

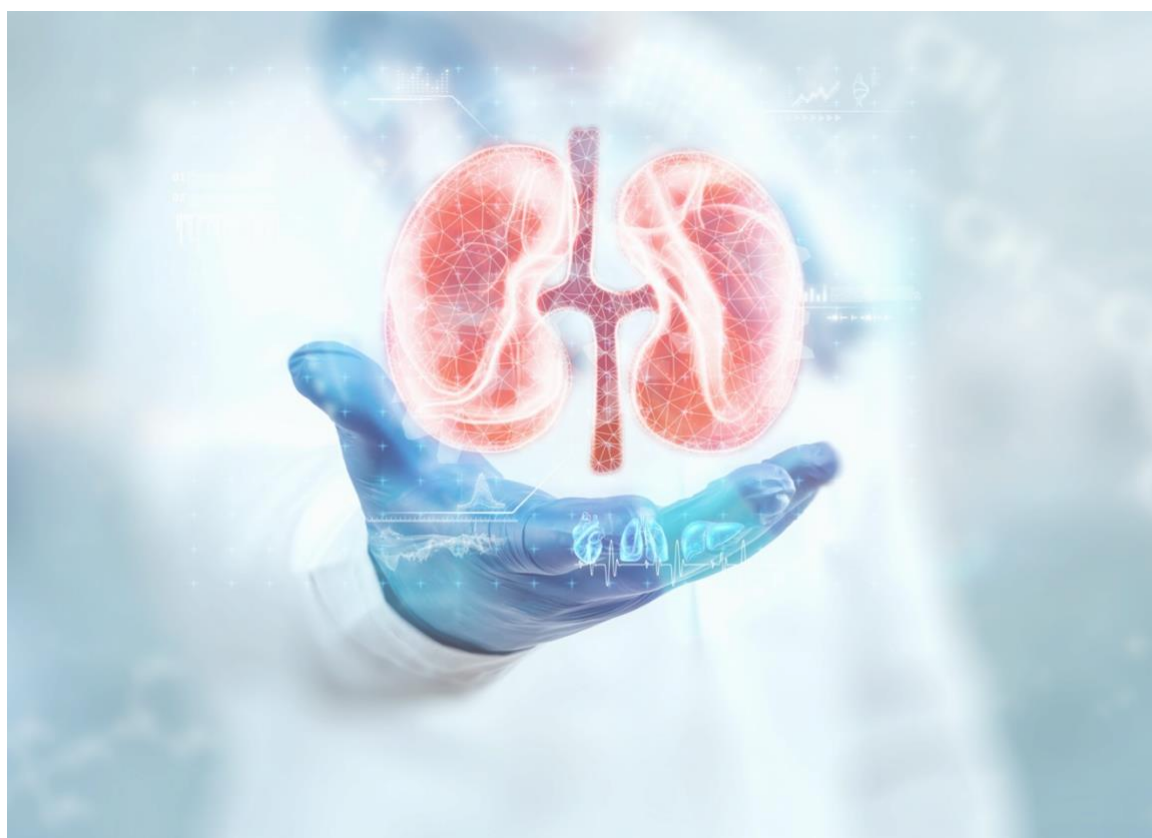


ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
Α' ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΔΙΑΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ
ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΓΕΩΡΓΙΑ ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΥ



ΑΘΗΝΑ 2022



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ
ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

Υποψήφια Διδάκτωρ

ΓΕΩΡΓΙΑ ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Β΄, ΓΝΑ "ΛΑΙΚΟ"

ΑΘΗΝΑ 2022

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 25/01/2017

Ημερομηνία κατάθεσης 1^{ης} προόδου: 23/01/2018

Ημερομηνία κατάθεσης 2^{ης} προόδου: 17/11/2021

Ημερομηνία κατάθεσης 3^{ης} προόδου: 10/12/2021

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 13/12/2021

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς εξεταστικής επιτροπής : 22/12/2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **ΡΟΥΤΣΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ** (Επιβλέπον μέλος)

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ-Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας ΕΚΠΑ, ΝΟΣ. 'Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ'

2. **ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ**

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ- Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας ΕΚΠΑ, ΝΟΣ. 'Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ'

3. **ΜΠΡΟΥΝΤΖΟΣ ΗΛΙΑΣ**

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ- Τμήμα Ακτινολογίας ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό ΝΟΣ. "ΑΤΤΙΚΟΝ"

«...Κι αν πτωχική τη βρεις, η Ιθάκη δε σε γέλασε. Έτσι σοφός που έγινες, με τόση πείρα, ήδη
θα το κατάλαβες οι Ιθάκες τι σημαίνουν.»

Κωνσταντίνος Καβάφης

Στην αγαπημένη μου οικογένεια

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
ABSTRACT.....	4
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ	6
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ	7
1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	9
2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
2.1. Ορισμοί	11
2.2. Επιδημιολογία.....	13
2.3. Αιτιολογία	15
2.4. Παθοφυσιολογία	16
2.4.1 Αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.....	18
2.5. Παρακολογήση της νεφρικής λειτουργίας.....	22
2.5.1 Οι περιορισμοί της κρεατινίνης	24
2.5.2 Νεότεροι βιοδείκτες ONB	24
2.5.3 Περιορισμοί και πρακτικές δυσκολίες των νέων βιοδεικτών.	28
2.6. Ο δείκτης αντίστασης του νεφρικού αγγειακού δικτύου (Renal Resistive Index, RRI)	29
2.7. Δείκτης RRI και μεταμόσχευση νεφρού.....	33
2.8. Δείκτης RRI και μετεγχειρητική ONB.....	34
2.9. Δείκτης RRI και ONB στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.....	34
2.10. Παράμετροι που επηρεάζουν τον δείκτη RRI	38
2.10.1 Σχέση του δείκτη RRI με την συστηματική αρτηριακή πίεση	39
2.10.2 Σχέση του δείκτη RRI με την καρδιακή αιματική ροή.....	40
2.11. Δείκτες ιστικής υποάρδευσης	41

3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	45
3.1. Εισαγωγή.....	45
3.2. Υπόθεση.....	46
3.3. Σκοπός.....	46
3.4. Μεθοδολογία.....	47
3.4.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	47
3.4.2 Συλλογή δεδομένων.....	48
3.4.3 Πρωτόκολλο και μετρήσεις.....	48
3.4.4 Μέτρηση δείκτη RRI.....	48
3.4.5 Μετρήσεις αερίων αρτηριακού και φλεβικού αίματος.....	49
3.4.6 Ορισμοί.....	50
3.4.7 Μέγεθος δείγματος.....	51
3.4.8 Στατιστική ανάλυση.....	51
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	53
4.1. Χαρακτηριστικά ασθενών.....	53
4.2. Οξεία Νεφρική Βλάβη και δείκτης RRI.....	56
4.3. Δείκτης RRI και παρουσία κυκλοφορικής καταπληξίας.....	64
4.4. Σχέση δείκτη RRI και παραμέτρων ιστικής υποάρδευσης.....	66
4.5. Δείκτης RRI, δείκτες ιστικής οξυγόνωσης και επιβίωση.....	72
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	77
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	83
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	85

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση διδακτορικής διατριβής αποτελεί σταθμό στη σταδιοδρομία κάθε νέου ιατρού, αλλά χωρίς την παρουσία, υποστήριξη και ανεκτικότητα κάποιων ανθρώπων, δε θα ήταν δυνατή η υλοποίησή της.

Πρώτα από όλους, θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στην επιβλέπουσα της διατριβής μου Καθηγήτρια **Χριστίνα Ρούτση** για την επιστημονική, πνευματική και ηθική υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής μου. Με θεωρώ τυχερή που πραγματοποίησα αυτή τη διαδρομή μαζί της. Την ευχαριστώ για την υπομονή και επιμονή της. Με δίδαξε επιστημονική εντιμότητα και ήθος και τολμώ να πω ότι θα αποτελεί πρόσωπο-κλειδί για το υπόλοιπο της ζωής μου.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή **Σπυρίδωνα Ζακυνθινό** γιατί οι συμβουλές του υπήρξαν πολύτιμες για τη λογική ροή και τη βέλτιστη δομή της διατριβής μου και τον καθηγητή Ακτινολογίας **Ηλία Μπρούντζο** με επιπρόσθετες ευχαριστίες για την ιδιαίτερη τιμή να είναι μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής της παρούσας διατριβής. Επίσης ευχαριστίες στον **Στυλιανό Κόκκορη**, Διευθυντή ΕΣΥ της Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός» για την επιστημονική συμβολή του στην πραγματοποίηση της διατριβής μου. Αισθάνομαι επίσης την ανάγκη να απευθύνω ιδιαίτερη μνεία στον Διευθυντή ΜΕΘ του ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς» **Ιωάννη Πουλαρά** για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή **Ιωάννη Μπολέτη**, τον καθηγητή **Ιωάννη Καλομενίδη**, τον αναπληρωτή καθηγητή **Ιωάννη Βασιλειάδη** και τον αναπληρωτή καθηγητή **Μιλτιάδη Κροκίδη**, οι οποίοι ως μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής πρόθυμα δέχτηκαν να αξιολογήσουν την ποιότητα της διδακτορικής διατριβής μου και να συμβάλλουν στην ολοκλήρωση της ερευνητικής μου προσπάθειας.

Όμως το τελευταίο και μεγαλύτερο ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ το οφείλω στον σύντροφο της ζωής μου, **Κώστα**, και στα δύο μου παιδιά, **Γιώργο** και **Παναγιώτη**, για την ανιδιοτελή και ανυπολόγιστη υποστήριξή τους και για την υπομονή τους όλες τις ώρες που δεν μπορούσα να είμαι κοντά τους. Τους αφιερώνω αυτή μου την προσπάθεια ως ελάχιστο δείγμα ευγνωμοσύνης και απεριόριστης αγάπης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να διερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα του δείκτη renal resistive index (RRI) στην πρόβλεψη της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) και της σχέσης που θα μπορούσε να έχει με παραμέτρους ιστικής υποάρδευσης στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Η σχέση των παραπάνω δεικτών με την κλινική έκβαση των ασθενών ήταν δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Μέθοδος: Σε όλους τους ασθενείς που εισήχθησαν διαδοχικά στη ΜΕΘ και είχαν ανάγκη μηχανικού αερισμού, μετρήθηκε ο δείκτης RRI εντός 24 ωρών από την εισαγωγή. Ο λόγος $P_{(cv-a)CO_2} / C_{(a-cv)O_2}$ και το γαλακτικό οξύ του αρτηριακού αίματος χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες γενικευμένης ιστικής υποξίας.

Αποτελέσματα: Συνολικά μελετήθηκαν 126 ασθενείς υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής [διάμεσος ηλικία 61 (IQR 28) έτη, 74% άρρεν φύλο]. Σαράντα τέσσερις (42.9%) ασθενείς ανέπτυξαν ONB. Η θνητότητα εντός ΜΕΘ ήταν 27%. Η διάμεσος τιμή RRI ήταν 0.68 (0.1) στους ασθενείς χωρίς ONB και 0.82 (0.07) στους ασθενείς με ONB, $p < 0.001$. Στην πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση ο δείκτης RRI αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης ONB (για $RRI > 0.7$, OR 17.7; 95%CI: 2.8-111.1, $p = 0.002$). Η καμπύλη AUC ROC για την πρόβλεψη ONB με τον δείκτη RRI ήταν 0.936. Ο δείκτης RRI συσχετίζεται σημαντικά τόσο με το λόγο $P_{(cv-a)CO_2} / C_{(a-cv)O_2}$ όσο και με το γαλακτικό, $r = 0.64$, $p < 0.0001$ και στις δύο περιπτώσεις. Ο συνδυασμός RRI και $P_{(cv-a)CO_2} / C_{(a-cv)O_2}$ σχετίζεται καλύτερα με την κλινική έκβαση σε σχέση με τον RRI μόνο (AUC ROC 0.83 έναντι 0.749, αντίστοιχα).

