

Giá trị của L-FABP niệu trong dự đoán tổn thương thận cấp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn

Value of urinary L-FABP in predicting acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock

Nguyễn Hải Ghi, Đỗ Thanh Hòa, Lê Xuân Dương

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá giá trị của L-FABP niệu trong dự đoán tổn thương thận cấp (acute kidney injury - AKI) ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 201 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn tại Bệnh viện TƯQĐ 108. **Kết quả:** Nồng độ L-FABP niệu ở nhóm có AKI là $56,97 \pm 12,49\mu\text{g/g}$ Creatinin (Cre), cao hơn nhóm không AKI ($6,37 \pm 3,61 \mu\text{g/g}$ Cre), $p < 0,05$. Nồng độ L-FABP niệu ở nhóm sốc nhiễm khuẩn ($43,03 \pm 10,57\mu\text{g/g}$ Cre) cao hơn ở nhóm nhiễm khuẩn huyết ($28,92 \pm 9,94\mu\text{g/g}$ Cre), $p < 0,05$. Nồng độ L-FABP niệu tại thời điểm nhập cấp cứu có giá trị dự đoán AKI xuất hiện ở ngày thứ 2 và thứ 3 sau nhập viện, với $\text{AUC} = 0,796$ và $\text{AUC} = 0,732$; $p < 0,05$. **Kết luận:** Nồng độ L-FABP niệu ở nhóm có AKI cao hơn hẳn nhóm không AKI và sử dụng L-FABP niệu tại thời điểm bệnh nhân nhập cấp cứu có giá trị dự đoán AKI xuất hiện ở ngày thứ 2 và thứ 3 sau nhập viện. Tại điểm cắt L-FABP = $12,26\mu\text{g/g}$ Cre có giá trị tiên đoán AKI chung với độ nhạy 87,7%, độ đặc hiệu 87,3%.

Từ khóa: L-FABP niệu, dự đoán, tổn thương thận cấp.

Summary

Objective: To evaluate the value of urinary L-FABP in predicting acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock. **Subject and method:** A prospective observational study was conducted in 201 patients with sepsis and septic shock at 108 Military Central Hospital. **Result:** Urinary L-FABP concentration in the group with AKI was $56.97 \pm 12.49\mu\text{g/g}$ Cre, higher than the non-AKI group ($6.37 \pm 3.61\mu\text{g/g}$ Cre), $p < 0.05$. Urinary L-FABP concentration in the Septic shock group was $43.03 \pm 10.57\mu\text{g/g}$ Cre higher than the Sepsis group ($28.92 \pm 9.94\mu\text{g/g}$ Cre), $p < 0.05$. Urinary L-FABP at the time the patient was admitted to the Emergency Department had predictive value for AKI occurring on the 2nd and 3rd after admission, with $\text{AUC} = 0.796$ and $\text{AUC} = 0.732$, $p < 0.05$. **Conclusion:** Urinary L-FABP concentration in the group with AKI was significantly higher than the group without AKI and using urinary L-FABP at the time of admission to the Emergency Department had a predictive value for AKI appearing on the 2nd and 3rd day after admission. The estimated sensitivity of urinary L-FABP for diagnosis of AKI was 87.7% and the specificity was 87.3% at the cut point of $12.26\mu\text{g/g}$ Cre.

Keywords: Urinary L-FABP, predict, acute kidney injury.

Ngày nhận bài: 04/05/2024, ngày chấp nhận đăng: 20/5/2024

Người phản hồi: Lê Xuân Dương, email: duongicu108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

