

Revijalni članak

Critical review

**NOVI BIOMARKERI AKUTNOG OŠTEĆENJA BUBREGA KOD KRITIČNO OBOLELIH**

Suzana Bojić<sup>1</sup>, Sanja Simić-Ogrizović<sup>2,3</sup>,  
Marina Stojanović<sup>4</sup>, Ivana Petrov-Bojičić<sup>5</sup>,  
Ivan Palibrk<sup>2,6</sup>, Radmilo Janković<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>Kliničko bolnički centar "Bežanijska kosa", Beograd

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

<sup>3</sup>Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

<sup>4</sup>Centar za anesteziju, Klinički centar Srbije, Beograd

<sup>5</sup>Univerzitetska dečja klinika, Beograd

<sup>6</sup>Odeljenje anestezije, Klinika za digestivnu hirurgiju,  
Klinički centar Srbije, Beograd

<sup>7</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

<sup>8</sup>Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Niš

**NOVEL BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CRITICALLY ILL PATIENTS**

Suzana Bojić<sup>1</sup>, Sanja Simić-Ogrizović<sup>2,3</sup>,  
Marina Stojanović<sup>4</sup>, Ivana Petrov-Bojičić<sup>5</sup>,  
Ivan Palibrk<sup>2,6</sup>, Radmilo Janković<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>Clinical center "Bežanijska kosa", Belgrade

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade

<sup>3</sup>Clinic for nephrology, Clinical center Serbia, Belgrade

<sup>4</sup>Center for anesthesia, Clinical center Serbia, Belgrade

<sup>5</sup>University children's hospital, Belgrade

<sup>6</sup>Department for anesthesia, Clinic for digestive surgery,  
Clinical center Serbia, Belgrade

<sup>7</sup>School of Medicine, University of Niš

<sup>8</sup>Department for anesthesia and resuscitation, Clinical center Niš

**Sažetak.** U populaciji kritično obolelih bolesnika dijagnoza akutnog oštećenja bubrega (AOB) se može postaviti kod 36%-67% bolesnika i, ukoliko se javi, značajno utiče na povećanje morbiditeta i mortaliteta u Jedinicama intenzivnog lečenja. Zato je pravovremeno otkrivanje obolelih sa rizikom za nastanak AOB od velike važnosti. Novi markeri bubrežne funkcije omogućavaju ne samo ranije otkrivanje AOB u odnosu na do sada korišćene markere već omogućavaju i razlikovanje između različitih anatomskih mesta oštećenja kao i mehanizama nastanka AOB. Dosadašnje studije govore u prilog istovremenog korišćenja nekoliko markera radi povećanja senzitivnosti i specifičnosti. Potrebna su dalja istraživanja da bi se korišćenje ovih markera potvrdilo kao tačna klinička metoda za rano otkrivanje pacijenata sa AOB. Neophodno je utvrditi konkretne smernice za tretman obolelih sa povišenim vrednostima novih biomarkera kao i naći jednostavnije i pristupačnije metode za njihovo određivanje.

**Ključne reči:** akutno oštećenje bubrega, biomarkeri, kritično oboleli bolesnici

**Summary.** Acute kidney injury (AKI) can be diagnosed in 36% -67% of critically ill patients and significantly increases morbidity and mortality in intensive care units (ICU). Therefore, timely detection of patients at risk for developing AKI is of great importance. Novel markers of renal function promise earlier detection of AKI compared to previously used criteria. They also discriminate between different anatomical sites and mechanisms of AKI. Previous studies recommend simultaneous use of several biomarkers to increase their sensitivity and specificity. Further research is needed to validate these markers as a method for early detection of AKI. It is necessary to establish specific guidelines for treatment of patients with elevated values of new biomarkers and to find simpler and more accessible methods for their measurement.

