	16,4%	14,1%	29,4%	29,1%



Mynd 7. Tímasería sem sýnir meðalkreatíníhlutfall sjúklinga á tímaðs. Nær frá sex mánuðum fyrir BNS þar til ári eftir skaðann. Fyrir neðan sést fjöldi mælinga á hverjum tímapunkti í hverjum flokki fyrir sig. Fjöldi sjúklinga er 54.814.

Sjúklingar með BNS á failure stigi 2008-2011

Nánari upplýsingum var safnað um þann hóp sjúklinga sem fékk BNS á failure stigi á árunum 2008-2011. Alls voru 759 einstaklingar sem fengu failure á þessu 4 ára tímabili eða að meðaltali um 190 á ári. Þar af voru 66 (8,7%) einstaklingar sem ekki áttu sjúkragögn á LSH frá þeim tíma og því útilokaðir frá þessum hluta rannsóknarinnar. Eftir voru 693 (91,3%) sjúklingar sem skoðaðir voru nánar. Af þeim voru 613 (88,5%) sjúklingar sem lögðust inn á spítala, en 80 (11,5%) sem meðhöndlaðir voru á göngudeild. Lengd eftirfylgdar var að meðaltali 420,8 dagar (1,15 ár).

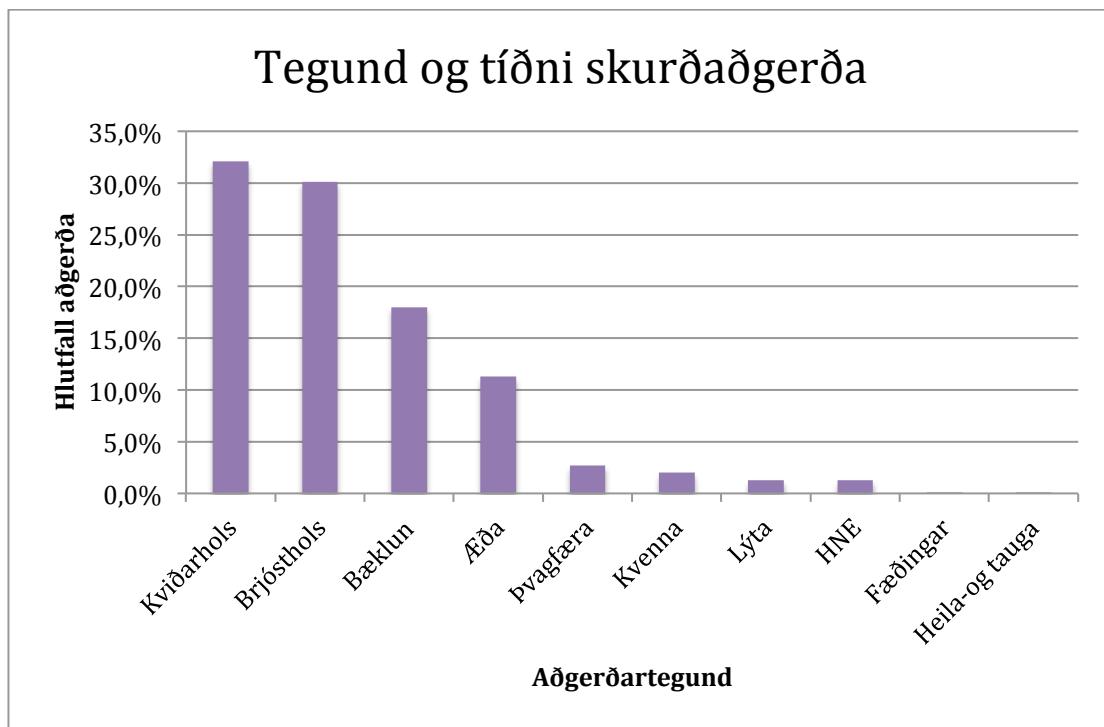
Áhættuþættir BNS

Áhættuþættir BNS eru fjölmargir, sundurliðun á tíðni þeirra sem skráðir voru má sjá í töflu 7 hér að neðan. Margir sjúklingar voru með fleiri en einn áhættuþátt.

Tafla 7. Áhættuþættir fyrir BNS meðal sjúklinga sem fengu BNS á failure stigi (n=693)		
Áhættuþáttur	Tíðni	(%)
Skurðaðgerð	150	(21,6)
Lost	162	(23,4)
Sýklasótt	99	(14,3)
Blóðþr. fall tengt hjarta-og æðakerfi	222	(32,0)
Blæðing	72	(10,4)
Öndunarbilun	188	(27,1)
Slys	48	(6,9)
Lyf	525	(75,5)

Skurðaðgerðir

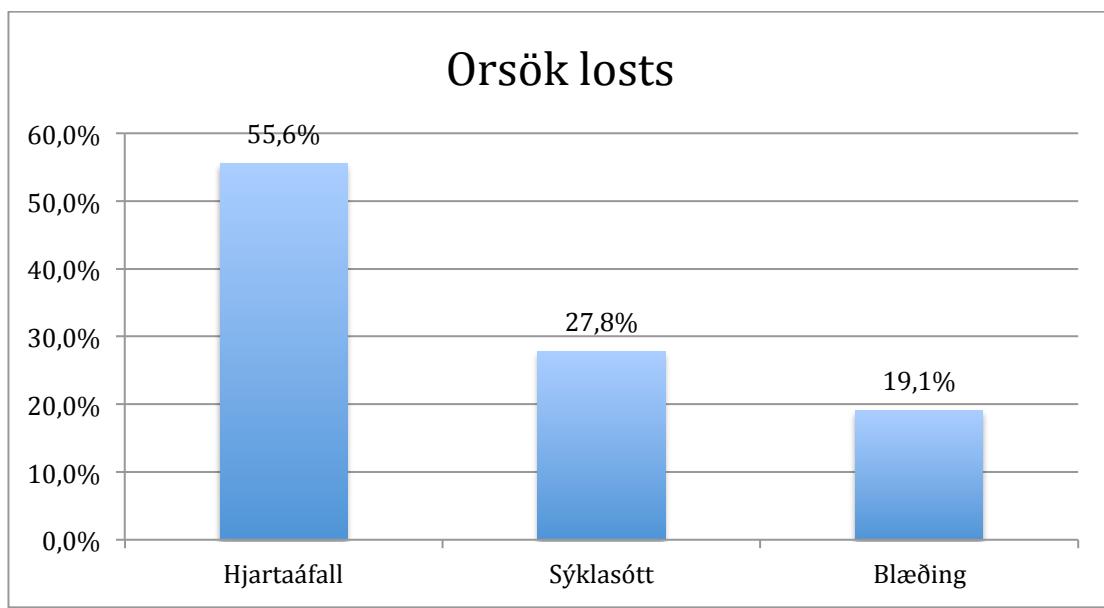
Alls voru 150 (21,6%) sjúklinganna sem annaðhvort voru lagðir inn til skurðaðgerðar eða fóru í aðgerð í sömu legu og nýrnaskaðinn varð. Flestir fóru í kviðar- eða brjóstholsaðgerð en nánar má sjá dreifingu tegunda skurðaðgerða á mynd 8.



Mynd 8. Tegund og tíðni skurðaðgerða sem sjúklingar gengust undir í sömu spítalalegu og þeir fengu BNS á failure stigi (n=150).

Lost

Alls fengu 162 (23,4%) sjúklinganna lost, þ.e. þurftu á stuðningi æðavirkra lyfja að halda í sömu innlögn og þeir fengu nýrnaskaðann. Þar af voru 154 (95,1%) þessara sjúklinga sem lögðust inn á gjörgæslu og 81 (50,0%) lést í legunni. Orsök losts má sjá á mynd 9.