AKI là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn. Chẩn đoán chậm chễ dẫn đến tăng nguy cơ tử vong và mất chức năng thận kéo dài. Do chưa có một dấu ấn sinh học đủ hiệu quả để chẩn đoán sớm AKI nên việc nghiên cứu các dấu ấn sinh học mới để nhanh chóng chẩn đoán, đánh giá nguy cơ và tiên lượng AKI là rất cần thiết. Trong các nghiên cứu trước đây, L-FABP niệu được cho là một dấu ấn sinh học hiệu quả trong phát hiện sớm và tiên lượng một số tổn thương thận cấp tính. Cùng với các lipid độc với tế bào, L-FABP được bài tiết vào nước tiểu ở ống lượn gần. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra L-FABP niệu là một dấu ấn sinh học có giá trị trong chẩn đoán sớm, chẩn đoán mức độ nặng của tổn thương thận cấp [1], [2] ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn. Bên cạnh đó L-FABP còn được dùng để phát hiện tổn thương thận cấp khi tiếp nhận bệnh nhân hoặc dự đoán khả năng hồi phục của bệnh nhân suy tim cấp có kèm theo hoặc không kèm theo bệnh thận mạn [3], sau phẫu thuật tim [4], [5]. Nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Đánh giá giá trị của L-FABP niệu trong chẩn đoán sớm tổn thương thận cấp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.*

2. Đối tượng và phương pháp

Bao gồm 201 bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán Sepsis hoặc sốc nhiễm khuẩn tại thời điểm đến khoa Cấp cứu, Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 1/2021 đến tháng 8/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn:

Tuổi ≥ 18 .

Chẩn đoán là sepsis hoặc sốc nhiễm khuẩn theo tiêu chuẩn SCCM/ESICM 2016 [6].

Bệnh nhân và/hoặc gia đình bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và tuân thủ điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân vào điều trị trong tình trạng ngừng tuần hoàn, chết não.

Bệnh nhân điều trị dưới 24 giờ.

Bệnh nhân không được giám sát và xét nghiệm đủ theo quy định.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu, có theo dõi dọc, tối thiểu là 2 ngày. Thông tin thu thập được từ tất cả các bệnh nhân được ghi chép theo một mẫu bệnh án thống nhất.

Phương pháp tiến hành nghiên cứu

Các BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu.

Khám lâm sàng, xét nghiệm tại thời điểm tại thời điểm nhập khoa Cấp cứu.

Đặt thông tiểu để theo dõi nước tiểu được và định lượng nồng độ L-FABP.

Theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị, ghi nhận số lượng nước tiểu, nồng độ creatinin máu hàng ngày đến ngày thứ 7 hoặc đến thời điểm BN tử vong (với các BN tử vong trước 7 ngày).

Các biến số và thuật toán dùng trong nghiên cứu

AKI được xác định theo tiêu chuẩn khuyến cáo bởi KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012, xác định tình trạng AKI hàng ngày cho đến ngày thứ 7 [7].

Nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn được chẩn đoán theo tiêu chuẩn Sepsis-3 [6].

So sánh nồng độ L-FABP ở nhóm NKH và SNK, sử dụng đường cong ROC đánh giá giá trị dự đoán AKI của L-FABP niệu, so sánh với giá trị của creatinin máu ngày thứ 1. Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, xác định điểm cắt của nồng độ L-FABP, dựa vào chỉ số Youden và sự cân bằng giữa độ nhạy và độ đặc hiệu.

Phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 23.0 (IBM® SPSS® Statistics). Các biến số định lượng có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn, các trung bình được so sánh bằng phép kiểm T student hoặc ANOVA.

Định lượng L-FABP:

Máy móc:

Hệ thống máy Beckman Coulter (dàn tự động PE) hoặc Architect C16000 (dàn tự động của Abbott)

đặt tại khoa Sinh hóa thuộc Trung tâm xét nghiệm, Bệnh viện TƯQĐ 108 được bảo dưỡng, bảo trì theo đúng khuyến cáo của nhà sản xuất.

Máy ly tâm, tủ lạnh: Được hiệu chỉnh hàng năm.

Pipet, đầu côn.

Ống nghiệm, giá đựng ống nghiệm, dụng cụ đựng rác thải.

Thuốc, hóa chất;

Hóa chất đã được dự thầu theo quy định của Khoa Dược, khi gọi là sẵn sàng đáp ứng.