**Key words:** acute kidney injury, biomarker, critically ill patients

## Uvod

Akutno oštećenje bubrega (AOB) je relativno nov termin koji se definiše kao naglo opadanje bubrežne funkcije.<sup>1</sup> AOB je dosta širi termin od termina „akutna bubrežna insuficijencija“ i obuhvata čitav spektar stanja od subkliničkih promena bubrežne funkcije do akutne bubrežne insuficijencije koja zahteva lečenje dijalizama.<sup>2</sup> U Jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) dijagnoza AOB se može postaviti kod 36%-67% bolesnika zavisno od definicije AOB koja se koristi.<sup>2</sup> Najčešći uzrok AOB u ovoj populaciji je sepsa (oko 50% svih AOB kod kritično obolelih), zatim velike hiruške procedure, stanja sa niskom minutnim volumenom, hipovolemija i upotreba nefrotoksičnih lekova.<sup>2</sup>

KDIGO smernice iz 2012. god.<sup>1</sup>, slično kao prethodni AKIN<sup>3</sup> i RIFLE<sup>4</sup> kriterijumi, daju preciznu definiciju i klasifikaciju AOB zasnovanu na relativnom porastu vrednosti serumskog kreatinina i/ili satnoj diurezi. Međutim, promena ovih kriterijuma u populaciji kritično obolelih povezana je sa mnogim ograničenjima.

Serumski kreatinin se kao marker bubrežne funkcije koristi više od 60 godina bilo samostalno ili za izračunavanje jačine glomerulske filtracije (JGF). Faktori koji utiču na vrednosti serumskog kreatinina (brzina produkcije i eliminacije, volumen distribucije) jako variraju u uslovima JIL.<sup>5</sup> Produkcija kreatinina značajno se menja u zavisnosti od nutritivnog statusa obolelog i posledično mišićne mase. Neki lekovi npr. trimetoprim smanjuju sekreciju kreatinina i mogu povećati vrednost serumskog kreatinina iako nema objektivnog smanjenja JGF.<sup>6</sup> Preopterećenje tečnošću menja volumen distribucije kreatinina i tako utiče na njegovu koncentraciju.<sup>7</sup> Pored toga, često nije moguće izračunati relativni porast serumskog kreatinina jer vrednosti serumskog kreatinina koje je pacijent imao pre početka bolesti nisu poznate.

Diureza se smatra relativno pouzdanim markerom bubrežne funkcije, pre svega markerom oštećenja tubula. Međutim, zbog složenosti veze sa JGF i funkcijom tubula interpretacija diureze bez istovremene biohemijske analize urina može nas često dovesti do pogrešnih zaključaka.<sup>1</sup> Npr, validnost satne diureze kao pokazatelja AOB pri korišćenju diuretika je diskutabilna. Teška oligurija i anurija najčešće ukazuju na postojeće oštećenje

tubula ali mogu biti i posledica opstrukcije urinarnog trakta npr. zapušenim urinarnim kateterom ili tromboze vaskularne peteljke bubrega.

Imajući u vidu ograničenja u interpretaciji vrednosti serumskog kreatinina i satne diureze kod kritično obolelih, jasna je potreba za novim, senzitivnijim i specifičnijim markerima bubrežne funkcije. Tokom prethodne dve decenije došlo je do identifikacije velikog broja serumskih i urinarnih biomarkera koji bi mogli da omoguće raniju dijagnozu i predvide tok AOB, a među najčešće istraživanim su Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), cistatin C, L-type fatty acid-binding protein (L-FABP) kao i interleukin 18.