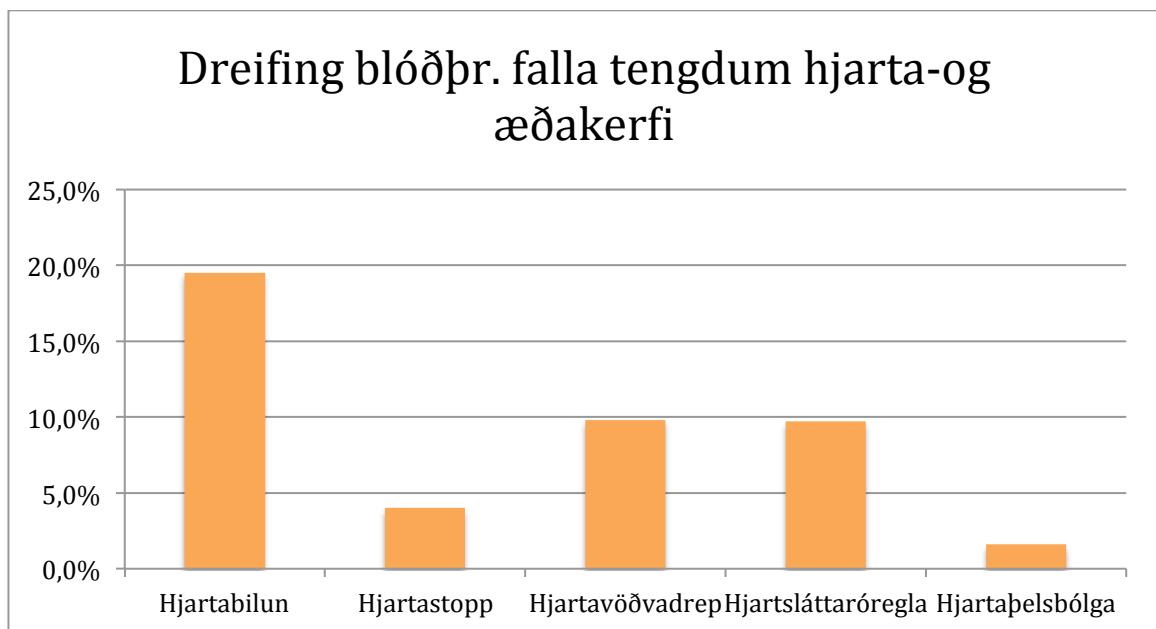
Mynd 9. Orsök losts hjá sjúklingum með BNS á failure stigi (n=162).

Sýklasótt

Alls fengu 99 (14,3%) sjúklingar sýklasótt (e. sepsis) í legunni, þar af voru 45 (45,5%) sem fengu lost tengt henni. Af þeim voru 65 (65,7%) sem lögðust inn á gjörgæslu og léztust 45 (45,5%) þeirra í spítalalegunni.

Blóðþrýstingsfall tengt hjarta- og æðakerfi

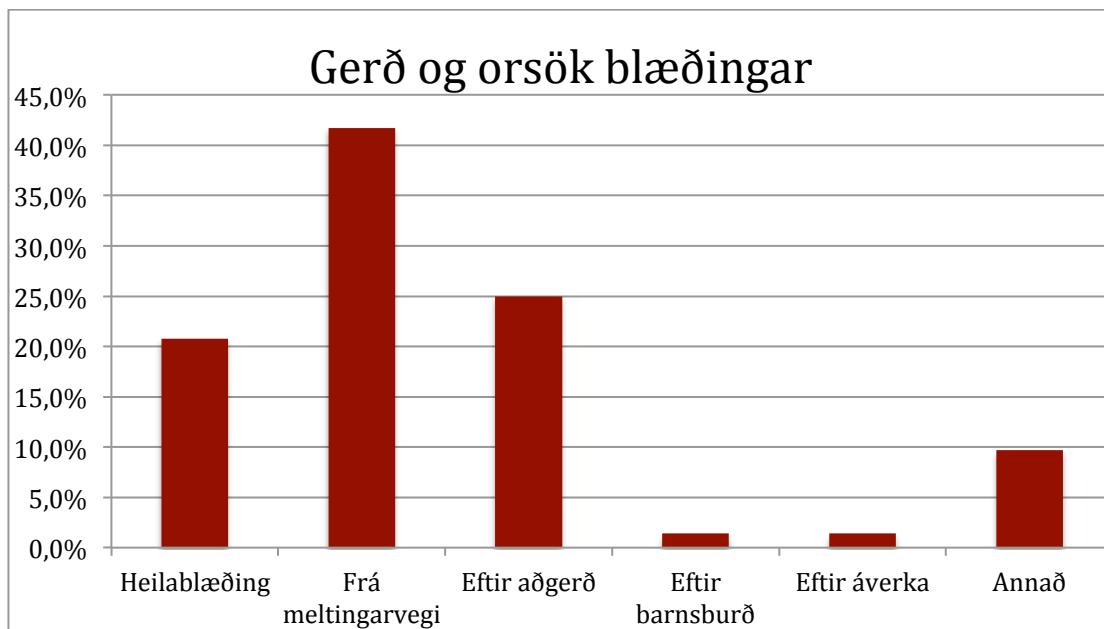
Það fengu 222 (32,0%) sjúklingar blóðþrýstingsfall tengt hjarta-og æðakerfi, þar af voru 90 (13,9%) sem fengu lost tengt því. Það fengu 135 (19,5%) sjúklingar hjartabilun, 28 (4,0%) hjartastopp, 68 (9,8%) hjartavöðvadrep, 67 (9,7%) hjartsláttartruflanir og 11 (1,6%) hjartaþelsbólgu. Tegundir vandamála og dreifingu þeirra má sjá á mynd 10.



Mynd 10. Dreifing blóðþrýstingsfalls tengdu hjarta- og æðakerfi innan failure hóps (n=222).

Blæðing

Alls fengu 72 (10,4%) sjúklingar blæðingu í sömu legu og BNS, þar af fengu 31 (4,5%) blóðþrýstingsfall tengt henni. Tegundir blæðinga og tíðni þeirra má sjá á mynd 11.



Mynd 11. Tegund og tíðni blæðinga hjá sjúklingum með BNS (n=72).

ÖndunARBILUN

Alls lögðust 188 (27,1%) sjúklingar inn vegna öndunARBILUNAR eða öndunARBILUÐUST í sömu legu. Undir öndunARBILUN var skráð óskilgreind öndunARBILUN, lungnabjúgur, lungnablóðrek og brátt andnauðarheilkenni (BAH, e. ARDS). Sjá má tíðni öndunARBILANA í töflu 8.

Tafla 8. ÖndunARBILUN

Alls	Óskilgreind öndunARBILUN	Lungnabjúgur	Lungnablóðrek	BAH (ARDS)
188 (27,1%)	128 (18,5%)	26 (3,8%)	14 (2,0%)	13 (1,9%)