Hóa chất của hãng Sekisui - Nhật Bản do Công ty TNHH Thương mại - Dịch vụ Thạch Phát phân phối theo giấy phép nhập khẩu của Bộ Y tế (Số: 15968NK/BYT-TB-CT), đạt chứng nhận số 226ADAMX00212000 của Bộ Y tế, lao động và phúc lợi Nhật Bản, đã được dự thầu theo quy định của Khoa Dược.

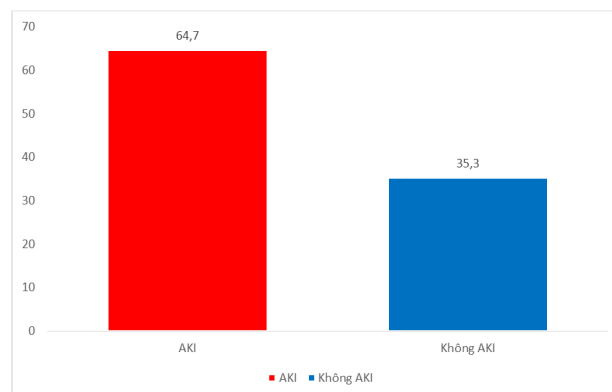
Nguyên lý của kỹ thuật:

Kháng nguyên L-FABP có trong mẫu nước tiểu của bệnh nhân phản ứng với kháng thể đơn dòng chuột kháng L-FABP phủ latex dẫn đến sự kết tụ các hạt latex. Nồng độ L-FABP trong mẫu bệnh phẩm được xác định bằng sự thay đổi độ hấp thụ quang

của dung dịch mẫu đo ở bước sóng tối ưu là 570nm và bước sóng bổ sung là 800nm.

3. Kết quả

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi từ 19 đến 99 tuổi. Tuổi trung bình là $66,43 \pm 16,42$ tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn nhóm bệnh nhân nữ, tỷ lệ nam/nữ chung là 1,48/1.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ tổn thương thận cấp trong nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân AKI chiếm 64,7%, số không có AKI chiếm 35,3%. Tỷ lệ có AKI/không AKI là 1,8/1.

Bảng 1. Nồng độ L-FABP ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

L-FABP	Có AKI (n = 130)	Không AKI (n = 71)	p
$\bar{X} \pm SD$ ($\mu\text{g/g Cre}$)	$56,97 \pm 12,49$	$6,37 \pm 3,61$	<0,000
	Sốc nhiễm khuẩn (n = 145)	Nhiễm khuẩn huyết (n = 56)	
	$43,03 \pm 10,57$	$28,92 \pm 9,94$	<0,05

Nhận xét: Nhóm có AKI có nồng độ L-FABP niệu cao hơn nhóm không AKI, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (ANOVA test). Nhóm sốc nhiễm khuẩn có L-FABP cao hơn nhóm nhiễm khuẩn huyết, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Để xác định nồng độ L-FABP có thể dự đoán trước khi bệnh nhân được chẩn đoán AKI được mấy ngày, chúng tôi sử dụng đường cong ROC nồng độ L-FABP ngày 1 để dự đoán AKI xảy ra vào các ngày 2, 3, 4, 5, 6, 7 (ngày chọn bệnh vào nghiên cứu là ngày 1).

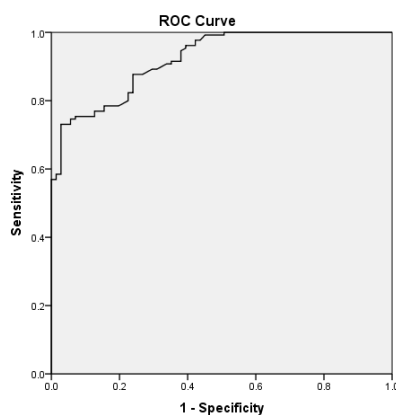
Bảng 2. AuROC nồng độ L-FABP trong dự đoán AKI

Ngày xuất hiện AKI	Số bệnh nhân AKI	AuROC	p
Ngày 1	89		
Ngày 2	23	0,796	<0,05
Ngày 3	14	0,732	<0,05
Ngày 4	2	0,436	>0,05