Συμπέρασμα: Στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς η τιμή του δείκτη RRI κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ αποτελεσματικά μπορεί να εντοπίσει τους ασθενείς με υψηλή πιθανότητα εμφάνισης ONB και συσχετίζεται ικανοποιητικά με παραμέτρους γενικευμένης ιστικής υποάρδευσης. Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός των παραπάνω δεικτών είναι πιο αξιόπιστος στην πρόβλεψη της κλινικής έκβασης των ασθενών στη ΜΕΘ.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the effectiveness of renal resistive index (RRI) in predicting acute kidney injury (AKI) development and the relationship between RRI and tissue hypoperfusion indices in mechanically ventilated intensive care unit (ICU) patients. The association of RRI and hypoperfusion indices with clinical outcome was a secondary aim.

Methods: In consecutively admitted patients requiring mechanical ventilation, RRI was measured within 24 hours after admission. The central venous-arterial carbon dioxide partial pressure difference to oxygen content difference ($P_{(cv-a)}CO_2/C_{(a-cv)}O_2$ ratio) and arterial lactate were used as global tissue hypoperfusion indices.

Results: A total of 126 mechanically ventilated patients [median age 61 (IQR 28) years, 74% males] were enrolled in the study. Fifty-four (42.9%) patients developed AKI. Crude ICU mortality was 27%. Median RRI value was 0.68 (0.1) in patients without AKI and 0.82 (0.07) in patients with AKI, ($p < 0.001$). Multivariate logistic regression revealed that RRI was an independent factor for AKI prediction (for $RRI > 0.7$, OR 17.7; 95%CI: 2.8-111.1, $p = 0.002$). The area under the receiver-operating characteristic (AUC ROC) curve for AKI prediction by RRI was 0.936. RRI was significantly correlated with both $P_{(cv-a)}CO_2/C_{(a-cv)}O_2$ ratio and arterial lactate, $r = 0.64$, $p < 0.0001$ in both cases. The combination of RRI with $P_{(cv-a)}CO_2/C_{(a-cv)}O_2$ ratio was better associated with the clinical outcome than RRI alone (AUC ROC 0.83 vs 0.749, respectively).

Conclusions: In critically ill mechanically ventilated patients, RRI at ICU admission effectively identifies the subset of high-risk patients for AKI development and correlates with global tissue hypoperfusion indices. In addition, RRI in combination with tissue perfusion estimation is more valuable in predicting clinical outcome than RRI alone.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

που έχουν προκύψει από την παρούσα Διδακτορική Διατριβή

Περιλήψεις σε διεθνή συνέδρια

1. Effectiveness of renal resistive index (RRI) in predicting acute kidney injury of early onset in critically ill patients.

G. Fotopoulou, I. Poularas, S. Kokkoris, E. Broutzos, S. Zakynthinos, C. Routsis

37th International Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine 2017 (P512)

2. Doppler-based renal resistance index is independently associated with acute kidney injury stages and outcome in ICU patients.

G. Fotopoulou, I. Poularas, S. Kokkoris, A. Giannopoulos, G. Adamos, I. Broutzos, S. Zakynthinos, C. Routsis

31st annual congress, European Society of Intensive Care Medicine, 2018

3. Relation between venous-arterial co2 to arterial-venous o2 content difference ratio and renal resistive index in critically ill patients

G. Fotopoulou, I. Poularas, S. Kokkoris, I. Broutzos, A. Baladima, C. Routsis

38th International Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine 2018 (P276)

4. Value of the combination of renal resistive index and the venous-arterial PCO₂ to arterial-venous O₂ content difference index in the presence of shock and in the prediction of clinical outcome

G. Fotopoulou, I. Poularas, S. Kokkoris, E. Broutzos, S. Zakynthinos, C. Routsis

32nd annual congress, European Society of Intensive Care Medicine, 2019 (P001234)

Δημοσίευση σε ξενόγλωσσο επιστημονικό περιοδικό

Renal resistive index on intensive care unit admission correlates with tissue hypoperfusion indices and predicts clinical outcome

Georgia Fotopoulou, Ioannis Poularas, Stelios Kokkoris, Efstratia Charitidou, Ioannis Boletis, Elias Broutzos, Athanasios Benetos, Spyros Zakynthinos, and Christina Routsis

SHOCK, Vol. 57, No. 4, pp. 501-507, 2022

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
RRI	Renal Resistive Index
ΟΝΒ	Οξεία Νεφρική Βλάβη
PaO ₂	Μερική πίεση O ₂ στο αρτηριακό αίμα
PaCO ₂	Μερική πίεση CO ₂ στο αρτηριακό αίμα
PcvO ₂	Μερική πίεση O ₂ στο κεντρικό φλεβικό αίμα
PcvCO ₂	Μερική πίεση CO ₂ στο κεντρικό φλεβικό αίμα
SaO ₂	Κορεσμός αιμοσφαιρίνης στο αρτηριακό αίμα
ScvO ₂	Κορεσμός αιμοσφαιρίνης στο κεντρικό φλεβικό αίμα
P(cv-a) CO ₂	Διαφορά μερικής πίεσης CO ₂ κεντρικού φλεβικού και αρτηριακού αίματος
C(a-cv) O ₂	Διαφορά περιεκτικότητας O ₂ μεταξύ αρτηριακού και κεντρικού φλεβικού αίματος
IQR	Ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range)
CI	Διάστημα αξιοπιστίας (confidence interval)
ROC	Receiver operating curve
AUROC	Area under the receiver operating curve

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Βασική προϋπόθεση για επιτυχή έκβαση των βαρέως πασχόντων ασθενών που εισάγονται στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), αποτελεί η πρώιμη ανίχνευση των οξέων συμβαμάτων ώστε να αποφευχθούν οι δυσμενείς επιπτώσεις μόνιμων βλαβών. Στα πλαίσια της αναγνώρισης της οξείας νεφρικής δυσλειτουργίας, η οποία έχει αυξημένη επίπτωση, τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, έχουν χρησιμοποιηθεί στην φάρετρα των νέων εργαλείων, νέοι βιοδείκτες, αλλά και υπερηχογραφικοί δείκτες. Είναι γνωστό άλλωστε ότι η κρεατινίνη ορού είναι ένας μη ευαίσθητος δείκτης των οξέων μεταβολών, αφού η συγκέντρωσή της δεν αυξάνει παρά μόνο όταν έχει απολεσθεί το 50% της νεφρικής λειτουργίας.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να μελετήσει τον υπερηχογραφικό δείκτη αντίστασης του νεφρικού αγγειακού δικτύου, (Renal Resistive Index, RRI) όσο αφορά την προβλεπτική του ικανότητα στην ανίχνευση της οξείας νεφρικής βλάβης στους ενήλικες ασθενείς ΜΕΘ και τους παράγοντες με τους οποίους συσχετίζεται. Στο γενικό μέρος περιγράφονται τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν την οξεία νεφρική βλάβη και τον δείκτη RRI, ενώ στο ειδικό μέρος παρουσιάζεται η κλινική ερευνητική μελέτη της παρούσας διδακτορικής διατριβής, τα αποτελέσματα και η συζήτηση περί αυτών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

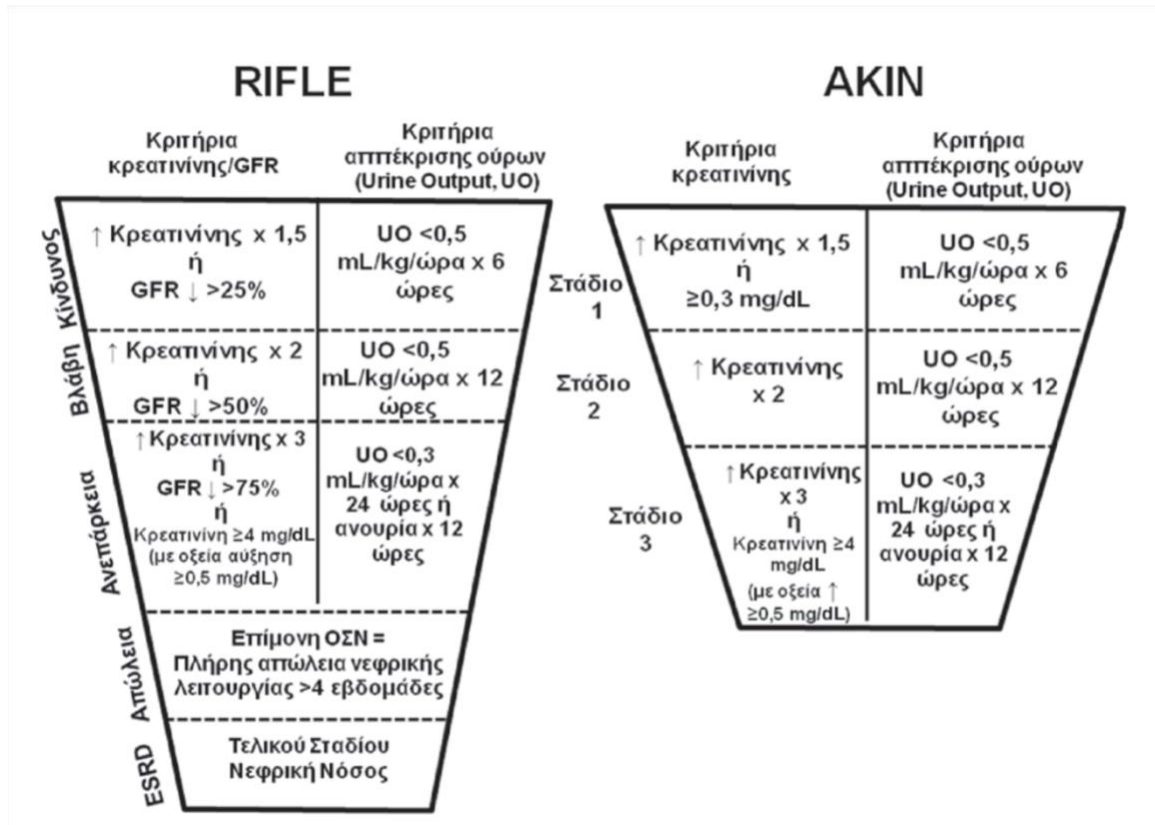
2.1. ΟΡΙΣΜΟΙ

Ο όρος οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) εισήχθη από τον Homer Smith το 1951 και αναφερόταν στη νεφρική δυσλειτουργία που σχετιζόταν με τραυματικές βλάβες (1,2). Έκτοτε, αυτός ο όρος έχει εκτεταμένα χρησιμοποιηθεί στην ιατρική βιβλιογραφία για να περιγράψει μία απότομη και παρατεταμένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μέχρι τη δεκαετία του 1990, δεν υπήρχε σαφής ορισμός της ONA και στη βιβλιογραφία κυκλοφορούσαν τουλάχιστον 35 διαφορετικοί ορισμοί, οδηγώντας σε ευρεία διακύμανση όσον αφορά τις επιπτώσεις και εκβάσεις της ONA (1,2). Στις μέρες μας έχει προταθεί και χρησιμοποιείται πλέον ο όρος οξεία νεφρική βλάβη (ONB) , που αναγνωρίζει τη δυσλειτουργία του οργάνου ως ένα σύνδρομο με μεγάλο εύρος, το οποίο περιλαμβάνει από ελάχιστες (υποκλινικές) μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας έως την ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (1).