## ***Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)***

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) je protein mase 21 kDa koji sintetišu ćelije imunog sistema, hepatociti i bubrežni tubulociti.<sup>8</sup> In vitro studije na kulturama humanih proksimalnih tubulocita su pokazale značajno povećanu ushodnu regulaciju NGAL kao posledicu ishemijskog oštećenja ćelija.<sup>9</sup> NGAL se može odrediti enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) metodom iz uzoraka urina i plazme. Veći broj studija sa kritično obolelim pacijentima potvrdio je da povišeni nivoi NGAL mogu da predvide nastajanje AOB.<sup>10-14</sup> Kod kardiohiruških pacijenta vrednosti NGAL nakon kardiopulmonalnog bajpasa mogu da predvide mortalitet i nastajanje AOB u ranom postoperativnom periodu kako kod odraslih<sup>15,16</sup> tako i kod dece<sup>17</sup>. Šta više, porast vrednosti NGAL prethodio je porastu vrednosti serumskog kreatinina za 1-3 dana. Skorašnja studija je pokazala da NGAL može da predvidi nastajanje kardiorenalnog sindroma kod pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom.<sup>18</sup> NGAL se pokazao i kao prediktor teškog postoperativnog AOB nastalog nakon ortotopske transplantacije jetre.<sup>19</sup> Značajan broj studija potvrđuje značaj NGAL u predviđanju nastanka AOB kod kritično obolele dece.<sup>20</sup> Studije sa većim serijama pacijenata hitno primljenih u bolnicu pokazale su da samo jedno merenje NGAL može da predvidi nastajanje AOB, prijem u JIL, mortalitet kao i potrebu za zamenom bubrežne funkcije.<sup>21,22</sup>

### ***Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)***

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) je transmembranski protein proksimalnih tubulocita mase 104 kDa.<sup>23</sup> Jedinstven je po tome što se ne može naći u normalnim bubrezima dok se značajan porast ekspresije i izlučivanja KIM-1 vidi tek nakon izlaganja bubrega ishemiji ili dejstvu toksina ali i u brojnim drugim patološkim stanjima.<sup>24</sup> Izlučivanje KIM-1 se može određivati ELISA metodom iz uzoraka urina. U studijama Han WK i sar.<sup>25</sup> kao i Liang XL i sar.<sup>26</sup> KIM-1 određivan u urinu bolesnika posle završetka kardiopulmonalnog bajpasa se pokazao kao dobar prediktor nastanka AOB. U jednoj studiji iz 2007.god, vrednosti KIM-1 su značajno korelirale sa vrednostima Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE II) skora a predvidele su i potrebu za dijalizom i mortalitet pacijenata.<sup>27</sup> Pojedinačno merenje urinarnog KIM-1 se pokazao i kao dobar prediktor nastanka AOB u hitno hospitalizovanih kako adultnih bolesnika<sup>28</sup> tako i dece.<sup>29</sup> Više studija je pokazalo da određivanje KIM-1 ima značajno mesto u praćenju funkcije transplattiranih bubrega.<sup>30</sup>

### ***Cystatin C***

Cystatin C je inhibitor proteaza, mase 13 kD koji sintetišu sve ćelije sa jedrom. Izlučuje se putem bubrega glomerularnom filtracijom da bi se skoro potpuno reapsorbovao u proksimalnim tubulima.<sup>31</sup> Zato koncentracija cistatina C u serumu korelira sa JGF i kao biomarker je superiorna u odnosu na serumski kreatinin jer njegova produkcija ne zavisi od mišićne mase, godina i pola. Serumski cistatin C se ipak ne može smatrati pravim markerom AOB jer njegove vrednosti nisu direktni marker oštećenja bubrega već promene u JGF.<sup>7</sup> S druge strane, bilo koji proces koji ošteti proksimalne tubule može da poremeti reapsorpciju cistatina C i tako poveća njegovu koncentraciju u urinu čineći urinarni cistatin C na taj način pravim markerom AOB.<sup>7</sup> Određuje se ELISA metodom iz seruma i urina. U uslovima AOB, vrednosti cistatina C u serumu su povišene i 1-2 dana pre nego što se uoči porast serumskog kreatinina.<sup>32</sup> Koyner JL i sar.<sup>33</sup> su pokazali da su vrednosti cistatina C u prvim satima nakon kardiopulmonalnog bajpasa značajno veće kod pacijenata koji će razviti AOB nego kod onih koji će imati normalnu bubrežnu funkciju u prvim danima nakon

operacije. U studiji Nejat M. i sar.<sup>34</sup> koja je obuhvatala ispitivanje 444 pacijenata u JIL je nađeno da urinarni cistatin C može da predvidi nastajanje AOB i da korelira sa nastajanjem sepse, AOB i smrtnim ishodom. Takođe, vrednosti serumskog cistatina C mogu da predvide funkciju transplantiranog bubrega u ranom postoperativnom periodu.<sup>35</sup>