Ngày xuất hiện AKI	Số bệnh nhân AKI	AuROC	p
Ngày 5	2	0,658	>0,05
Ngày 6	1	-	-
Ngày 7	0	-	-
Trong 7 ngày	131	0,937	

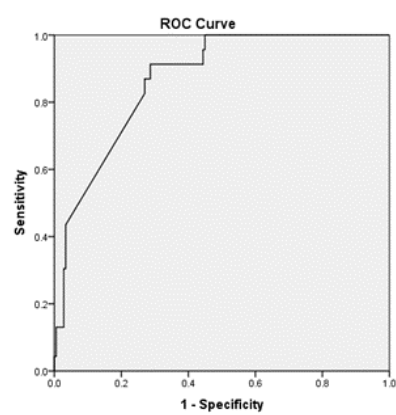
Nhận xét: Trong tổng số 131 bệnh nhân AKI, từ ngày thứ 2 trở đi số bệnh nhân phát hiện AKI giảm dần, lần lượt là ngày 2 có 23 bệnh nhân, ngày 3 có 14 bệnh nhân, ngày 4 và 5 có 2 bệnh nhân. Ngày 7 không có bệnh nhân AKI mới.

Sử dụng đường cong ROC để đánh giá giá trị dự đoán AKI của L-FABP niệu cho thấy: L-FABP niệu ngày thứ 1 có thể dự đoán AKI xuất hiện ở ngày thứ 2 với diện tích dưới đường cong là 0,796; ngày thứ 3 với diện tích dưới đường cong là 0,732; $p < 0,05$.



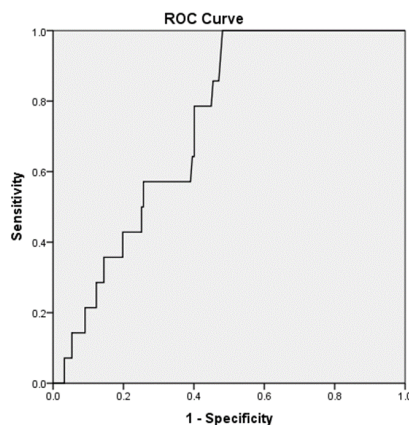
Diagonal segments are produced by ties.

a. ROC L-FABP ngày thứ 1 trong dự đoán AKI nói chung



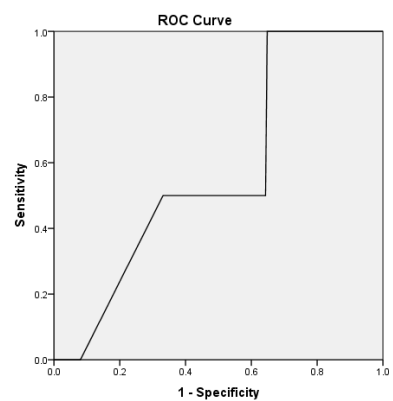
Diagonal segments are produced by ties.

b. ROC L-FABP ngày thứ 1 trong dự đoán AKI ngày thứ 2



Diagonal segments are produced by ties.

c. ROC L-FABP ngày thứ 1 trong dự đoán AKI ngày thứ 3

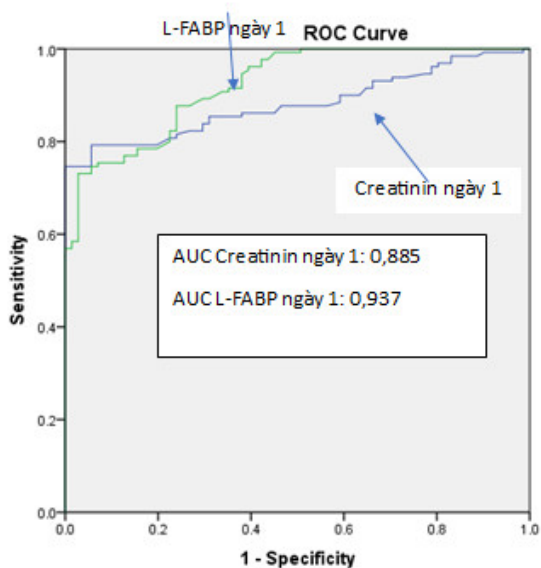


Diagonal segments are produced by ties.

d. ROC L-FABP ngày thứ 1 trong dự đoán AKI ngày thứ 4

Biểu đồ 2. Nồng độ L-FABP trong dự đoán AKI ngày 1 đến 5

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong dự đoán AKI từ ngày 2 đến ngày 4 giảm dần, lần lượt là: 0,796; 0,732 và 0,436.