Η ONB, λοιπόν, αναγνωρίζεται στις μέρες μας ως σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους διεθνώς και οδηγεί σε μειωμένη επιβίωση, σε πρόωρη επιδείνωση μιας χρόνιας νεφρικής βλάβης (ΧNB) και, κάποιες φορές, σε πρωτοεμφανιζόμενη ΧNB. Σχετικά πρόσφατα καθορίστηκαν σαφή κριτήρια για τον ορισμό και τη σταδιοποίηση της ONB, τα οποία επιτρέπουν την καλύτερη καταγραφή της επιδημιολογίας της ONB αλλά και την εισήγηση συγκεκριμένων κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών για την αναγνώριση και αντιμετώπιση του συνδρόμου (1-4).

Όμως, παραμένουν ακόμα ερωτήματα όσο αφορά τους ασθενείς που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ONB (1) . Άλλωστε η νεφρική βλάβη επηρεάζεται τόσο από τις χρόνιες νόσους του ασθενούς, όσο και από το είδος, τη βαρύτητα και τη διάρκεια της οξείας προσβολής. Είναι αντικείμενο, λοιπόν, της τρέχουσας έρευνας ποιοι ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς σε κακή κλινική έκβαση.

Τον Μάιο του 1994, η ομάδα εργασίας της πρωτοβουλίας για την ποιότητα της επείγουσας κάθαρσης (acute dialysis quality initiative-ADQI), δημιούργησε τη σταδιοποίηση κατά RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-End stage kidney disease) (**εικόνα 1**). Τρία χρόνια αργότερα (Μάρτιος 2007), η ομάδα της ONB [acute kidney injury network (AKIN) πρότεινε μία τροποποιημένη εκδοχή της παραπάνω κατηγοριοποίησης, γνωστή ως κριτήρια AKIN), (**εικόνα 1**). Ακολούθως (2012) θεσπίστηκαν οι τρέχουσες οδηγίες, με σκοπό την αύξηση της ευαισθησίας και ειδικότητας στη διάγνωση της ONB, με τελικό στόχο τη βελτίωση της



Εικόνα 1: Άμεση σύγκριση των κριτηρίων RIFLE και AKIN (9).

κλινικής έκβασης των ασθενών (Kidney Disease Improving Global Outcomes-KDIGO) (1), (εικόνα 2).

Σύμφωνα με τις τελευταίες αυτές κατευθυντήριες οδηγίες, η ONB ορίζεται ως:

αύξηση της κρεατινίνης ορού (sCr) $\times 0.3$ mg/dl εντός 48 ωρών

αύξηση της κρεατινίνης ορού (sCr) $\times 1.5$ mg/dl, που γνωρίζουμε ή υποθέτουμε ότι έχει συμβεί τις προηγούμενες 7 ημέρες ή

ρυθμός διούρησης <0.5 ml/kg/h για 6 ώρες

Είναι αποδεκτό λοιπόν, όπως προκύπτει από τους παραπάνω ορισμούς, ότι η ONB δεν είναι ταυτόσημη με την ONA, αλλά περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων, περισσότερο ή λιγότερο σοβαρών, που αυξάνουν την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών έχει ανάγκη τελικά θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

Εικόνα 2: Σταδιοποίηση ONB σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO. (1)

2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Με τη χρήση των προαναφερθέντων κριτηρίων, οι ερευνητές ανά τον κόσμο αναγνώρισαν ότι η ONB με όλο το φάσμα της είναι συχνή και οδηγεί σε αύξηση στη θνητότητα εντός του νοσοκομείου. Οι Uchino και συν. (3) προσέγγισαν την προβλεπτική ικανότητα της σταδιοποίησης κατά RIFLE σε 20,126 ασθενείς που εισήχθησαν σε ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο για διάστημα >24 ώρες για 3 χρόνια. Περίπου 9% των ασθενών κατατάχθηκαν στο στάδιο RIFLE-R, 5% στο I και 3.5% στο F. Οι συγγραφείς επιπλέον κατέγραψαν μία σχεδόν γραμμική αύξηση της θνητότητας εντός του νοσοκομείου, με την αύξηση του σταδίου RIFLE, με τους ασθενείς με στάδιο R να εμφανίζουν 3 φορές μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τους νοσηλευόμενους χωρίς ONB.

Η ONB σχετίζεται με κακή κλινική έκβαση στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Η νοσοκομειακή θνητότητα της ONB αγγίζει το 10-20%, χωρίς να συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς των ΜΕΘ (4). Επιπλέον είναι σαφής η ισχυρή και κλιμακούμενη συσχέτιση της σοβαρότητας της νεφρικής προσβολής με την πιθανότητα κακής έκβασης (3,4). Τόσο η παρουσία όσο και η ένταση της

ONB σχετίζονται με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας, αυξημένα ποσοστά ανάγκης νοσηλείας σε ΜΕΘ, μεγαλύτερη ανάγκη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης και υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε χρόνια και τελικού σταδίου νεφρική βλάβη (3,4). Ενδεικτικά αναφέρεται η αναγνώριση χρόνιας νεφρικής βλάβης στο 24.6% των νοσηλευόμενων ασθενών εκτός ΜΕΘ κατά τη διάρκεια τριετούς παρακολούθησης (4).

Η επιδημιολογία της ONB στη ΜΕΘ μελετήθηκε σε 120.123 ασθενείς που εισήχθησαν στις 57 ΜΕΘ της Αυστραλίας σε διάστημα 5 ετών (5). Η ONB παρατηρήθηκε στο 36.1% των ασθενών, εκ των οποίων 16.3% κατατάχθηκαν στο στάδιο R, 13.6% στο I και 6.3% στο F. Η ONB συσχετίστηκε με αύξηση της θνητότητας (odds ratio 3.29; 95% CI 3.19–3.41; $p < 0.0001$). Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, κάθε στάδιο κατά RIFLE σχετίστηκε ανεξάρτητα με την ενδονοσοκομειακή θνητότητα (odds ratio: R 1.58, I 2.54, and F 3.22). Βέβαια, αυτή η μελέτη περιοριζόταν στην ONB εντός της πρώτης ημέρας ή πριν τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, οπότε κατά κάποιο τρόπο εκφράζει την ONB της κοινότητας. Ο Hoste και συν (6) κατέγραψαν εμφάνιση ONB στα 2/3 των βαρέως πασχόντων ασθενών, ενώ τα κριτήρια RIFLE πληρούνταν μόνο στο 22% των ασθενών κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Στην πολυπαραγοντική αυτή μελέτη, η εμφάνιση ONB (hazard ratio 1.7; 95% CI 1.28–2.13; $p < 0.001$) και τα στάδια RIFLE I (hazard ratio 1.4; 95% CI 1.02–1.88; $p = 0.037$) και F (hazard ratio 2.7; 95% CI 2.03–3.55; $p < 0.001$) συσχετίστηκαν σημαντικά με τη θνητότητα μετά την προσθήκη πολλαπλών μεταβλητών. Τέλος, οι Ali και συν. (7) μελέτησαν την επίπτωση της ONB στη βόρεια Σκωτία, σε έναν γεωγραφικό πληθυσμό 523.390 ατόμων. Η εμφάνιση της ONB υπολογίστηκε σε 2147 ασθενείς ανά εκατομμύριο, ενώ η σταδιοποίηση της ήταν χρήσιμη για την πρόβλεψη της ανάκαμψης της νεφρικής βλάβης ($p < 0.001$), της ανάγκης για ΘΝΥ ($p < 0.001$), το διάστημα παραμονής στο νοσοκομείο για τους επιβιώσαντες ($p < 0.001$) και την ενδονοσοκομειακή θνητότητα ($p = 0.035$). Η σήψη αποτελούσε τον αιτιολογικό παράγοντα της ONB στο 47% των περιπτώσεων.

Το 2015 δημοσιεύτηκε μια διεθνής πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης με την επωνυμία AKI-EPI (The Acute Kidney Injury–Epidemiologic Prospective Investigation study) αναφορικά με την επιδημιολογία της ONB στις ΜΕΘ παγκοσμίως, βάσει των τελευταίων ορισμών (8). Στη μελέτη συμμετείχαν 97 ΜΕΘ από 33 διαφορετικές χώρες (15 ευρωπαϊκές, 5 Βόρειας Αμερικής, 5 ασιατικές, 4 Νότιας Αμερικής, 2 αφρικανικές και 2 από την Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία) με συνολικό αριθμό ασθενών 1802. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης περισσότεροι από το 50% των ασθενών ανέπτυξαν ONB [57.3%; 95% CI 55.0–59.6]. Περίπου το 1/5 εμφάνισαν ONB σταδίου I, το 1/10 σταδίου II και το 1/3 σταδίου III. Η ΘΝΥ χρησιμοποιήθηκε στο 13.5% των ασθενών ΜΕΘ (23.5% των ασθενών με ONB). Η σοβαρότητα της νεφρικής προσβολής συσχετίστηκε με την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, ακόμα και μετά τη διόρθωση για πιθανές συμμεταβλητές [odds ratio στάδιο I = 1.679 (95% CI 0.890–3.169; $p =$

0.109), στάδιο II = 2.945 (95% CI 1.382-6.276; $p = 0.005$), στάδιο III = 6.884 (95% CI 3.876-12.228; $p < 0.001$). Τα ποσοστά ONB και θνητότητας ήταν παρόμοια μεταξύ των διαφόρων χωρών. Τέλος οι ασθενείς με νεφρική προσβολή παρουσίαζαν χειρότερη νεφρική λειτουργία κατά την έξοδο από το νοσοκομείο σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν ONB [eGFR < 60 mL/min/1.73 m² στο 47.7% (95% CI 43.6-51.7) έναντι 14.8% (95% CI 11.9-18.2), $p < 0.001$], οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση της ONB στη δημόσια υγεία παίρνει επιδημικές διαστάσεις και καθιστώντας αναγκαία την έγκαιρη παρέμβαση για την επιτυχημένη πρόληψη ή θεραπεία (8).

2.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Σε μελέτη 5383 βαρέως πασχόντων ασθενών, η φυλή και το φύλο δε φάνηκε να τροποποιούν την προδιάθεση για ONB, σε αντίθεση με την ηλικία που αποτελεί σταθερό παράγοντα κινδύνου (9). Είναι ενδιαφέρον ότι οι χειρουργικές εισαγωγές εμφάνισαν μεγαλύτερη πιθανότητα ONB σε σχέση με τις παθολογικές ή τις εισαγωγές στη ΜΕΘ για καρδιαγγειακά, νευρολογικά ή αναπνευστικά προβλήματα, ενώ αυτές οι εισαγωγές που αφορούσαν τραύμα ή ογκολογικά περιστατικά είχαν μικρότερη συχνότητα εμφάνισης ONB (9).