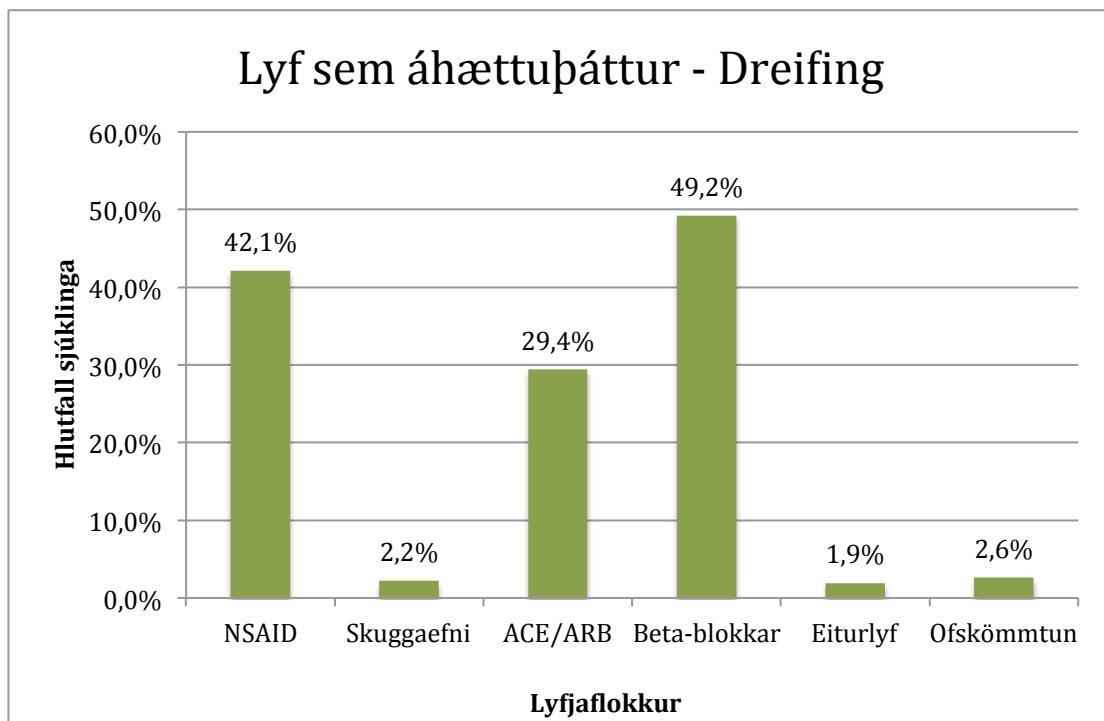
Slys

Alls voru 48 (6,9%) sjúklingar sem lento í slysi rétt fyrir/eða í legu sinni. Það voru 45 (6,5%, 93,8% slysa) sem lögðust inn vegna falls, 2 (0,3%, 4,2% slysa) í kjölfar bílslyss og 1 (0,1%, 2,1% slysa) vegna brunna.

Lyf

Skoðaðir voru ákveðnir flokkar lyfja sem taldir eru áhættuþættir fyrir BNS. Alls voru 523 (75,5%) sjúklinganna á einhverjum lyfjanna sem skoðuð voru: bólgeyðandi gigtarlyfjum (e. NSAID), skuggaefni (e. contrast), lyfjum sem verka

á renín-angiotensín-aldósterón öxulinn (e. ACE-blokkar/ARB), beta-blokkum, eiturlyfum eða ofskömmun lyfs/eiturlyfs. Dreifingu lyfjanna má sjá á mynd 12 að neðan.



Mynd 12. Dreifing lyfja sem talin eru áhættuþættir fyrir BNS

Lega á spítala og gjörgæslu

Lengd spítalalegu var mismikil á milli sjúklinga. Alls voru 613 (88,5%) sjúklinganna sem lögðust inn og 11,5% komu á göngudeildir. Í töflu 9 má sjá hversu stór hluti sjúklinganna lagðist inn á spítala, hvert miðgildi (spönn) legunnar var sem og dánartíðni þeirra í spítalalegunni. Þeir sjúklingar sem lögðust inn á gjörgæsludeild lágu lengur á spítala en þeir sem ekki lögðust inn á gjörgæslu ($p < 0,001$).

Tafla 9. Lega sjúklinga með BNS á failure stigi

Lögðust á spítala	Legutími á spítala	Legutími á spítala (gjörgæslusjúklingar)	Dánartíðni á spítala
613 (88,5%)	15 (1-371) dagar	23 (1-371) dagar	244 (39,8%)

Í töflu 10 má sjá hversu margir sjúklinganna lögðust inn á gjörgæslu í spítalalegunni, hvert miðgildi (spönn) gjörgæslulegunnar var og dánartíðni þessara sjúklinga á gjörgæslu og í spítalalegunni.

Tafla 10. Gjörgæslulega sjúklinga með BNS á failure

stigi	Lögðust á gjörgæslu	Lega á gjörgæslu	Dánartíðni á gjörgæslu	Dánartíðni í spítalalegu
	220 (31,7%)	6 (1-108) dagar	69 (31,4%)	98 (44,5%)

Nýrnabilunarmeðferð

Skráð var niður ef blóðskilun var beitt í innlögninni, hvort hún var samfelld eða slitrótt og hversu lengi hvor meðferð varaði. Niðurstöðurnar má sjá í töflu 11.

Tafla 11. Blóðskilun í legu

Blóðskilun í legu	Samfelld	Samfelld – dagar	Slitrótt	Slitrótt – dagar
76 (11,0%)	49 (7,0%)	5 (1-72) dagar	48 (6,9%)	6 (1-24) dagar

Af þeim 76 sem að fengu blóðskilun í legu, voru 5 (6,6%, 0,7% sjúklinga) sem þurftu blóðskilun lengur en 90 daga og fengu þar með end-stage BNS samkvæmt RIFLE skilmerkjum. Af þeim var 41 (53,9%) láttinn við lok rannsóknar og 33 (43,4%) léttust í spítalalegunni. Eins árs lifun þessara sjúklinga var 51,3% og því svipuð og annarra sjúklinga með BNS á failure stigi.

Ástand nýrna

Ástand nýrna eftir nýrnaskaðann var skráð, þ.e. hvort þeir fengu lokastigs nýrnabilun á eftirfylgnitímanum og hvort þeir hafi þurft á blóðskilun, kviðskilun eða nýraígræðslu að halda. Niðurstöðurnar má sjá í töflu 12 að neðan.

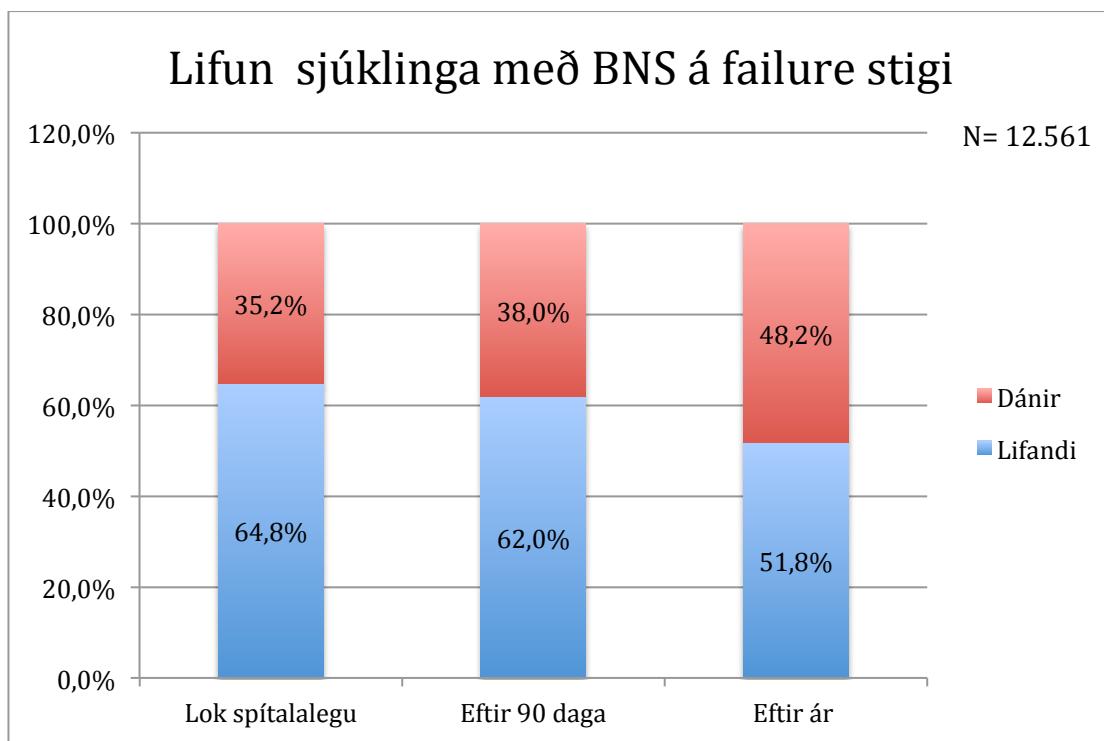
Tafla 12. Ástand nýrna eftir BNS

Blóðskilun að staðaldri	Skilun í 90+ daga (End-stage)	Blóðskilun	Kviðskilun	Nýrnaígræðsla
63 (9,1%)	50 (7,2%)	57 (8,2%)	10 (1,4%)	5 (0,7%)