Biểu đồ 3. So sánh giá trị dự đoán AKI trong 7 ngày của L-FABP và creatinine

Nhận xét: L-FABP niệu có khả năng dự đoán AKI trong 7 ngày đầu với diện tích dưới đường cong dự đoán là 0,937, trong khi đó creatinin máu dự đoán AKI diện tích dưới đường cong dự đoán là 0,885. Sử dụng chỉ số Youden xác định: Tại điểm cắt L-FABP= 12,26µg/g Cre có giá trị tiên đoán AKI với độ nhạy 87,7%, độ đặc hiệu 87,3%.

4. Bàn luận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Nồng độ L-FABP niệu ở nhóm có AKI ($56,97 \pm 12,49\mu\text{g/g Cre}$) cao hơn nhóm không có AKI ($6,37 \pm 3,61\mu\text{g/g Cre}$). Nồng độ L-FABP niệu ở nhóm sốc nhiễm khuẩn ($43,03 \pm 10,57\mu\text{g/g Cre}$) cao hơn ở nhóm nhiễm khuẩn huyết ($28,92 \pm 9,94\mu\text{g/g Cre}$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đồng thời L-FABP niệu có khả năng dự đoán AKI với AUC là 0,937, creatinin máu có khả năng dự đoán AKI với AUC = 0,885. Sử dụng L-FABP niệu ngày thứ 1 để dự đoán AKI thấy: L-FABP niệu có thể dự đoán AKI xuất hiện ở ngày thứ 2 và ngày thứ 3 với diện tích dưới đường cong dự đoán là 0,796 và 0,732 ($p < 0,05$).

Kết quả này tương tự một số khác trên thế giới như nghiên cứu của Negishi K (2009) [8] đã đánh giá xem liệu rằng L-FABP trong nước tiểu có thể được sử dụng để theo dõi tổn thương mô học trong chấn thương thận cấp do tiêm cis-platinum và thiếu máu

cục bộ hay không. Kết quả cho thấy, trong AKI do cis-platinum gây ra, nồng độ L-FABP trong nước tiểu tăng theo cấp số nhân ngay cả ở nhóm liều thấp nhất ngay sau 2 giờ, trong khi nồng độ nitơ urê trong máu (BUN) tăng sau 48 giờ. Trong AKI gây ra bởi thiếu máu cục bộ, nồng độ BUN chỉ tăng trong nhóm thiếu máu cục bộ 30 phút 24 giờ sau khi tái tưới máu; tuy nhiên, nồng độ L-FABP trong nước tiểu tăng hơn 100 lần sau 1 giờ, ngay cả trong nhóm thiếu máu cục bộ 5 phút. Trong cả hai mô hình AKI, nồng độ L-FABP trong nước tiểu cho thấy mối tương quan tốt hơn với điểm tổn thương mô học cuối cùng và mức lọc cầu thận được đo bằng tiêm inulin fluorescein isothiocyanate so với nồng độ BUN và N-acetyl-D-glucosaminidase trong nước tiểu. Kết quả đã chứng minh rằng L-FABP trong nước tiểu vượt trội hơn so với các dấu ấn sinh học khác trong việc phát hiện các tổn thương mô học quan trọng và suy giảm cấp tính chức năng thận. Một mô hình gây tổn thương thận cấp tính khác ở động vật bằng tiêm cisplatinum và gây thiếu máu cục bộ do giảm tưới máu thận thấy L-FABP tăng đáng kể và tỷ lệ thuận với liều cisplatinum hoặc thời gian thiếu máu cục bộ, sự gia tăng L-FABP trong nước tiểu được quan sát thấy sau 1 giờ thiếu máu cục bộ ngay cả trong nhóm thiếu máu cục bộ nhẹ (5 phút). Nghiên cứu cũng thấy rằng, L-FABP niệu khác nhau đáng kể giữa

các mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng huyết. Quan sát 145 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn được chẩn đoán là AKI tại ICU thấy nồng độ L-FABP trong nước tiểu có liên quan đến tỷ lệ tử vong, AUC cho dự đoán tử vong là 0,99 [9]. Nakamura T (2009) [10] đã nghiên cứu 40 bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn, 20 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng mà không bị sốc, 20 bệnh nhân suy thận cấp không bị sốc nhiễm khuẩn và 30 tình nguyện viên khỏe mạnh nhằm mục đích xác định xem nồng độ L-FABP trong nước tiểu có bị thay đổi ở bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng hay nhiễm trùng huyết nặng hay không đã chỉ ra: Nồng độ L-FABP trong nước tiểu ở bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn cao hơn đáng kể so với bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng mà không bị sốc ($p < 0,001$), bệnh nhân mắc AKI ($p < 0,001$) và đối tượng khỏe mạnh ($p < 0,001$). Ferguson MA (2010) [11] khi nghiên cứu 92 bệnh nhân AKI do các nguyên nhân khác nhau (trong đó có 30 bệnh nhân sepsis) và 62 bệnh nhân không AKI thấy nồng độ L-FABP trong nước tiểu cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân có tiên lượng xấu cần điều trị thay thế thận. L-FABP là một yếu tố dự báo cần điều trị thay thế thận và là một yếu tố tiên lượng tử vong ($p < 0,05$). Eunjung Cho (2013) [12] nghiên cứu 145 bệnh nhân tại ICU, 54 bệnh nhân (37,2%) có AKI, trong đó nhiễm khuẩn huyết là nguyên nhân hàng đầu của AKI (26 bệnh nhân, 48,1%), ngoài ra là các nguyên nhân khác như thiếu máu cục bộ ở 16,7%, liên quan đến tổn thương não như xuất huyết nội sọ 14,8%, suy tim ở 5,6%, nhiễm độc thuốc (1,9%) và AKI sau phẫu thuật trong 12,9%. Theo kết quả nghiên cứu, các bệnh nhân AKI có nồng độ L-FABP trong nước tiểu cao hơn đáng kể và tỷ lệ tử vong cao hơn so với bệnh nhân không AKI. AUROC là 0,780 cho thấy tính hữu ích của L-FABP chẩn đoán AKI. Trong phân tích đa biến Cox, L-FABP trong nước tiểu là một yếu tố dự báo độc lập cho tỷ lệ tử vong trong 90 ngày. Một nghiên cứu của Shoji Yoshimatsu năm 2015 trên trẻ em dưới 5 tuổi cho kết quả: L-FABP \geq 370 ng/mL là yếu tố tiên lượng nguy cơ tử vong ở trẻ em bị nhiễm khuẩn huyết (RR = 2,76; 95% CI: 1,22-6,25) [13]. Eman Rafaat Youness (2018) nghiên

cứu trên các bệnh nhân suy thận cấp điều trị tại ICU thấy có sự gia tăng đáng kể về giá trị trung bình của L-FABP trong nhóm AKI khi so sánh với nhóm không AKI. L-FABP trong nước tiểu không chỉ tương quan với AKI, mà còn tương quan với mức độ tổn thương thận kết hợp với tiêu chí KIDGO. Theo tác giả, có thể sử dụng L-FABP trong nước tiểu như một dấu ấn sinh học sớm để chẩn đoán AKI ở bệnh nhân ICU [14]. Suzuki G (2019) [15] sử dụng bộ xét nghiệm bán định lượng nhanh chóng ở khoa cấp cứu thấy L-FABP niệu có thể dự đoán AKI ngay sau khi bệnh nhân nhập viện tại khoa cấp cứu. Các bệnh nhân được chia ra làm 2 nhóm L-FABP niệu dương tính và âm tính. Theo đó tỷ lệ AKI là 6,3% ở nhóm âm tính và 59,1% ở nhóm dương tính ($p < 0,001$). Mức creatinine huyết thanh, điểm APACHE II và tỷ lệ AKI dai dẳng khác biệt rõ rệt ở hai nhóm có tăng và không tăng L-FABP niệu.