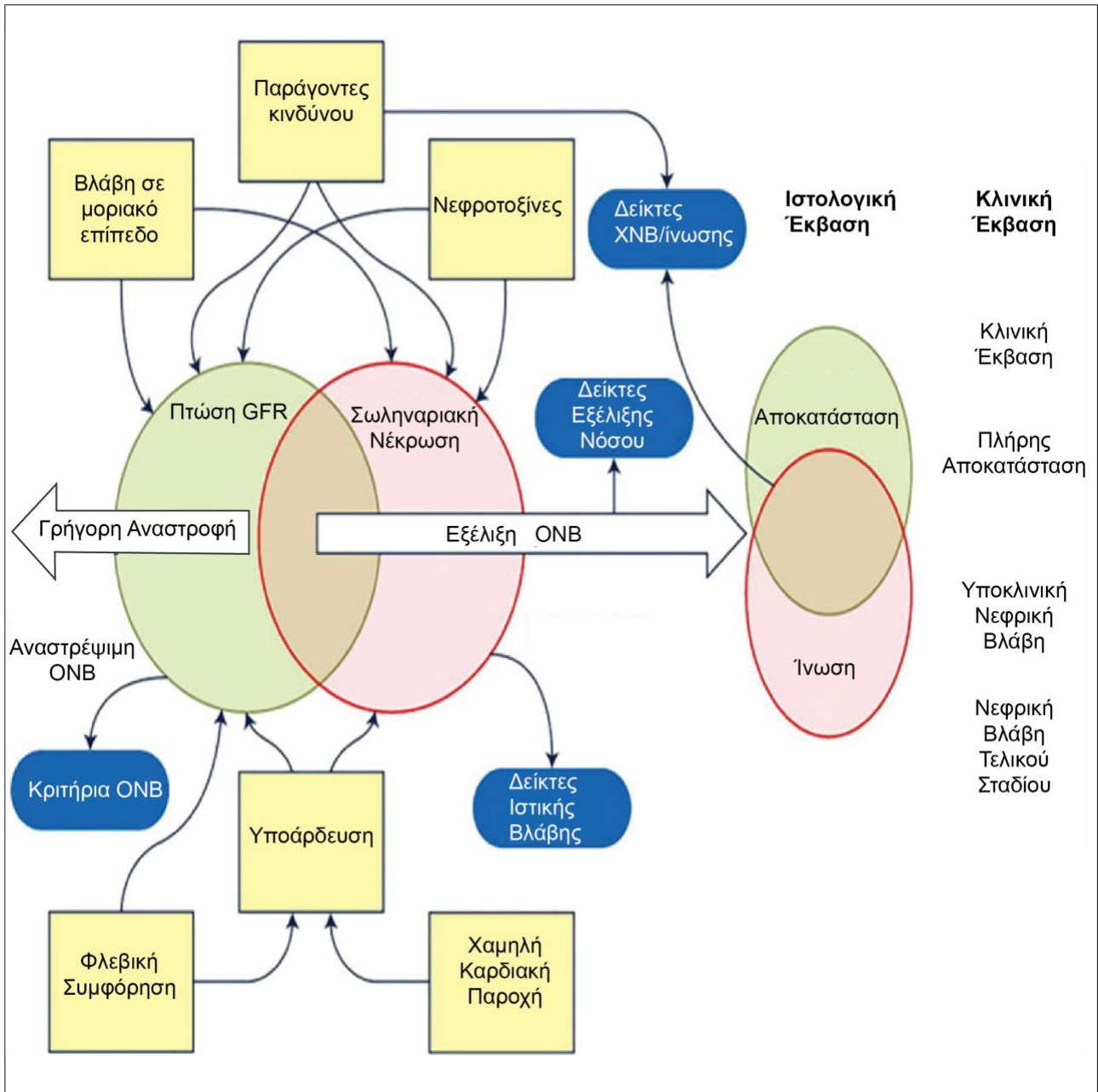
Είναι γεγονός ότι η πιθανότητα νόσησης εκφράζει την αλληλεπίδραση μεταξύ προδιαθεσικών παραγόντων και έκθεσης σε αιτιολογικό παράγοντα. Οι πιο συχνοί αιτιολογικοί παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν ONB στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι η σήψη, η μείζονα χειρουργική επέμβαση (κυρίως καρδιοχειρουργική ή αγγειοχειρουργική επέμβαση) και η μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (3,8,9) με τη σήψη και τη σηπτική καταπληξία να ενοχοποιούνται για 50% των περιπτώσεων (3,8,9). Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι η σηπτική ONB ευθύνεται για βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο κίνδυνο θανάτου (8,9). Το τραύμα, η αιμορραγική παγκρεατίτιδα και η υπογκαιμία, αποτελούν επιπλέον αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας (10). Επιπροσθέτως, τα νεφροτοξικά φάρμακα και οι ενδοφλέβιες σκιαγραφικές ουσίες αποτελούν σημαντικούς παράγοντες έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (10-13). Τα φάρμακα αποτελούν αιτία ONB, πρωταρχική ή δευτερεύουσα, στο 25% των ασθενών ΜΕΘ με επιβαρυντική δράση σε όλες τις φάσεις παραγωγής ούρων (12). Το 22% από τα κυρίως χρησιμοποιούμενα φάρμακα στη ΜΕΘ ενηλίκων έχουν θεωρηθεί ως δυνητικά νεφροτοξικά (12). Αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατες μελέτες παρατήρησης δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης ONB μεταξύ των ασθενών που εκτέθηκαν ή όχι σε σκιαγραφικές ουσίες νέας γενιάς, καταδεικνύοντας ότι η από σκιαγραφικές ουσίες προκαλούμενη νεφρική δυσλειτουργία εμφανίζει πολύ χαμηλότερη επίπτωση από ότι μέχρι

σήμερα θεωρείτο (13-15). Οι συνοσηρότητες που φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα ONB, ιδίως σε συνδυασμό με τα νεφροτοξικά φάρμακα, είναι η χρόνια νεφρική βλάβη, η κίρρωση και η ηπατική ανεπάρκεια ανεξαρτήτου αιτιολογίας, η χρόνια αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, η πνευμονική υπέρταση με ή χωρίς δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και οι κακοήθειες (16) .

2.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθοφυσιολογία της ONB δεν έχει μελετηθεί πλήρως δεδομένου ότι οι νεφροί είναι από τα πλέον πολύπλοκα ως προς τη λειτουργία τους όργανα. Τα ζωικά μοντέλα δεν ανταποκρίνονται με ακρίβεια στην ανθρώπινη παθοφυσιολογία, όπου οι συνοσηρότητες παίζουν σημαντικό ρόλο (17). Το δε σύνδρομο της ONB είναι ετερογενές όπως κατέδειξαν πρόσφατες μελέτες σε ζώα, όπου διαπιστώθηκαν διαφορετικές απαντήσεις, γενετικά προκαθορισμένες, σε υπογκαιμικά, ισχαιμικά και σηπτικά μοντέλα ONB (18,19). Στην κλινική πρακτική, είναι πιθανό να υπάρχουν ευδιάκριτα αλλά επικαλυπτόμενα παθοφυσιολογικά αίτια ONB που απαιτούν εξατομικευμένη αντιμετώπιση (19), γεγονός που μπορεί να ερμηνεύσει την αποτυχία των θεραπευτικών παρεμβάσεων στις κλινικές μελέτες. Με εξαίρεση την ειδική διάμεση νεφρική βλάβη, η ONB μπορεί να κυμαίνεται από την ελάττωση του GFR, με τη μεσολάβηση συστηματικών ή τοπικών αιμοδυναμικών μεταβολών και την εμφάνιση σωληναριακής δυσπραγίας ή βλάβης έως την καθαρά σωληναριακή νέκρωση. Οι ιστολογικές μεταβολές της ONB στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι γενικά τοπικές και μέτριας βαρύτητας (20). Στα πλαίσια της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας της νεφρικής δυσλειτουργίας, στοιχεία φλεγμονώδους, ισχαιμικής και νεφροτοξικής βλάβης συνυπάρχουν και μπορεί να επηρεάζονται σε διαφορετικό βαθμό από τις υποκείμενες νόσους (21) (**εικόνα 3**).

Η αλληλεπίδραση των διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών είναι πολύ εμφανής στη σήψη, που αποτελεί, όπως προαναφέρθηκε, και την πιο συχνή αιτία ONB στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς (22). Γενικά, η ισχαιμική παράμετρος της βλάβης δε φαίνεται να οφείλεται στη μείωση της συνολικής νεφρικής αιματικής ροής αλλά σε τοπικές περισπειραματικές μεταβολές που ελαττώνουν τη σπειραματική αιματική ροή, και σε φλεγμονώδους αιτιολογίας δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που οδηγεί σε μικροαγγειακές διαταραχές και σχηματισμό μικροθρόμβων (22,23). Άλλωστε τα ενδοθηλιακά κύτταρα καθορίζουν σημαντικά τον αγγειακό τόνο, τη λειτουργία των λευκοκυττάρων και την απαντητικότητα των λείων μυϊκών κυττάρων. Η αγγειοσύσπασση του προσαγωγού αρτηριδίου θεωρείται αποτέλεσμα παρά αιτία της σωληναριακής δυσλειτουργίας (23). Η ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διεργασίας μεσολαβείτε από μόρια DAMPs (damage-associated molecular patterns) και PAMPs



Εικόνα 3: Η πολύπλοκη παθοφυσιολογία της ONB: με πράσινο σημειώνονται οι λειτουργικές/αναστρέψιμες διεργασίες και με κόκκινο η οξεία και χρόνια νεφρική βλάβη. τα κίτρινα κουτιά καταγράφουν τους αιτιολογικούς παράγοντες, ενώ τα μπλε κουτιά τις διαγνωστικές εξετάσεις. (21)

(pathogen-associated molecular patterns) που υπάρχουν στα περισωληναριακά τριχοειδή και υπόκεινται σε σωληναριακή διήθηση με αποτέλεσμα να αλληλεπιδρούν με υποδοχείς της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων (Toll-like receptors) στο εγγύς ουροφόρο σωληνάριο (24). Η επιστράτευση των ανοσολογικών κυττάρων, από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και

χημειοκίνες, προκαλούν επιπλέον βλάβη στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και ενισχύουν τη φλεγμονώδη απάντηση (24). Βέβαια, επιπλέον της φλεγμονώδους διεργασίας, πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα προτείνουν τη συμμετοχή και άλλων μηχανισμών, όπως η διακοπή του κυτταρικού κύκλου, η ατελής αυτοφαγοκυττάρωση, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και ο μεταβολικός επαναπρογραμματισμός, στη παθοφυσιολογία της σωληναριακής δυσλειτουργίας στην ONB (22).

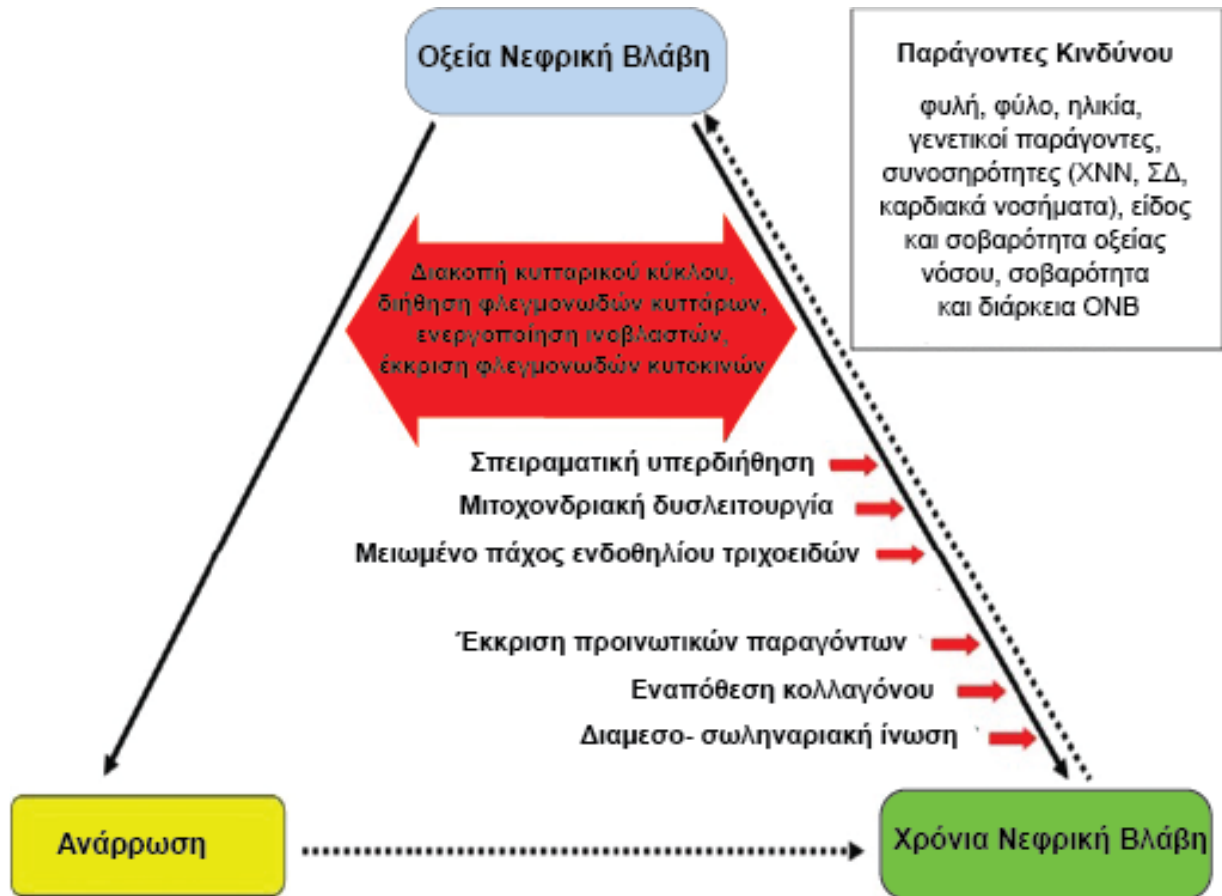
2.4.1 Αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας

Οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του επιθηλίου έχουν μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα πρόκλησης ισχαιμικής νεφρικής βλάβης σε ζώα, όπου παρατηρήθηκε η παρουσία αναγεννητικών κυττάρων στα προσβεβλημένα σωληνάκια. Φαίνεται ότι ο πληθυσμός αυτών των κυττάρων στη φάση της ανάνηψης, προέρχεται από τα επιθηλιακά σωληναριακά κύτταρα που επιβίωσαν, τα οποία αποδιαφοροποιούνται, μεταναστεύουν κατά μήκος της βασικής μεμβράνης, πολλαπλασιάζονται για να αποκαταστήσουν τον αριθμό των κυττάρων και στη συνέχεια διαφοροποιούνται, οδηγώντας στην αποκατάσταση της λειτουργικής ακεραιότητας του νεφρώνα (25). Συγχρόνως βλαστοκύτταρα εκ του μυελού των οστών είναι υπεύθυνα για την έκκριση των αυξητικών παραγόντων (25) (**εικόνα 4**).

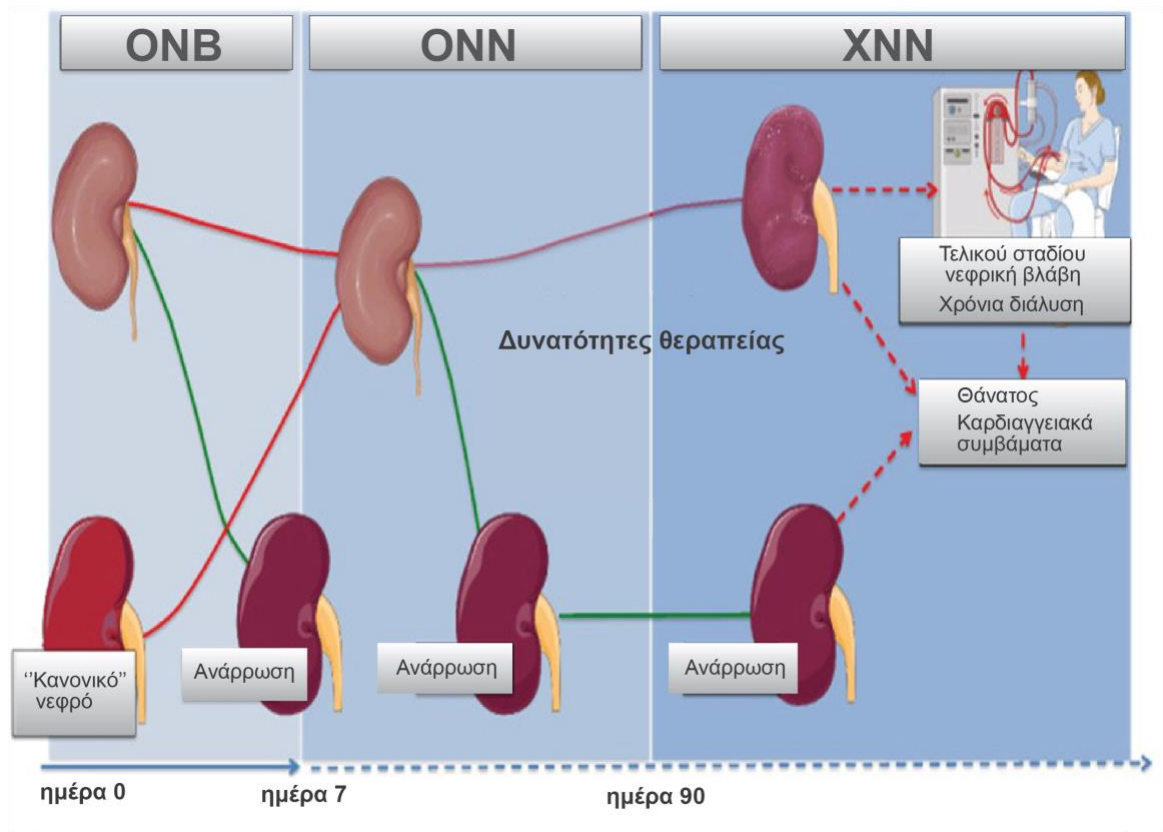
Στη φάση της αποκατάστασης, από την άλλη μπορεί να μην έχουμε την επιθυμητή κυτταρική αποκατάσταση της λειτουργικής ακεραιότητας του νεφρώνα, αλλά παρατεταμένη σωληναριοδιάμεση φλεγμονή, πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και υπερβολική εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας, που με τη σειρά τους οδηγούν σε πιο μόνιμο περιορισμό της νεφρικής λειτουργίας (26). Η συχνότητα, βαρύτητα και διάρκεια της βλάβης καθώς και η πρωτύτερη φυσική κατάσταση του νεφρικού παρεγχύματος (ηλικία, ΧΝΒ), προδιαθέτουν στη μη ικανοποιητική αναγέννηση. Επιπλέον, η παρατεταμένη απώλεια περισωληναριακών μικροαγγείων σε συνδυασμό με τη μειωμένη έκφραση αγγειογενετικών παραγόντων (όπως ο VEGF) οδηγεί σε μακροχρόνια υποξία και ίνωση του παρεγχύματος (26).

Στην κλινική πράξη, η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα, με πολλούς αρρώστους να μην μπορούν να ανακάμψουν (7,16) (**εικόνα 5,6**). Οι Chertow και συν (27), κατέδειξαν σε μελέτη βαρέως πασχόντων ασθενών που χρειάστηκαν ΘΝΥ, ότι το 33% των ασθενών που επιβίωσαν παρέμεναν σε νεφρική κάθαρση έως και 12 μήνες μετά. Η μελέτη του Acute Renal Failure Trials Network περιελάμβανε 1124 ασθενείς με σοβαρή ONB, και περίπου το 25% των ασθενών με καλή κλινική έκβαση παρέμεναν εξαρτώμενη από ΘΝΥ την 60^η ημέρα (28). Όμως μελέτη από την Αυστραλία με 1508 ασθενείς με σοβαρή ONB αναφέρει ότι μόνο το 5.4% των επιβιωσάντων τελικά χρειαζόταν ΘΝΥ έως την 90^η ημέρα (29).

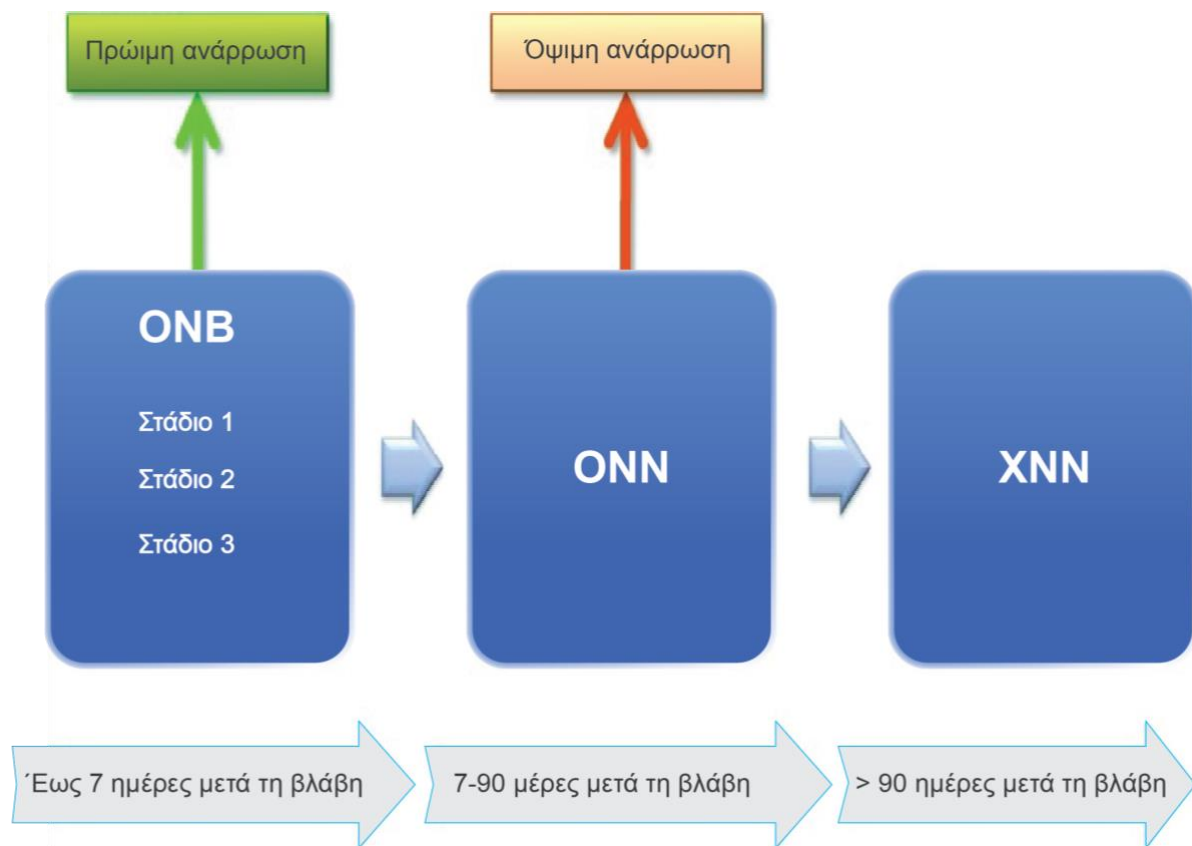
Τελικά, υπάρχουν ενδιαφέροντες ενδείξεις που υπονοούν ότι ακόμα και η λιγότερο σοβαρή ONB μπορεί να έχει μακροπρόθεσμα αποτελέσματα οδηγώντας σε ΧΝΒ και καρδιαγγειακά νοσήματα (8).