Alls voru 69 einstaklingar sem höfðu grunngildi hærra en 355 µmól/L og voru flokkaðir í failure hóp vegna þess að þeir mældust með kreatínígildi sem var hærra en grunngildi þeirra + 44 µmól/L. Af þessum einstaklingum enduðu 33 (47,8%) í langvinni nýrnabilunarmeðferð. Ef að þessir 69 einstaklingar voru útilokaðir þá þurftu 67 (10,7%) sjúklingar blóðskilunarmeðferð í legu og 19 (3,0%) sem þurftu langvinna nýrnabilunarmeðferð eftir útskrift.

Horfur sjúklinga

Á mynd 13 má sjá dánartíðni sjúklinganna sem fengu failure á tímabilinu þ.e. hversu margir léttust í sömu spítalalegu, 90 dögum eftir skaðann og að ári liðnu frá BNS. Til að reikna út hver eins árs lifunin var voru teknir út þeir sjúklingar sem fengu BNS frá byrjun mars 2011 til ársloka 2011. Alls voru 379 (48,2%) sjúklinganna sem fengu BNS á failure stigi látnir innan árs frá hæsta kreatínígildi sínu. Þar af leiðandi var eins árs lifun sjúklinganna 51,8%.



Mynd 13. Lifun sjúklinga sem fengu BNS á failure stigi á árunum 2008-2011.

Efnisskil og umræða

Tæplega fjórðungur þeirra sjúklinga sem áttu grunngildi fengu BNS á tímabilinu. Algengast var að sjúklingar fengu BNS á risk stigi, en síðan voru BNS á injury og failure stigi svipað algengir. Töluverð aukning varð á fjölda tilfella á rannsóknartímabilinu, en spurning er hvort sé um raunfjölgun að ræða eða einungis að þýðið sem mælingarnar koma frá hafi stækkað. Meðalaldur þeirra sem fengu BNS var töluvert hærri heldur en hjá þeim sem ekki fengu BNS og þeir sem eldri eru fá alvarlegri skaða heldur en þeir yngri. Tíðni fyrri sjúkdóma hjá sjúklingunum jókst samhliða vaxandi alvarleika nýrnaskaða þeirra ($p < 0,001$). Kreatínín virtist lagast að mestu leyti hjá eftirlifandi einstaklingum innan níu mánaða hjá öllum stigum af BNS. Hinsvegar er hópurinn sem fær BNS á failure stigi með töluvert skertari nýrnastarfsemi í mun lengri tíma heldur en hinir hóparnir. Þeir sjúklingar sem fengu BNS á failure stigi voru með háa tíðni áhættuþátta, þar ber helst að nefna skurðaðgerðir, blóðþrýstingsfall tengt hjarta- og æðakerfi og lyf. Spítalalega sjúklinganna var löng, tæplega þriðjungur lagðist inn á gjörgæslu og eins árs lifun þeirra ekki nema 51,8%.

Tíðni og dreifing

Stór hluti þeirra sjúklinga sem áttu grunngildi fengu BNS eða 22,9%. Það er að meðaltali 639 BNS á ári. Wang *et al* könnuðu tíðni BNS hjá innlögðum á spítala á einu ári og fékk 22,7% þeirra BNS sem er mjög sambærileg tíðni (29). Ekki er þó hægt að yfirfæra þessar tölur yfir á alla sjúklinga LSH því þeir sem fá BNS eru líklegri til að eiga mælt grunngildi heldur en aðrir. Einnig voru ekki allir sjúklingarnir lagðir inn á LSH heldur var hluti þeirra einungis meðhöndlaður á göngudeild. Því getur þetta hlutfall verið skekkt. Stærsti hluti hópsins eða rúmlega helmingur fékk BNS á risk stigi sem er vægasti skaðinn. Síðan fékk sitthvor fjórðungurinn injury og failure. Þessi dreifing er ekki sú sama og sést hefur á gjörgæsludeildum þar sem hún virðist svipuð á milli hópa (7). Af þessu má áætla að þeir sem fá BNS á risk stigi leggist síður inn á gjörgæslu.

Tíðni BNS tilfella á ári jókst töluvert á rannsóknartímabilinu. Orsök þessarar aukningar er óþekkt. Hinsvegar þegar fjölda tilfella var deilt niður á hverjar 1000 kreatínínmælingar sem gerðar voru á ári annars vregar og á hverja

1000 sjúklinga með grunngildi á ári hinsvegar, þá virtist þessi aukning hverfa. Því er spurning hvort að tilfellum sé í raun að fjölgum eða hvort einfaldlega sé verið að framkvæma fleiri mælingar á fleiri einstaklingum. Aðrar ástæður fyrir þessari aukningu geta t.d. verið aukinn fólksfjöldi og hækkaður meðalaldur. Einnig stækkaði það landssvæði sem rannsóknarstofur LSH þjónustuðu á tímabilinu.

Marktækur munur reyndist vera milli kynja í RIFLE flokkum. Konur voru fleiri í risk og injury hópum og karlar talsvert fleiri í failure hópi. Vitað er að karlmenn leggjast frekar inn á gjörgæslu heldur en konur, virðist því vera að karlmenn séu meirihluti alvarlega veikra sjúklinga (36). Meðalaldur þeirra sem fengu BNS var 69,2 ár. Hinsvegar var meðalaldur þeirra sem ekki fengu BNS aðeins 57,1 ár. Því er greinilegt að tíðni BNS eykst með hækkandi aldri. Þegar skoðuð er dreifing sjúklinga með BNS eftir aldursflokkum er greinilegt að langflestir sem fá BNS eru eldri en 60 ára. Áhugavert er að skoða dreifingu aldurshópanna í RIFLE flokka. Það virðist sem þeir sem yngri eru fái yfirleitt vægari skaða heldur en þeir sem eldri eru. Eldri sjúklingarnir virðast miklu frekar fá BNS á failure stigi heldur en þeir yngri.

Fyrri heilsa sjúklinga

Útfrá fengnum ICD-9/ICD-10 greiningum var fyrri heilsa sjúklinganna metin. Skoðaðir voru sjúkdómar sem taldir voru hafa tengsl við BNS. Sjúklingarnir sem fengu BNS voru með háa tíðni þeirra sjúkdóma. Tíðni þessara sjúkdóma jókst marktækt með vaxandi alvarleika nýrnaskaðans. Því má segja að líklegt sé að fyrra sjúkdómsástand geti haft áhrif á hvort og hve slæman nýrnaskaða viðkomandi fær. Tíðni þessara sjúkdóma er líklega vanmetin þar sem greiningaskráning er ekki alltaf fullnægjandi og sérstaklega ekki á fyrri hluta rannsóknartímabilsins. Því getur hugsast að tíðni sjúkdómannar sé enn hærri en mælist hér. Vanskráning er líklega misjöfn eftir sjúkdómum, t.d. er líklegt að meira sé um hana á háþrýstingi heldur en á langvinnum nýrnasjúkdómum. Háþrýstingur, sykursýki, langvinn lifrabilun og langvinnir nýrnasjúkdómar voru algengastir í failure hóp en langvinn lungnateppa og blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta í injury hóp. Langvinnir nýrnasjúkdómar eru langalgengastir í failure hópi

eða 17,9% á meðan aðeins 2,9% og 4,0% í risk og injury hópi. Þeir sem eru með langvinnan nýrnastarfsemi eru oft með meiri sveiflur í kreatíníngildum sínum heldur en aðrir og gæti það útskýrt þennan mikla mun (37). Þeir undirliggjandi sjúkdómar sem skoðaðir voru verða tíðari með aldri og því getur verið að tengsl þeirra við BNS útskýrist af því.