5. Kết luận

Nồng độ L-FABP niệu ở nhóm có AKI cao hơn hẳn nhóm không AKI và sử dụng L-FABP niệu tại thời điểm nhập cấp cứu có giá trị dự đoán AKI xuất hiện ở ngày thứ 2 và thứ 3 sau nhập viện. Tại điểm cắt L-FABP = 12,26 μ g/g Cre có giá trị tiên đoán AKI với độ nhạy 87,7%, độ đặc hiệu 87,3%.

Tài liệu tham khảo

1. Koyner JL, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Patel UD, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR; Translational Research Investigating Biomarker Endpoints for Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium (2015) *Urine biomarkers and perioperative acute kidney injury: The impact of preoperative estimated GFR*. Am J Kidney Dis 66(6): 1006-1014.
2. Hiruma T, Asada T, Yamamoto M, Inokuchi R, Matsubara T, Ishii T, Sumida M, Isshiki R, Mayumi K, Noiri E, Nangaku M, Yahagi N, Doi K (2014) *Mortality prediction by acute kidney injury biomarkers in comparison with serum creatinine*. Biomarkers 19(8): 646-451.
3. Coca SG, Nadkarni GN, Garg AX, Koyner J, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, Shlipak MG, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium (2016) *First post-*

- operative urinary kidney injury biomarkers and association with the duration of AKI in the TRIBE-AKI cohort.* PLoS One 11(8): 0161098.
4. Greenberg JH, Zappitelli M, and Jia Y (2018) *Biomarkers of AKI progression after pediatric cardiac surgery.* J Am Soc Nephrol 29(5):1549-1556. doi: 10.1681/ASN.2017090989.
 5. Parikh CR, Puthumana J, Shlipak MG, Koyner JL, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, Kerr K, Kavsak P, Whitlock RP, Garg AX, Coca SG (2017) *Relationship of kidney injury biomarkers with long-term cardiovascular outcomes after cardiac surgery.* J Am Soc Nephrol 28(12): 3699-3707.
 6. Rhodes A (2017) *Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016.* Crit Care Med 45: 486-552.
 7. KDIGO (2012) *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury.* Kidney International Supplements, vol 2 supplement.
 8. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, Fujita T (2009) *Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury.* Am J Pathol 174(4): 1154-1159.
 9. Doi K, Noiri E, and Sugaya T (2010) *Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care.* Curr Opin Crit Care 16(6): 545-549.
 10. Nakamura T, Sugaya T, and Koide H (2009) *Urinary liver-type fatty acid-binding protein in septic shock: effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion.* Shock 31(5): 454-459.
 11. Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, Collings FB, Sunderland KE, Gioules CJ, Bonventre JV (2010) *Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury.* Kidney Int 77(8): 708-714.
 12. Cho E, Yang HN, Jo SK, Cho WY, Kim HK (2013) *The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients.* J Korean Med Sci 28(1): 100-105.
 13. Yoshimatsu S, Sugaya T, Hossain MI, Islam MM, Chisti MJ, Kamoda T, Fukushima T, Wagatsuma Y, Sumazaki R, Ahmed T (2016) *Urinary L-FABP as a mortality predictor in < 5-year-old children with sepsis in Bangladesh.* Pediatr Int 58(3): 185-191.
 14. Youness ER (2018) *Urinary NGAL and L-FABP as valuable biomarkers for early detection of acute kidney injury in intensive care unit patients.* ARC Journal of Nephrology 3(1): 19-28.
 15. Suzuki G, Ichibayashi R, Yamamoto S, Nakamichi Y, Watanabe M, Honda M (2019) *Clinical significance of urinary L-FABP in the emergency department.* Int J Emerg Med 12(1): 24.