### ***L-type fatty acid-binding protein***

L-type fatty acid-binding protein (L-FABP) se eksprimira u ćelijama proksimalnih tubula bubrega. Pod dejstvom hipoksije uzrokovane smanjenjem peritubularnog protoka krvi dolazi do povećanog izlučivanja L-FABP urinom.<sup>36</sup> Određuje se iz uzoraka urina ili krvi ELISA metodom. Značaj ovog markera kao prediktora AOB je demonstriran kod više različitih grupa kritično obolelih bolesnika.<sup>19,37-39</sup>

### ***Interleukin-18 (IL-18)***

Interleukin-18 (IL-18) je proinflamatorni citokin mase 18 kDa čiji je značaj pri predikciji nastanka AOB nakon operacija sa kardiopulmonalnim bajpasom uočen u više različitih studija.<sup>40,41</sup> Siew ED i sar.<sup>42</sup> su pokazali da su u kohorti od 451 bolesnika u JIL vrednosti IL-18 mogle da predvide smrtni ishod i potrebu za dijalizom a najviše vrednosti su uočene u grupi pacijenata obolelih od sepse. Određuje se ELISA tehnikom iz uzoraka urina.

Danas je opšte poznato da AOB značajno utiče na povećanje morbiditeta i mortaliteta obolelih u JIL<sup>43</sup> kao i da je mortalitet obolelih od AOB u okviru multiorganske disfunkcije i dalje veoma visok i iznosi oko 50%.<sup>44</sup> Zato je rana identifikacija pacijenata sa rizikom za nastajanje AOB ključna za smanjenje morbiditeta i mortaliteta kritično obolelih. Veliki broj studija pokao je da porast vrednosti navedenih novih biomarkera bubrežne funkcije može da predhodi satima ili čak danima porastu serumskog kreatinina što može da omogući raniju dijagnozu AOB.<sup>17,25,41</sup> Međutim, još uvek nedostaju velika klinička ispitivanja koja bi odredila definitivne referentne vrednosti novih biomarkera i time olakšala njihovu interpretaciju. Za sada nema ni jasnih preporuka o tretmanu pacijenta sa povišenim vrednostima biomarkera. Šira i rutinska primena novih markera ograničena je i njihovim cenom kao i kompleksnošću postupka određivanja. Sa druge

strane, novi markeri bubrežnog oštećenja su ili proteini koji se sintetišu u određenim delovima nefrona ili imaju naročit način izlučivanja putem bubrega što može dati informaciju ne samo o tome da li je AOB prerrenalnog ili renalnog tipa već i koji je deo nefrona, u stvari, oštećen. Sve više autora predlaže istovremeno korišćenje više različitih markera tj. panela biomarkera sa ciljem povećanja njihove senzitivnosti i specifičnosti u otkrivanju AOB.<sup>45</sup>

## Zaključak

Novi markeri bubrežne funkcije omogućavaju ranije otkrivanje AOB u odnosu na do sada korišćene i potencijalno omogućavaju određivanje različitih anatomskih mesta oštećenja i razlikovanje mehanizama nastanka AOB. Danas se u literaturi pominje širok spektar novih markera bubrežne funkcije a dosadašnja istraživanja govore u prilog istovremenog korišćenja nekoliko markera tzv. panela biomarkera radi povećanja senzitivnosti i specifičnosti predviđanja razvijanja AOB. U skorijoj budućnost će biti potrebna nova istraživanja da bi se upotreba pomenutih markera potvrdila kao precizna klinička metoda za rano otkrivanje pacijenata sa AOB. Takođe će biti potrebno utvrditi konkretne smernice za tretman obolelih sa povišenim vrednostima novih biomarkera kao i naći jednostavnije i, pre svega, pristupačnije metode za njihovo određivanje.