Εικόνα 4: Παθοφυσιολογία της ανάκαμψης της νεφρικής λειτουργίας. (25)



Εικόνα 5: Παροδική ή εμμένουσα νεφρική ONB και χρόνια νεφρική βλάβη. (21)

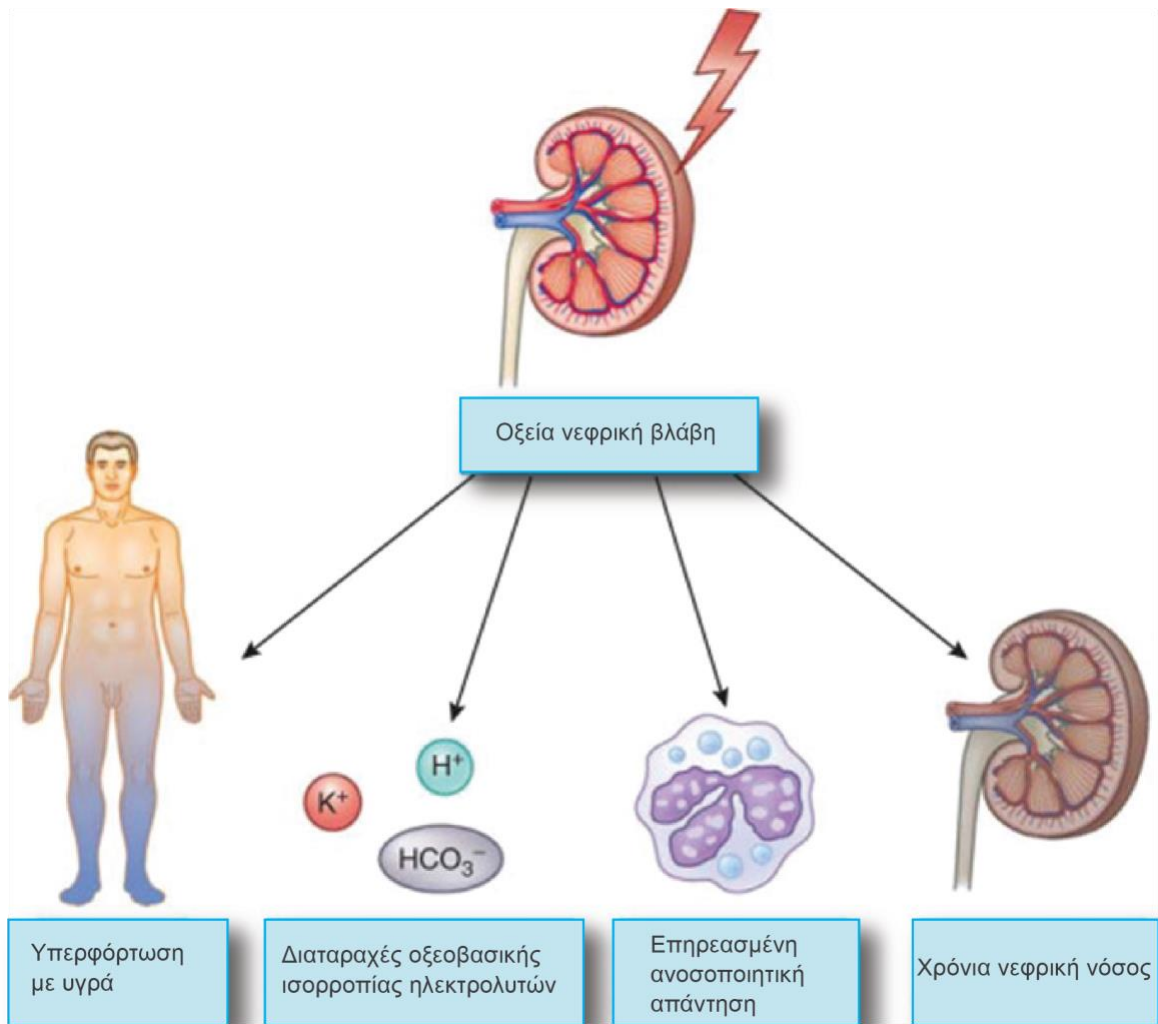


Εικόνα 6: Μετά την ανάπτυξη της ONB, το νεφρικό παρέγχυμα μπορεί να ανακάμψει εντός των επόμενων 3 μηνών [Acute kidney disease (AKD)] ή να οδηγηθεί σε μόνιμη βλάβη [chronic kidney disease (CKD)]. (25)

2.5. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η οξεία νεφρική βλάβη αναγνωρίζεται πλέον ως μια δυναμική διαδικασία η οποία εγείρεται από μια πρώιμη αναστρέψιμη κατάσταση και στη συνέχεια μονιμοποιείται με αποτέλεσμα εμμένουσα νεφρική δυσλειτουργία, κυτταρικό θάνατο και καθυστερημένη ή μη δυνατή ανάκαμψη του οργάνου (9,30,31). Δυστυχώς παρά τις εντατικές έρευνες δεν είναι ακόμα απολύτως σαφές γιατί η ONB μπορεί να σχετίζεται με τόσα ανεπιθύμητα αποτελέσματα στο εγγύς ή απώτερο μέλλον. Παρά το γεγονός ότι η ONB άμεσα σχετίζεται με την επηρεασμένη σπειραματική ή σωληναριακή λειτουργία, που μπορεί να παρουσιαστεί ως υπερκαλσιμία, πνευμονικό οίδημα, περικαρδίτιδα ή εγκεφαλοπάθεια, άλλες επιδράσεις είναι λιγότερο εμφανής ή δεν είναι εμφανής μέχρι ο ασθενής να λάβει εξιτήριο από το νοσοκομείο (**εικόνα 7**). Σε αυτές τις επιδράσεις φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο η ανοσολογική απάντηση στην ONB, με το τραυματισμένο σωληναριακό επιθήλιο να απελευθερώνει φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες που βοηθούν στην επιστράτευση των ανοσολογικών κυττάρων και ενεργοποιούν έναν καταρράκτη μοριακών συμβάντων. Παρά όλα αυτά όμως, η έγκαιρη αναζωογόνηση και η αποκατάσταση της επαρκούς παροχής στη σπλαγχνική κυκλοφορία είναι ο πρωτεύων και πιο απτός στόχος στους βαρέως πασχόντες ασθενείς για την αποφυγή ανάπτυξης ONB.

Η παθοφυσιολογία της ONB όπως προαναφέρθηκε δεν είναι απολύτως γνωστή (26). Στους ασθενείς με υποάρδευση των νεφρών φαίνεται ότι λαμβάνει χώρα ενεργοποίηση αντιρροπιστικών μηχανισμών με στόχο τη διατήρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την άμβλυνση της αγγειοσυσπαστικής αντίδρασης του προσαγωγού αρτηριδίου και την αγγειοδιαστολή αυτού, την αγγειοσύσπασση του απαγωγού αρτηριδίου καθώς και την ενεργοποίηση νευρο-ορμονικών οδών με σκοπό την αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης και τη διατήρηση της καρδιακής παροχής (32). Έχει αναφερθεί αύξηση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων σε μελέτες σε ζώα, με αποτέλεσμα ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής και δυνητικά νεφρική ισχαιμία (33-35). Από την άλλη μεριά, πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η ONB που οφείλεται σε σηπτική καταπληξία μάλλον σχετίζεται περισσότερο με αγγειοδιαστολή των νεφρικών αγγείων και αυξημένη αιματική ροή (36,37). Οι Langenberg και συν παρατήρησαν έντονη νεφρική αγγειοδιαστολή σε νεφρά προβάτων μετά από πρόκληση σηπτικής καταπληξίας η οποία δεν αντιμετωπίστηκε με υγρά ή αγγειοσυσπαστικά. Η κρεατινίνη ορού στο ίδιο πειραματικό μοντέλο αυξήθηκε σημαντικά μετά από 24 ώρες, ενώ το κλάσμα έκκρισης νατρίου και ουρίας (fractional excretion of sodium and urea) μειώθηκε στις πρώτες 48 ώρες, όπως αναμένεται στην περίπτωση της προνεφρικής αζωθαιμίας (37).



Εικόνα 7: Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) μπορεί να έχει άμεσα εμφανή αποτελέσματα, αλλά και λιγότερο αναγνωρίσιμες ή καθυστερημένες επιδράσεις. Η υπερφόρτωση όγκου και οι διαταραχές ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας αντιπροσωπεύουν ευχερώς αναγνωρίσιμες πηγές της ONB, σε αντίθεση με τον επηρεασμένο ανοσολογικό μηχανισμό και τη χρόνια νεφρική βλάβη. (9)

2.5.1 Οι περιορισμοί της κρεατινίνης

Μέχρι σήμερα, η μεταβολή της κρεατινίνης του ορού (sCr) έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της ONB. Όμως υπάρχουν πολλοί περιορισμοί ως προς τη χρήση της ως δείκτη των οξέων μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας (38). Πρώτον, είναι γνωστό ότι τα επίπεδα της επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη δίαιτα, τη μυϊκή μάζα, τη λήψη φαρμάκων και την εξαντλητική άσκηση. Επιπλέον, η σωληναριακή έκκριση αφορά μόνο το 10-40% της κάθαρσης της sCr, γεγονός που μπορεί να συγκαλύψει την ελάττωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate-GFR). Τέλος, η τιμή της sCr μετρείται παθολογική όταν ο GFR έχει επηρεαστεί τουλάχιστον κατά 50%. Κατά συνέπεια, αναγνωρίζεται μία καθυστέρηση ανάμεσα στη νεφρική βλάβη και την αύξηση της sCr, η οποία πιθανώς και να χρειάζεται έως 24 ώρες μέχρι η συγκέντρωσή της να αυξηθεί αισθητά στο αίμα. Όπως αναπτύχθηκε παραπάνω η βιολογική βλάβη σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο μάλλον προηγείται του κλινικού φάσματος της ONB και η sCr απέχει κατά πολύ από την πρώιμη διάγνωση αυτής. Από την άλλη μεριά τα προσβεβλημένα σωληναριακά κύτταρα φαίνεται, βάσει μελετών, να εκκρίνουν ποικιλία μορίων αρκετές ώρες πριν τη λειτουργική έκπτωση που γίνεται αντιληπτή με την αύξηση της sCr. Βάσει των ανωτέρω, κατά καιρούς, μελετήθηκαν διάφοροι βιοδείκτες, οι οποίοι θα αναφερθούν εν συντομία παρακάτω, με στόχο την ανάδειξη στρατηγικών έγκαιρης παρέμβασης με βάση τα επίπεδα αυτών στο αίμα ή στα ούρα. Λαμβάνοντας υπόψιν τις επιδημικές διαστάσεις της ONB στο γενικό πληθυσμό αλλά κυρίως στους ασθενείς ΜΕΘ, η ανάγκη αυτής της προσπάθειας κρίνεται επιτακτική (38,39).

2.5.2 Νεότεροι βιοδείκτες ONB

Εδώ ανήκουν κυρίως οι παρακάτω δείκτες: NGAL, IL-18, CysC, KIM-1, L-FABP και NAG.

1. NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)

Η ανθρώπινη NGAL αρχικά ταυτοποιήθηκε σαν μία πρωτεΐνη μοριακού βάρους 25kD, ομοιοπολικά συνδεδεμένη με τη ζελατινάση (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) των ανθρώπινων ουδετεροφίλων. Η NGAL εκφράζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα σε αρκετούς ανθρώπινους ιστούς, όπως η τραχεία, ο πνεύμονας, ο στόμαχος και το παχύ έντερο. Χαρακτηριστικά, η έκφρασή της αυξάνεται σε ενεργοποιημένα ενδοθήλια, όπως για παράδειγμα σε περιοχές φλεγμονής ή νεοπλασίας, αλλά είναι απύσχα σε μη εμπλεκόμενες περιοχές. Υπάρχουν δε δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο της NGAL ως ρυθμιστή του επιθηλιακού φαινοτύπου, επάγοντας το σχηματισμό των νεφρικών επιθηλίων στα έμβρυα και τους ενήλικες (38).