Þróun á nýrnastarfsemi sjúklinga með BNS

Ákveðið var að nýta hve margar kreatínínmælingar voru til hjá hverjum sjúklingi til að sjá hvernig nýrnastarfsemi þeirra þróaðist fyrir og eftir BNS. Failure hópurinn virtist skera sig nokkuð úr þ.e. hann var með mun skertari nýrnastarfsemi í mun lengri tíma heldur en hinir hóparnir. Það er líka merkilegt að flestir þeirra sem lifa BNS af virðast endurheimta að mestu leyti sína nýrnastarfsemi aftur eftir skaðann. Hafa ber þó í huga að þetta eru meðaltalstölur aðeins frá þeim sem lifðu BNS af og því líklega vægari tilfellerin.

Reiknað var hversu hátt hlutfall kreatínínmælinga sjúklinganna í hverjum RIFLE flokki var komið undir $2 \times$ grunngildi og $1,5 \times$ grunngildi þeirra þremur, sex, níu og tólf mánuðum eftir BNS. Premur mánuðum eftir skaðann var meirihluti allra flokkanna kominn undir hlutfallið $1,5 \times$ grunngildi. Þ.e. um 83% risk hóps, 70% injury hóps og um 57% failure hóps. Síðan þegar níu mánuðir voru liðnir þá voru um 90% risk hóps, 76% injury hóps og um 69% failure hóps komnir undir $1,5 \times$ grunngildi. Því virðist sem allir RIFLE flokkarnir endurheimti sína nýrnastarfsemi að mestu leyti aftur en þó virðast þeir sem fá alvarlegri skaða vera lengur að endurheimta sína fyrri nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með BNS á failure stigi 2008-2011

Skoðaður var nánar sá hópur sem fékk BNS á failure stigi 2008-2011. Það voru 759 einstaklingar í þeim hópi, þar af voru 66 (8,7%) sem ekki áttu sjúkragögn á LSH. Ástæða þess er líklegast yfirleitt sú að sjúklingur var meðhöndlaður á Heilbrigðisstofnun Suðurlands, Vesturlands, Suðurnesja eða annarsstaðar utan LSH en kreatínínmælingin gerð á rannsóknarstofum LSH í Reykjavík. Eftirfylgd var stutt eða að meðaltali 421 dagur (1,15 ár) sem segir mikið um hversu margir hafa láttist stuttu eftir skaðann.

Áhættuþættir BNS

Áhættuþættir BNS eru fjölmargir. Öll stór líkamleg áföll, mörg lyf og slæmt sjúkdómsástand sjúklings eru áhættuþættir BNS. Aðeins voru skoðaðir ákveðnir þættir sem taldir voru hafa mikil tengsl við BNS. Alls gengust 21,6% sjúklinganna undir skurðaðgerð í legunni. Þar voru kviðarhols-, brjóstholss- og bæklunaraðgerðir algengastar. Þetta eru stórar aðgerðir sem leggja mikið á sjúklinginn og eru að auki tiltölulega algengar. Það er vel þekkt að hluti sjúklinga fái BNS í kjölfar brjótholsaðgerðar (38). Alls fengu 23,4% sjúklinganna lost í legunni eða sem ástæða legu. Nánast allir eða 95% þeirra lögðust inn á gjörgæslu og helmingur þeirra lést í spítalalegunni. Í rúmlega helmingi tilvika var orsókin talin tengjast hjarta-og æðakerfi, í 19% tilfella í kjölfar blæðingar og 28% vegna sýklasóttar. Það fengu alls 14% sjúklinga sýklasótt í legunni, stór hluti þeirra fékk lost og lagðist inn á gjörgæslu. Sýklasótt er ekki aðeins algengur áhættuþáttur heldur talin vera ein algengasta orsök BNS (39). Blóðþrýstingsfall tengt hjarta-og æðakerfi var algengasti áhættuþátturinn að lyfjum undanskyldum. Það fengu 32% sjúklinganna blóðþrýstingsfall tengt hjarta-og æðakerfi í legunni eða sem ástæðu innlagnar. Þar af voru hjartabilun, hjartavöðvadrep og hjartsláttaróregla algengustu orsakirnar. Alls fengu um 10% sjúklinganna blæðingar í legunni og voru blæðingar frá meltingarvegi, eftir aðgerð og heilablæðingar algengastar. Stór hluti sjúklinganna var með öndunarbilun eða um 27%. Þar af var óskilgreind öndunarbilun langalgengust. Tæp 7% sjúklinganna lento í slysi og flestir lögðust inn í kjölfar falls.

Stór hluti (75,5%) sjúklinganna var á einhverjum þeirra lyfja sem talin voru áhættuþættir fyrir BNS. Af þeim voru bólgueyðandi gigtarlyf (e. NSAID), beta-blokkar og lyf sem verka á renín-angiotensín-aldósterón öxulinn (e. ACE/ARB) langalgengust. Þetta eru mikilvægar niðurstöður því þessum áhættuþáttum er auðveldara að stýra en mörgum öðrum. Það er mikilvægt að læknar hafi þetta í huga hjá alvarlega veikum sjúklingum og öðrum sem eru í hættu á að fá BNS. Ekki er alltaf hægt að sleppa því að gefa sjúklingum lyfin en ef mögulegt er að takmarka gjöf þeirra og/eða velja önnur lyf í staðinn gæti það mögulega dregið úr alvarleika BNS og jafnvel komið í veg fyrir hann.

Lega á spítala og gjörgæslu

Spítalalegan var mismikil á milli einstaklinga, rúmlega tíundi þeirra lagðist ekki inn en lega var allt upp í 371 dag. Þar er undirliggjandi sjúkdómsástand, sem m.a. veldur BNS, líklega mikill áhrifavalldur. Um þriðjungur sjúklinga lagðist inn á gjörgæslu og lágu þeir marktækt lengur á spítala heldur en þeir sem ekki þurftu á gjörgæslumeðferð að halda. Mjög hátt hlutfall lagðist því á gjörgæslu og undirstrikar það hversu alvarlegt ástand sjúklinga með BNS er. Hafa ber þó í huga að þetta eru aðeins sjúklingar með BNS á failure stigi og því sjúklingarnir með alvarlegasta skaðann. Erfitt er að bera þessi gögn saman við aðrar rannsóknir því þær ná flestar til allra stiga BNS en ekki aðeins failure stigsins.