## Literatura

1. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012 (2):19-36.
2. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med.* 2010 Jan;38(1):261-75.
3. 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(2):R31.
4. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006 Jul;34(7):1913-7.
5. Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4 Suppl):S152-8.
6. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski JM, White CA. Trimethoprim, creatinine and creatinine-based equations. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(3):c187-93.
7. Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *J Toxicol.* 2011;2011:328120.
8. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Feb;18(2):407-13.
9. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Oct;14(10):2534-43.
10. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int.* 2011 May;79(10):1119-30.
11. de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, le Noble JL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Apr 1;183(7):907-14.
12. Kumpers P, Hafer C, Lukasz A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2010;14(1):R9.
13. Mellor AJ, Woods D. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in ballistic injuries: A comparison between blast injuries and gunshot wounds. *J Crit Care.* 2012 Jan 4.
14. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(1):79-82.
15. Bignami E, Frati E, Ceriotti F, Daverio R, Silveti S, Landoni G, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2012 Jan-Mar;15(1):13-7.
16. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY, Fox AA, Colvard CD, Shernan SK, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2010 Jun 1;110(6):1541-7.
17. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Pi-yaphanee N, Ma Q, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 22;58(22):2301-9.
18. Alvelos M, Lourenco P, Dias C, Amorim M, Rema J, Leite AB, et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2011 Aug 26.
19. Li Y, Zhu M, Xia Q, Wang S, Qian J, Lu R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid binding protein as diagnostic markers of early acute kidney injury after liver transplantation. *Biomarkers.* 2012 Mar 29.
20. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Mo-

- naco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4):1297-303.
21. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008 Jun 3;148(11):810-9.
22. Schinstock CA, Semret MH, Wagner SJ, Borland TM, Bryant SC, Kashani KB, et al. Urinalysis is more specific and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Apr 23.
23. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998 Feb 13;273(7):4135-42.
24. Waanders F, van Timmeren MM, Stegeman CA, Bakker SJ, van Goor H. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol.* 2010 Jan;220(1):7-16.
25. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 May;4(5):873-82.
26. Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, Xuan HJ, et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers.* 2010 Jun;15(4):332-9.
27. 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 Mar;18(3):904-12.
28. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan 17;59(3):246-55.
29. Du Y, Zappitelli M, Mian A, Bennett M, Ma Q, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatr Nephrol.* 2011 Feb;26(2):267-74.
30. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, Lai FM, Chow KM, Wang G, et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2329-37.
31. Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci.* 2006 Autumn;36(4):387-94.
32. Herget-Rosenthal S, van Wijk JA, Brocker-Preuss M, Bokenkamp A. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem.* 2007 Sep;40(13-14):946-51.
33. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008 Oct;74(8):1059-69.
34. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(3):R85.
35. Hall IE, Koyner JL, Doshi MD, Marcus RJ, Parikh CR. Urine cystatin C as a biomarker of proximal tubular function immediately after kidney transplantation. *Am J Nephrol.* 2011;33(5):407-13.
36. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T. [Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein (L-FABP)]. *Nihon Rinsho.* 2004 Nov;62 Suppl 11:123-5.
37. 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 Apr;77(8):708-14.
38. Evennett NJ, Hall NJ, Pierro A, Eaton S. Urinary intestinal fatty acid-binding protein concentration predicts extent of disease in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2010 Apr;45(4):735-40.
39. Doi K, Noiri E, Maeda-Mamiya R, Ishii T, Negishi K, Hamasaki Y, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2010 Oct;38(10):2037-42.
40. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;22(9):1737-47.
41. Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Patel UD, et al. Biomarkers Predict Progression of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2012 May;23(5):905-14.
42. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, Shintani A, Wichersham N, Bossert F, et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;5(8):1497-505.
43. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002 May;13(5):1350-7.
44. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology.* 2012 May;116(5):1139-48.
45. Barrera-Chimal J, Bobadilla NA. Are recently reported biomarkers helpful for early and accurate diagnosis of acute kidney injury? *Biomarkers.* 2012 Apr 19. [Epub ahead of print]