Η NGAL του πλάσματος (pNGAL) διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα και επαναρροφάται σε μεγάλο ποσοστό στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια μέσω ενδοκύττωσης. Η απέκκριση της NGAL (uNGAL) είναι πιθανή όταν υπάρχει ταυτόχρονη βλάβη των σωληναρίων που εμποδίζει την επαναρρόφησή της και/ή αυξάνει τη σύνθεσή της. Η ONB έχει ως αποτέλεσμα μία δραματική αύξηση του NGAL-mRNA σε μακρινά όργανα, ειδικά στους πνεύμονες και το ήπαρ. Επιπλέον, η NGAL μπορεί να αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης και να απελευθερώνεται από ουδετερόφιλα, μακροφάγα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ η μειωμένη νεφρική της κάθαρση εξαιτίας ONB την αθροίζει στη συστηματική κυκλοφορία (39).

Η NGAL είναι το μόριο που έχει μελετηθεί καλύτερα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ. Οι AUCs για την εμφάνιση ONB για την pNGAL κυμαίνονται από 0.45-0.92 και για την uNGAL 0.48-0.80 σε μελέτες παρατήρησης ενήλικων ασθενών ΜΕΘ (38,39). Σε μελέτη 510 βαρέως πασχόντων ασθενών ΜΕΘ, οι de Geus και συν (40) διαπίστωσαν ότι η u-NGAL ήταν ο μόνος βιοδείκτης που μπορούσε να διαφοροποιήσει την παροδική από την εμμένουσα νεφρική βλάβη (AUC=0.80).

Η επίδραση της σήψης στα επίπεδα NGAL των βαρέως πασχόντων ενηλίκων ασθενών είναι αμφιλεγόμενη. Ο Martesson και συν (41) μελέτησαν την προγνωστική αξία των pNGAL και uNGAL για την πρώιμη ανίχνευση ONB σε 65 σηπτικούς ασθενείς, κανένας από τους οποίους δεν είχε ONB κατά την εισαγωγή. Οι AUCs για τη πρόβλεψη ONB μετά 12 ώρες ήταν 0.86 για την uNGAL και 0.67 για την pNGAL, αντίστοιχα. Διαπίστωσαν επίσης ότι η uNGAL είναι πιο ισχυρός δείκτης από την pNGAL σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, διότι τα επίπεδά της uNGAL παραμένουν σε φυσιολογικά όρια ακόμη και όταν η pNGAL αυξάνει σε ασθενείς χωρίς ONB. Επιπλέον, ο Bagsaw και συν (42) κατέγραψαν σημαντικά υψηλότερες τιμές NGAL, πλάσματος και ούρων, στους ασθενείς με ONB οφειλόμενη σε σήψη σε σύγκριση με την ONB μη οφειλόμενη σε σήψη. Παρατήρηση που όμως δεν επιβεβαιώθηκε σε επόμενες μελέτες (38,39).

Είναι γεγονός λοιπόν, ότι ο βαθμός κατά τον οποίο η ONB συμβάλει στα επίπεδα NGAL θα μπορούσε να συγχυστεί από την έκλυση NGAL στην κυκλοφορία σε σηπτικές καταστάσεις, ιδιαίτερα συχνές στο περιβάλλον της ΜΕΘ. Επιπλέον, τα επίπεδα της pNGAL επηρεάζονται και από διάφορες άλλες συνοδές καταστάσεις, όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η χρόνια υπέρταση, η αναιμία, η υποξία και οι κακοήθειες (43). Τέλος, οι δημοσιευμένες μελέτες έχουν ταυτοποιήσει την ηλικία σαν ένα παράγοντα ικανό να τροποποιήσει την απόδοση της NGAL ως βιοδείκτη της ONB, με μεγαλύτερη προβλεπτική ικανότητα στα παιδιά (overall AUC 0.93) από ότι στους ενήλικες (overall AUC 0.78) (44)

2. CYSTATIN-C (CysC)

Η CysC είναι ένας ενδογενής αναστολέας πρωτεασών κυστεΐνης μοριακού βάρους 13 kD που συντίθεται και απελευθερώνεται στο αίμα με σχετικά σταθερό ρυθμό από όλα τα εμπύρνηα κύτταρα. Διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, επαναρροφάται πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, όπου και διασπάται γρήγορα, και δεν εκκρίνεται (38).

Παρόλο που υπάρχει η δυνατότητα για γρήγορη και αξιόπιστη μέτρηση της CysC, ο συνολικός αριθμός ενηλίκων ασθενών ΜΕΘ που έχουν μελετηθεί για ανάπτυξη ONB παραμένει σχετικά μικρός με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η προγνωστική ικανότητα της pCysC για την πρόγνωση της ONB έως 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ στις διάφορες μελέτες καταγράφηκε από μέτρια έως άριστη (AUC 0.72-0.89), ενώ φαίνεται να μπορεί να αναγνωρίσει τους ασθενείς με εμμένουσα βλάβη (45). Από την άλλη μεριά, τα αποτελέσματα των μελετών στη βιβλιογραφία όσο αφορά την πρωιμότερη αύξηση της CysC σε σχέση με την sCr είναι αντικρουόμενα (46,47) και η προγνωστική ικανότητα της CysC για ανάγκη εφαρμογής θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης καταγράφεται πτωχή (AUC 0.60-0.66) (46,47). Τέλος, εάν η παρουσία της σήψης επηρεάζει ή όχι τα επίπεδα της CysC δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη. Η Nejat και συν (45) σε μία δίκεντρική μελέτη 444 βαρέως πασχόντων ασθενών βρήκαν ότι μόνο η uCysC παρέμενε ανεξάρτητα σχετιζόμενη με τη σήψη (OR 3.43, 95%CI: 2.46-4.78) και η τιμή της μπορούσε να προβλέψει την εμφάνιση ONB εντός 48 ωρών στους ασθενείς με σήψη (AUC 0.71) αλλά όχι σε αυτούς χωρίς (AUC 0.45). Τα παραπάνω δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες μελέτες (48).

3. INTERLEUKIN-18 (IL-18)

Πρόκειται για μία φλεγμονώδη κυτταροκίνη που εκφράζεται σταθερά στα κύτταρα του άπυ εσπειραμένου και του αθροιστικού σωληναρίου του υγιούς ανθρώπινου νεφρού. Κατά την ισχαιμική ONB, η ενδοκυτάρια πρωτεάση κυστεΐνης caspase-1 μετατρέπει την pro IL-18 στην ενεργή μορφή της IL-18, η οποία απελευθερώνεται από τα σωληναριακά κύτταρα και συμβάλλει στη διήθησή τους από ουδετερόφιλα (49).

Παρά το γεγονός ότι σε πολυπαραγοντική ανάλυση ασθενών του δικτύου ARDSnet (50) βρέθηκε ότι επίπεδα της IL-18 στα ούρα (uIL-18) σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ONB (OR 6.5, 95%CI: 2.1-20.4), η απόδοση του δείκτη για την πρόβλεψη της ONB εντός 48 ωρών μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ δεν είναι ικανοποιητική (AUC 0.55-0.65) σε διάφορες μελέτες (38), ενώ καταγράφονται μέτριες και οι AUCs για την πρόβλεψη ανάγκης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης και για θάνατο (38).

4. LIVER TYPE-FATTY ACID-BINDING PROTEIN (L-FABP)

Η L-FABP είναι ένα γνωστό ενδοκυττάριο συνοδευτικό μόριο (chaperone), με κύρια λειτουργία την πρόσληψη των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το πλάσμα και τη μεταφορά τους στα μιτοχόνδρια, στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στον πυρήνα ή στο κυτταρόπλασμα για διάφορες ενδοκυττάρειες λειτουργίες, όπως είναι ο σχηματισμός μεμβρανών και η ρύθμιση των πρωτεϊνών και του μεταβολισμού.

Τα επίπεδα της L-FABP των ούρων (uL-FABP) σε μικρή μελέτη ασθενών με σηπτική καταπληξία (51) φαίνεται να αντανakλούν τη σοβαρότητα της σωληναριακής βλάβης στους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι η μέγιστη τιμή των επιπέδων της uL-FABP συμβαίνει μεταξύ 30 και 0 ωρών πριν την αντίστοιχη αύξηση της sCr (AUC 0.95), ενώ τα επίπεδα της uL-FABP εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση με τη θνητότητα (AUC>0.90) (38,39). Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα όμως αφορούν μελέτες με συνολικά μικρό αριθμό ασθενών και πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες σειρές.

5. KIDNEY INJURY MOLECULE-1 (KIM-1)

Πρόκειται για μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που δεν είναι ανιχνεύσιμη στο φυσιολογικό νεφρικό ιστό ή στα ούρα, αλλά εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στα αποδιαφοροποιημένα εγγύς σωληναριακά νεφρικά κύτταρα μετά από ισχαιμική ή τοξική βλάβη (38).

Σε μεγάλη προοπτική μελέτη 529 ασθενών, ο Endre και συν (52) βρήκαν ότι οι AUCs του KIM-1 των ούρων (uKIM-1) για την πρόβλεψη ONB 48 ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, για την ανάγκη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης και για τη θνησιμότητα εντός 7 ημερών ήταν 0.55, 0.62, και 0.56 αντίστοιχα.

6. N-ACETYL -β-D-GLUCOSAMIDASE (NAG)

Η NAG είναι ένα λυσοσωμικό ένζυμο, το οποίο βρίσκεται κυρίως στα εγγύς σωληνάκια και συνεπώς η αυξημένη παρουσία της στα ούρα είναι ενδεικτική βλάβης στα σωληναριακά κύτταρα, δεδομένου του γεγονότος ότι λόγω του σχετικά υψηλού μοριακού της βάρους δεν διηθείται από το σπείραμα.

Η μεγαλύτερη μελέτη που αφορά αυτόν τον βιοδείκτη είναι των Doi και συν (53) με 339 ασθενείς ΜΕΘ. Βρέθηκε ότι είναι ένας μέτριος δείκτης, τόσο για την πρόβλεψη της ONB εντός μίας

εβδομάδας από την εισαγωγή (AUC 0.62), όσο και για την πρόβλεψη θανάτου εντός 14 ημερών (AUC 0.66).

2.5.3 Περιορισμοί και πρακτικές δυσκολίες των νέων βιοδεικτών.

Οι πρώτες κλινικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν με τους νέους νεφρικούς βιοδείκτες είχαν διεξαχθεί σε σχετικά ομοιογενείς πληθυσμούς χωρίς πολύπλοκες συννοσηρότητες, όπως είναι οι παιδιατρικοί και οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς, όπου η χρονική στιγμή της νεφρικής προσβολής είναι πιο προβλέψιμη, και είχαν δώσει ελπιδοφόρα μηνύματα για την προβλεπτική ικανότητα των νέων αυτών δεικτών. Όταν όμως αυτοί δοκιμάστηκαν σε ενήλικες ασθενείς ΜΕΘ, ο αρχικός ενθουσιασμός γρήγορα μειώθηκε, γεγονός που εξηγείται από το ότι οι ενήλικες ασθενείς μιας γενικής ΜΕΘ αποτελούν έναν εξαιρετικά ανομοιογενή πληθυσμό, με διαφορετικές νοσολογικές οντότητες, μεγάλη διακύμανση ως προς τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, πολλαπλές συννοσηρότητες και πολλές παρεμβάσεις. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ONB μπορεί να αποδοθεί σε πολλαπλά αίτια που το κάθε ένα επιδρά σε διαφορετική χρονική στιγμή (38,39,52,53).