Nýrnabilunarmeðferð

Tiltölulega fáir þurftu á blóðskilunarmeðferð að halda í legu, eða 11% sjúklinga. Þeir byrjuðu þá yfirleitt í samfelldri skilun og skiptu síðan yfir í slitrótta. Þeir sem þurftu á skilun að halda voru lengi í henni með miðgildið fimm daga í samfelldri og sex daga í slitróttri. Þetta eru sambærilegar niðurstöður og fengist hafa í erlendum rannsóknum m.a. í Belgíu 2008 (3). Af þeim 76 sjúklingum sem þurftu á blóðskilunarmeðferð að halda í spítalalegunni voru þó aðeins fimm, sem þurftu á langvinnri nýrnabilunarmeðferð að halda lengur en 90 daga og fengu því end-stage BNS skv. RIFLE skilmerkjunum. Þetta er verður að teljast lágt hlutfall af þeim sem fengu BNS á failure stigi á tímabilinu. Þetta eru samskonar niðurstöður og sést hafa í öðrum rannsóknum, t.d. aðeins níu (4,5%) sjúklingar fengu end-stage BNS af 206 í svissneskri rannsókn frá 2009 þar sem átta þeirra voru með langvinna nýrnabilun fyrir (40). Þó fáir hafi endað í langvinnri skilunarmeðferð strax í framhaldi af BNS voru þó fleiri sjúklingar sem á eftirfylgnitímanum þurftu að hefja skilunarmeðferð. Líkleg skýring á því er að þeir sjúklingar hafi verið með töluvert skerta nýrnastarfsemi fyrir BNS. Þess má geta að 33, eða um 48% af þessum 69 einstaklingum voru með grunngildi hærra en 355 µmól/L, og fengu því RIFLE flokkun sína vegna hækkunar á kreatínígildi um meira en 44 µmól/L á þessu sex mánaða tímabili. Því má spyrja sig hvort þessi undirklausa í flokkun BNS á failure stigi sé gölluð og mögulega sé miðað við of litla kreatínínhækkun hjá þessum sjúklingum. Þeir sem hafa grunngildið 320 µmól/L þurfa að fá

kreatíníngildi uppá 3 x grunngildi (960 $\mu\text{mól/L}$) til að flokkast með failure en þeir sem eru með 355 $\mu\text{mól/L}$ í grunngildi þurfa að fá kreatíníngildi uppá 400 $\mu\text{mól/L}$ (1,27 x grunngildi) til að fá sömu flokkun á BNS.

Horfur sjúklinga með BNS á failure stigi

Horfur sjúklinga sem fá BNS á failure stigi teljast seint góðar. Dánartíðni strax í legu var 35,2%, eftir 90 daga frá skaða voru 38% sjúklinganna látnir og ári eftir skaðann var dánarhlutfallið komið í 48,2%. Því var eins árs lifun þessara sjúklinga aðeins 51,8%. Eru þetta mjög sambærilegar niðurstöður og hafa sést í öðrum rannsóknum (3, 28). Það létust riflega 31% þeirra sjúklinga sem lögðust inn á gjörgæslu í gjörgæslulegunni og voru þeir með töluvert hærri dánartíðni á spítalanum en aðrir eða 44,5%. Helsta ástæða fyrir svo hárrri dánartíðni er líklegast sú að skaðinn kemur yfirleitt ofan í sjúkdómsástand sem er mjög alvarlegt fyrir og flækir það ennfrekar.

Kostir og gallar rannsóknarinnar og framtíðarsýn

Rannsóknin var afturvirk og fylgja því ákveðnar takmarkanir svo sem vanskráning upplýsinga auk þess sem erfiðara var að staðla upplýsingaöflunina. Hinsvegar var þetta ekki stórt vandamál í þessari rannsókn þar sem fengnar voru upplýsingar um allar kreatínínmælingar frá rannsóknarstofum LSH sem voru á mjög stöðluðu formi. Mesta vanskráningin var líklega á ICD-9/ICD-10 greiningum í rafrænum kerfum LSH sem notaðar voru til að meta fyrri sjúkdómatíðni sjúklinga. Galli var að aðeins rétt um fjórðungur þeirra sjúklinga sem áttu kreatínínmælingu á LSH áttu mælt grunngildi. Þetta hefur sjálf sagt orðið til þess að rannsóknin missti af einhverjum fjölda sjúklinga sem fengu BNS en stór hluti þessara sjúklinga átti líklega aðeins eina kreatínínmælingu eða fékk ekki BNS. Mjög líklegt er að þessi rannsókn hafi náð yfir flest tilfelli BNS og langflest af alvarlegum tilfellum hans. Þeir sem fá BNS eru yfirleitt veikir sjúklingar sem fara oft í kreatínínmælingu. Aðferðarfræðin sem beitt var í rannsókninni hafði þann galla að forritið tók aðeins hæsta kreatíníngildi hvers einstaklings og taldi það sem eitt tilfelli af BNS. Þetta kom í veg fyrir að sami einstaklingur gæti fengið BNS oftar en einu sinni á tímabilinu sem var líklega eitthvað um. Því missti rannsóknin líklega af einhverjum tilfellum þannig sem forvitnilegt væri að kanna í framhaldinu.

Kostir rannsóknarinnar eru þeir að um gríðarlega stórt úrtak var að ræða yfir tiltölulega langt tímabil. Vegna þess hvað rannsóknarstofur LSH sjá um stórt svæði nær rannsóknin yfir allt höfuðborgarsvæðið og stóran hluta landsbyggðarinnar. Með því að skrifa forrit sem var villuprófað og síðan notað til að vinna gögnin var komið í veg fyrir mannleg mistök við upplýsingasöfnunina. Það er kostur að þessi rannsókn nær ekki einungis yfir þá sem leggjast á gjörgæslu, eins og flestar rannsóknir, heldur alla sem leggjast á spítala sem og þá sem eru einungis meðhöndlaðir á göngudeildum. Þessi rannsókn gefur því góða yfirsýn yfir öll stig BNS en ekki einungis alvarlegustu tilfellin.

Stefnt er að því að halda rannsóknarvinnunni áfram. Athyglisvert væri að fá samskonar gögn frá Fjórðungssjúkrahúsini á Akureyri og fleiri heilbrigðisstofnunum og reyna þannig að fá heildarsýn yfir BNS á öllu landinu.

Einnig væri fróðlegt að kafa dýpra ofan í þau gögn sem rannsóknin hefur, kanna hvort sömu sjúklingarnir fengu endurtekið BNS, hvort sjúklingarnir hafi fengið aðflæðis- (e. prerenal), innan nýrna- (e. intrinsic) eða fráflæðis- (e. postrenal) BNS o.fl. Einnig eru kennitölur þeirra 2775 sjúklinga sem fengu BNS á failure stigi á tímabilinu hjá DeCODE þar sem leitað verður að sameiginlegum erfðamerkjum innan þess hóps og verður forvitnilegt að sjá hvað kemur út úr því.

Samantekt og ályktanir

BNS er algengur á Íslandi. Stigvaxandi fjölgun varð á tilfellum BNS á rannsóknartímabilinu. Þessi fjölgun getur átt sér ýmsar skýringar m.a. fólksfjölgun, aukinn fjöldi mælinga og/eða hækjun á meðalaldri íslendinga. Marktækur munur var á kynjadreifingu á milli RIFLE flokka, þ.e. konur voru fleiri í risk og injury hópum en karlar fleiri í failure hóp. Þeir sjúklingar sem fengu BNS voru að meðaltali mun eldri en þeir sem ekki fengu BNS. Einnig skiptust RIFLE flokkarnir misjafnt á milli aldurshópa. Af því má álykta að þeir sjúklingar sem eldri eru fái frekar alvarlegri nýrnaskaða heldur en þeir yngri. Hækkandi tíðni fyrri sjúkdóma (háþrýstingur, sykursýki, blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta, langvinn lungnateppa, langvinn lifrabilun og langvinnur nýrnasjúkdómur) hefur marktæk tengsl við vaxandi alvarleika nýrnaskaðans. Sjúklingarnir sem lifðu af BNS virtust vera búnir að endurheimta nýrnastarfsemi sína aftur að mestu leyti níu mánuðum eftir skaðann. Sjúklingar sem fá BNS á failure stigi voru með tölувert skertari nýrnastarfsemi í mun lengri tíma heldur en aðrir sjúklingar. Þeir sjúklingar sem fengu BNS á failure stigi 2008-2011 voru með háa tíðni af áhættuþáttunum sem kannaðir voru. Af þeim voru þeir algengustu skurðaðgerð, blóðþrýstingsfall tengt hjarta-og æðakerfi og lyf. Langflestir þessara sjúklinga lögðust inn á spítala og stór hluti lagðist inn á gjörgæslu. Um 11% þurftu blóðskilunarmeðferð í legu og af þeim þurfti innan við eitt prósent blóðskilun í meira en 90 daga. Rúm 9% sjúklinganna enduðu þó í langvinnri nýrnabilunarmeðferð eftir útskrift. Eins árs lifun sjúklinganna var ekki nema tæp 52%.

Af þessu má álykta að BNS sé alvarlegur sjúkdómur sem leggst frekar á eldra og veikara fólk með háa tíðni áhættuþátta. Stór hluti sjúklinga leggst inn á gjörgæslu og er dánartíðnin há. Hinsvegar virðast flestir sem eftir lifa endurheimta nýrnastarfsemi sína að mestu leyti innan árs frá skaða og þurfa fáir á langvinnri nýrnabilunarmeðferð að halda eftir útskrift.

Þakkarorð

Sérstakar þakkir fá:

Ísleifur Ólafsson fyrir aðstoð við öflun kreatíníngilda.

Ingibjörg Richter kerfisfræðingur fyrir aðstoð við öflun ICD-9 og ICD-10 greininga.

Leiðbeinendur mínir Gísli H. Sigurðsson, Martin Ingi Sigurðsson og Ólafur Skúli Indriðason fyrir ómælda aðstoð og sérstaklega Martin Ingi fyrir skrif á gagnaúrvinnsluforritunum.

Viðauki I – RIFLE flokkunarforrit

```
//Martin Ingi Sigurdsson 2012 Mar 8

// Program to 1)Read in data

// 2) For each ID - find highest creatinine value. Find lowest creatininevalue within 6 mo

// perform riflecriteria


import java.io.*;

public class KreaSorting {

    public static void main (String args[]) throws IOException{

        String templine="";
        int stop=0,caserunner=0;
        String [] chunks = null;

        //create the output matrixes;

        int no=300000;
        String IDnum[]=new String[no];
        String name[]=new String[no];
        String sex[]=new String[no];
        String date[]=new String[no];
        String time[]=new String[no];
        double age[]=new double[no];

        int krea[]=new int[no];
        int kreabaseline[]=new int[no];
        int baselineavailable[]=new int[no];
        String baselinedata[]=new String[no];
        int RIFLEcat[]=new int[no];
```

```

int tempno=2000000;

String tempIDnum[]=new String[tempno];
String tempname[]=new String[tempno];
String tempsex[]=new String[tempno];
String tempdate[]=new String[tempno];
String temptime[]=new String[tempno];
int tempval[]=new int[tempno];
int tempKrea[]=new int[tempno];

int counter=0;

// read in the dbFile file
BufferedReader db = new BufferedReader(new FileReader("Krea_CleanList.txt"));
db.readLine();

while(stop==0)
{
    templine=db.readLine();
    if(templine==null)
    {
        stop=1;
        break;
    }

    //System.out.println("ff" +templine);
    chunks = templine.split("\t");
    if(chunks.length>7)
    {
        //          System.out.println(templine);
    }
    if(chunks.length>6)
    {
        //          System.out.println(chunks.length);

        tempIDnum[counter]=chunks[0];
        tempname[counter]=chunks[1];
    }
}

```

```

tempsex[counter]=chunks[2];
tempdate[counter]=chunks[3];
temptime[counter]=chunks[4];
tempval[counter]=Integer.parseInt(chunks[6]);

// if(tempval[counter].charAt(tempval[counter].length()-1)=='*')
//
//{
//    System.out.println(tempval[counter]);
//    tempval[counter]=tempval[counter].substring(0,tempval[counter].length()-1);
//}
//System.out.println(tempval[counter]);
tempKrea[counter]=tempval[counter];

int previousid=0;
int oldid=0;
int setto=0;

//System.out.println(tempval);

for(int a=0;a<caserunner;a++)
{
    if(tempIDnum[counter].equals(IDnum[a]))
    {
        previousid=a;
        oldid=1;
    }
}

if(oldid==1)
{
    setto=previousid;
}
else
{
    setto=caserunner;
}

```

```

        caserunner++;
    }

//now create the line

    if (krea[setto]<tempKrea[counter])

    {

        IDnum[setto]=tempIDnum[counter];

        //System.out.println(IDnum[setto]);

        name[setto]=tempname[counter];

        date[setto]=tempdate[counter];

        if(IDnum[setto].length()>9)

        {

            age[setto]=-(IDbirth(IDnum[setto])-datenumber(date[setto]))/365.24;

        }

        sex[setto]=tempsex[counter];

        time[setto]=temptime[counter];

        krea[setto]=tempKrea[counter];

    }

    counter++;

    if(counter%1000==0)

    {

        System.out.println(counter);

    }

}

}

stop=0;

db.close();

System.out.println("Read "+counter+" values for "+caserunner+" patients");

//System.out.println(IDnum[1]);

//read it in again, and find lowest value

int nodays=182;

```

```

for(int i=0; i<caserunner;i++)
{
    for(int k=0;k<counter;k++)
    {
        //      System.out.println(IDnum[i]+" "+tempIDnum[k]);
        if(IDnum[i].equals(tempIDnum[k]))
        {
            if(datenumber(date[i])-datenumber(tempdate[k])<nodays&&datenumber(date[i])-datenumber(tempdate[k])>0)
            {
                if([baselineavailable[i]==1]
                {
                    if(tempKrea[k]<kreabaseline[i])
                    {
                        kreabaseline[i]=tempKrea[k];
                        baselinedata[i]=tempdate[k];
                    }
                }
                else
                {
                    baselineavailable[i]=1;
                    kreabaseline[i]=tempKrea[k];
                    baselinedata[i]=tempdate[k];
                }
            }
        }
    }
}

//print out file, perform RIFLE estimation

File file = new File("outKrea6mNewer.txt");
file.createNewFile();
FileWriter txt = new FileWriter(file);
PrintWriter out = new PrintWriter(txt);

```

```

        out.println(" ID \t Name \t Sex \t Age \t BaselineAvailabe \t DateOfBaseLine \t BaseLineKrea
\t DateOfMax \t MaxKrea \t RifleCat ");

        for (int b=0;b<caserunner;b++)
        {
            if(baselineavailable[b]==1)
            {
                RIFLEcat[b]=rifle(kreabaseline[b],krea[b]);
            }
            else
            {
                RIFLEcat[b]=0;
                baselinedata[b]="NA";
            }
        }

        out.println(IDnum[b]+"\t"+name[b]+"\t"+sex[b]+"\t"+age[b]+"\t"+baselineavailable[b]+"\t"+baselinedata[b]
+" \t"+kreabaseline[b]+"\t"+date[b]+"\t"+krea[b]+"\t"+RIFLEcat[b]);
    }

    out.close();
}

public static int rifle (int baseline, int value)
{
    int cat=0;

    double ratio=(double)value/(double)baseline;

    if(ratio>3)
    {
        cat=4;
    }
    else if (ratio>2)
    {

```

```

        cat=3;
    }

    else if (ratio>1.5)
    {
        cat=2;
    }

    else
    {
        cat=1;
    }

    if(value>355 && (value-baseline)>44)
    {
        cat=4;
    }
}

return cat;
}

public static double datenumber(String date)
{
    double result=0;

    result=(Integer.parseInt(date.substring(0,2))-1)+30.42*(Integer.parseInt(date.substring(3,5))-1)+365.25*(Integer.parseInt(date.substring(6,10))-1900);

    return result;
}

public static double timenumber(String time)
{
    double result=0;

    result=Integer.parseInt(time.substring(0,2))*60+Integer.parseInt(time.substring(3,5));

    return result;
}

```

```

public static double IDbirth(String ID)

{
    double result;
    int year=0;

    if(ID.length()>9)
    {
        if(ID.substring(9,10).equals("9"))
        {
            year=1900+Integer.parseInt(ID.substring(4,6));
        }
        else
        {
            year=2000+Integer.parseInt(ID.substring(4,6));
        }
        result=Integer.parseInt(ID.substring(0,2))+30.42*(Integer.parseInt(ID.substring(2,4))-1)+365.25*(year-1900);
    }
    else
    {
        if(ID.substring(8,9).equals("9"))
        {
            year=1900+Integer.parseInt(ID.substring(3,5));
        }
        else
        {
            year=2000+Integer.parseInt(ID.substring(3,5));
        }
        result=Integer.parseInt(ID.substring(0,1))+30.42*(Integer.parseInt(ID.substring(1,3))-1)+365.25*(year-1900);
    }
    return result;
}

```

```

public static double getMinValue(double[] numbers){
    double minValue = numbers[0];
    for(int i=1;i<numbers.length;i++){
        if(numbers[i] < minValue){
            minValue = numbers[i];
        }
    }
    return minValue;
}

public static double minV(double a, double b)
{
    if(a<b)
        {return a;}
    else
        {return b;}
}

public static double maxV(double a, double b)
{
    if(a>b)
        {return a;}
    else
        {return b;}
}

public static double sendDouble(String kk)
{
    double result=365000;
    if(!kk.equals("null")){
        {
            result=Double.parseDouble(kk);
        }
    }
    return result;
}

```

Heimildaskrá

1. Tumlin JA. Impaired blood flow in acute kidney injury: pathophysiology and potential efficacy of intrarenal vasodilator therapy. *Current opinion in critical care*. 2009;15(6):514-9. Epub 2009/10/16.
2. Lahoti A, Nates JL, Wakefield CD, Price KJ, Salahudeen AK. Costs and outcomes of acute kidney injury in critically ill patients with cancer. *The journal of supportive oncology*. 2011;9(4):149-55. Epub 2011/08/04.
3. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Critical care medicine*. 2008;36(4 Suppl):S146-51. Epub 2008/04/11.
4. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(7):813-8. Epub 2005/08/18.
5. Bell M. *Acute Kidney Injury, outcome studies*. Stockholm: Max Bell; 2008.
6. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *The American journal of medicine*. 1998;104(4):343-8. Epub 1998/05/12.
7. Íris Ösp Vésteinsdóttir. Bráður nýrnaskaði á gjörgæsludeildum Landspítala. Ísland: Háskóli Íslands; 2009.
8. Sólveig Helgadóttir. Bráður nýrnaskaði eftir kransæðahjáveituaðgerðir á Íslandi Fylgirit Læknablaðsins2010.
9. Hall JE, & Guyton, A. C. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 11th Edition ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders/Elsevier; 2006. 1116 p.
10. Burton D Rose M, Theodore W Post, MD. Chapter 1A: Introduction to renal function. *UptoDate.com*; 2000 [cited 2012 7th May]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/chapter-1a-introduction-to-renal-function?source=search_result&search=kidney+function&selectedTitle=3~150.
11. Waikar S.S. BJV. Chapter 279. Acute Kidney Injury. In: Longo DL FA, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
12. Dorland. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 31st ed. Anderson DM, editor. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007. 2173 p.
13. Pradeep Arora M. Chronic Kidney Disease. *Medscape*; 2012 [cited 2012 7. maí]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/238798-overview-aw2aab6b2b3>.
14. Cunha JP. Acute Kidney Failure. *eMedicinehealth: eMedicine*; 2012 [cited 2012 30. maí 2012]; Available from: http://www.emedicinehealth.com/acute_kidney_failure/page3_em.htm - Acute Kidney Failure Symptoms.
15. Gotfried J, Wiesen J, Raina R, Nally JV, Jr. Finding the cause of acute kidney injury: which index of fractional excretion is better? *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2012;79(2):121-6. Epub 2012/02/04.
16. Kasper DL BE, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2011.

17. Vinay Kumar AKA, Nelson Fausto, Richard N. Mitchell,. Robbins Basic Pathology. 8th ed. Schmitt W, editor. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007.
18. Biruh T. Workeneh M. Acute Renal Failure. Medscape Reference; 2012 [cited 2012 8. maí]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/243492-overview - aw2aab6b2b2>.
19. John W. Baynes MHD. Medical Biochemistry. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2009. 712 p.
20. Garabed Eknayan NWL. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. American Journal of Kidney Diseases. 2002;39(2).
21. Candela-Toha AM, Recio-Vazquez M, Delgado-Montero A, del Rey JM, Muriel A, Liano F, et al. The calculation of baseline serum creatinine overestimates the diagnosis of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2012;32(1):53-8. Epub 2012/01/14.
22. Chawla LS, Kellum JA. ACUTE KIDNEY INJURY IN 2011 Biomarkers are transforming our understanding of AKI. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(2):68-70.
23. 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. *Critical care (London, England)*. 2004;8(4):R204-12. Epub 2004/08/18.
24. Nissenson AR. Acute renal failure: definition and pathogenesis. *Kidney international Supplement*. 1998;66:S7-10. Epub 1998/05/09.
25. 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. *Critical care (London, England)*. 2007;11(2):R31. Epub 2007/03/03.
26. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(5):1569-74. Epub 2008/02/19.
27. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(11):3365-70. Epub 2005/09/24.
28. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care (London, England)*. 2006;10(3):R73. Epub 2006/05/16.
29. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *American journal of nephrology*. 2012;35(4):349-55. Epub 2012/04/05.
30. Fishman AI, Alexander B, Eshghi M, Choudhury M, Konno S. Nephrotoxin-induced renal cell injury involving biochemical alterations and its prevention with antioxidant. *Journal of clinical medicine research*. 2012;4(2):95-101. Epub 2012/04/17.

31. Bucovic EM, Ponce D, Balbi AL. Risk factors for mortality in acute kidney injury. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992). 2011;57(2):158-63. Epub 2011/05/04.
32. Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA, Gosch K, Spertus JA, Venkitachalam L, et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Archives of internal medicine*. 2012;172(3):246-53. Epub 2012/02/15.
33. Choi HK, Song YG, Han SH, Ku NS, Jeong SJ, Baek JH, et al. Clinical features and outcomes of acute kidney injury among patients with acute hepatitis A. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011;52(3):192-7. Epub 2011/08/10.
34. Lewington AD, Kanagasundaram, Suren Dr. Clinical practice guidelines for acute kidney injury. The Renal Association; 2011 [updated 3/8/2011; cited 2012 11. mař]; Available from: <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/AcuteKidneyInjury.aspx>.
35. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, Boer W, De Waele E, et al. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Annals of intensive care*. 2011;1(1):32. Epub 2011/09/13.
36. Haidri FR, Rizvi N, Motiani B. Role of APACHE score in predicting mortality in chest ICU. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2011;61(6):589-92. Epub 2011/12/30.
37. Naresh CN, Hayen A, Craig JC, Chadban SJ. Day-to-Day Variability in Spot Urine Protein-Creatinine Ratio Measurements. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012. Epub 2012/05/18.
38. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;93(2):584-91. Epub 2012/01/25.
39. Matejovic M, Chvojka J, Radej J, Ledvinova L, Karvunidis T, Krouzecky A, et al. Sepsis and acute kidney injury are bidirectional. *Contributions to nephrology*. 2011;174:78-88. Epub 2011/09/17.
40. Triverio PA, Martin PY, Romand J, Pugin J, Perneger T, Saudan P. Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(7):2186-9. Epub 2009/02/21.