Επιπροσθέτως, οι μελέτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα έχουν αρκετές μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ τους, α) στον σχεδιασμό: οι περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τις τιμές εισαγωγής των βιοδεικτών, ενώ λίγες την τιμή τους μία ή δύο ημέρες πριν την εμφάνιση της ONB, για να εκτιμήσουν την προγνωστική τους ικανότητα, β) στον ορισμό της ONB: κάποιες χρησιμοποίησαν τα κριτήρια RIFLE, άλλες τα AKIN, άλλες τόσο την sCr όσο και την ωριαία διούρηση, άλλες μόνο την sCr, γ) το μέγεθος του δείγματος: οι περισσότερες είναι μονοκεντρικές με μικρό αριθμό ασθενών, δ) το χρονικό διάστημα μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ για τη διάγνωση της ONB: ποικίλλει από 1 έως 7 ημέρες, ε) τον ορισμό της sCr αναφοράς: οι περισσότερες, όταν η sCr πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ δεν ήταν γνωστή, χρησιμοποιούσαν την εξίσωση MDRD-eGFR, ενώ κάποιες το χαμηλότερο επίπεδο sCr μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες από την εισαγωγή, στ) τα διαφορετικά πρωτογενή καταληκτικά σημεία: διάγνωση ήδη εγκατεστημένης ONB, πρόβλεψη νέου επεισοδίου ONB ή παρατεινόμενης ONB (38).

Επιπλέον, οι μελέτες που αφορούν τους βιοδείκτες δεν περιλαμβάνουν ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, άρα δεν μπορεί να εκτιμηθεί κατά πόσο η χρόνια βλάβη μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα, με δεδομένο ότι αυξάνει από μόνη της τα επίπεδα των βιοδεικτών.

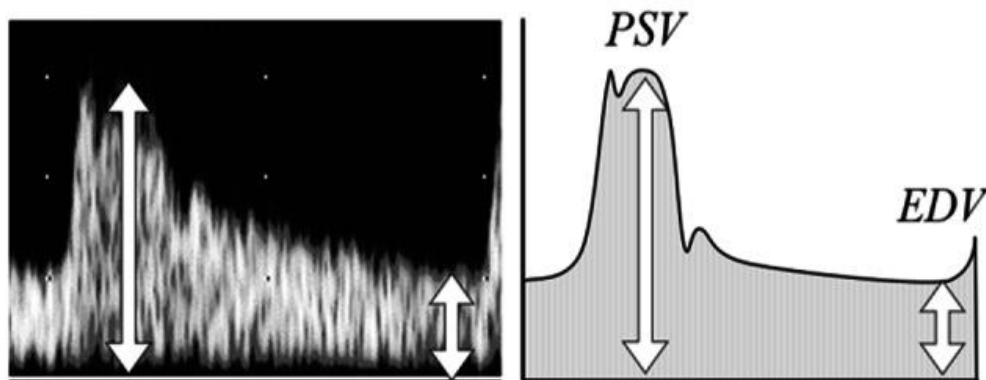
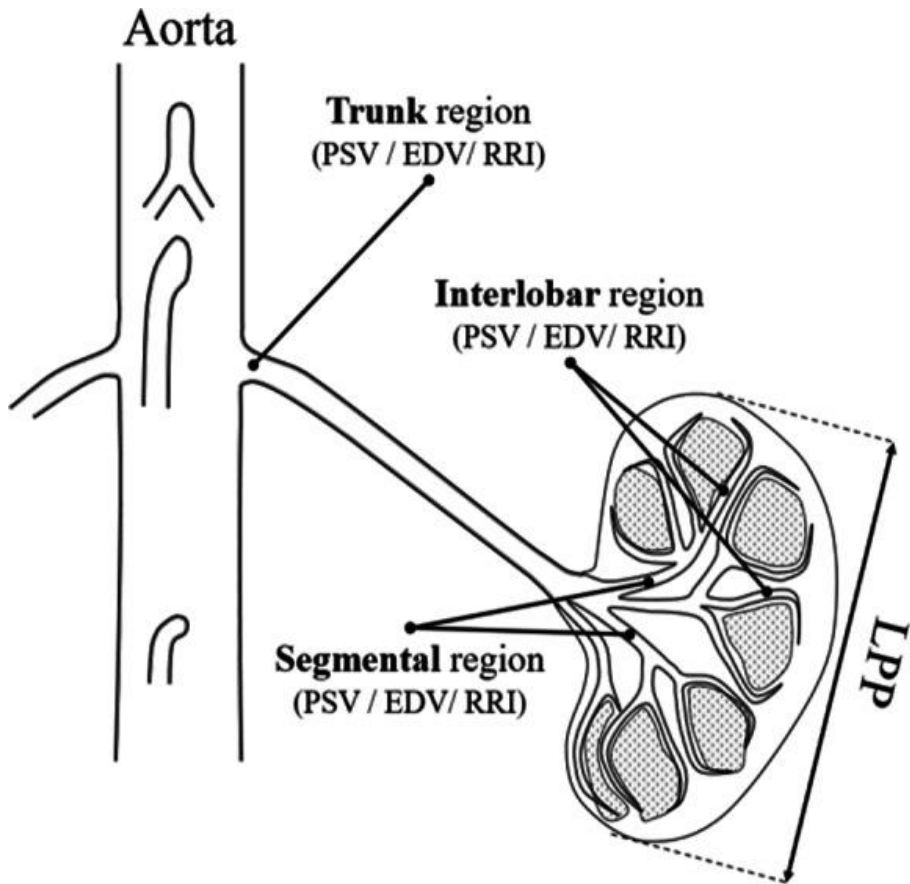
Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η διαγνωστική ικανότητα όλων των νέων βιοδεικτών για την ήδη εγκατεστημένη ONB κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, είναι σταθερά καλύτερη σε όλες τις έως τώρα μελέτες, συγκρινόμενη με την προγνωστική τους ικανότητα για νέο-εξελισσόμενη βλάβη κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (38,39).

Τέλος, επειδή στους ενήλικες ασθενείς ΜΕΘ, οι προσβολές με στόχο το νεφρό είναι πολυπαραγοντικές, μάλλον ο οποιοσδήποτε βιοδείκτης από μόνος του δεν είναι επαρκώς ευαίσθητος και ειδικός κατά μήκος όλου του φάσματος της ONB και επομένως είναι αναγκαίες μεγαλύτερες μελέτες, από τις ήδη υπάρχουσες (38,39), που θα μπορέσουν να ταυτοποιήσουν τους πιο αποδοτικούς συνδυασμούς βιοδεικτών με διαφορετικά χαρακτηριστικά.

Συνολικά, μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι παρά το υψηλό κόστος, οι μέχρι τώρα μελετημένοι βιοδείκτες στην ONB, συμπεριλαμβανομένου και του NGAL που έχει μελετηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό, εμφανίζουν μέτρια αποτελέσματα στην πρόβλεψη της ONB στο περιβάλλον της γενικής ΜΕΘ ενηλίκων. Κανένας από αυτούς δεν έχει την υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα ώστε να οδηγήσει στην πρώιμη ανίχνευση της ONB και στην έγκαιρη παρέμβαση για να αποφευχθούν οι δυσμενείς επιπτώσεις στη νοσηρότητα και θνησιμότητα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

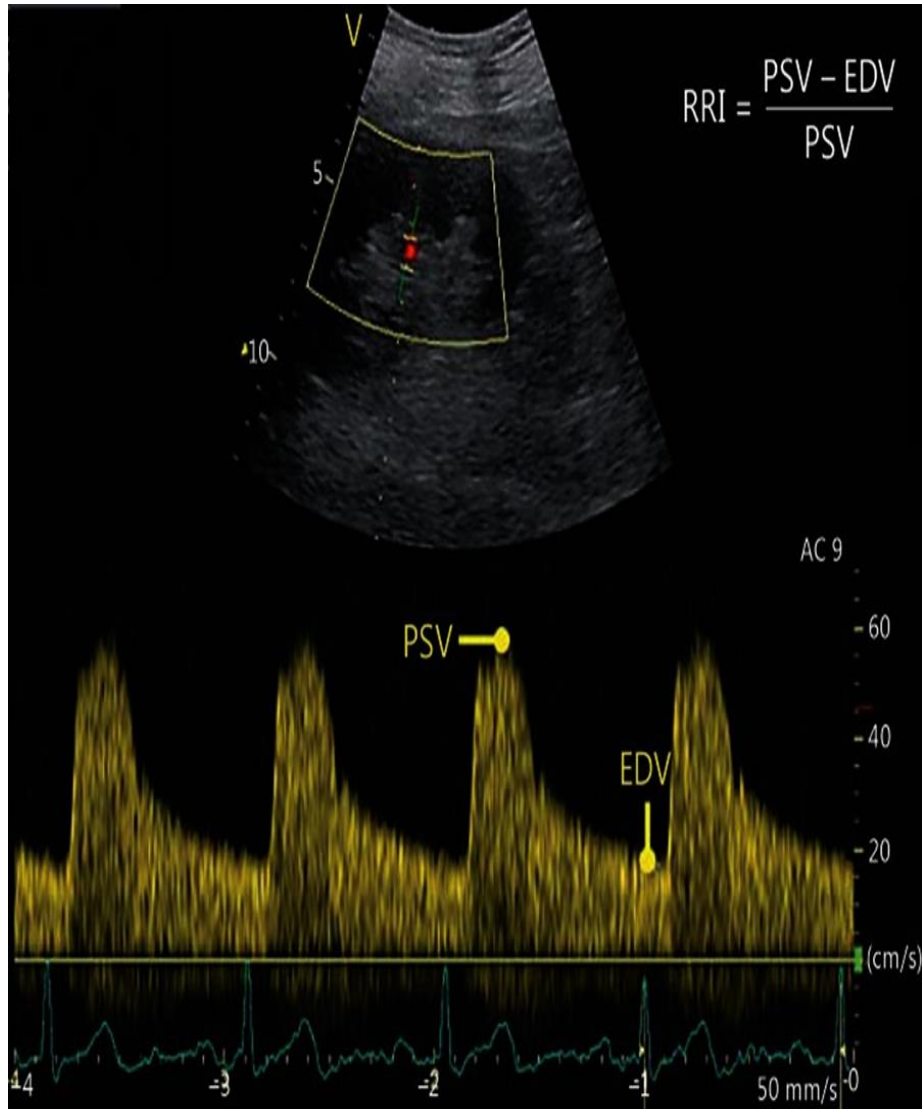
2.6. Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ (RENAL RESISTIVE INDEX, RRI)

Η μη επεμβατική αξιολόγηση της αιμοδυναμικής κατάστασης των νεφρών, σήμερα είναι δυνατή με την ανάλυση των ενδονεφρικών αρτηριακών κυμάτων που αναπαράγονται με τη βοήθεια της υπερηχογραφίας Doppler. Ο δείκτης renal resistive index (RRI), που προκύπτει από την κυματομορφή του Doppler στις ενδονεφρικές (μεσολόβιες και τοξοειδείς) αρτηρίες, είναι ο πιο μελετημένος δείκτης της αιμάτωσης του νεφρικού παρεγχύματος. Υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο: μέγιστη συστολική ταχύτητα [maximum systolic velocity (MSV) -τελοδιαστολική ταχύτητα [end-diastolic velocity (EDV)] / μέγιστη συστολική ταχύτητα (MSV-EDV/MSV), **(εικόνα 8)**.



$$RRI = \frac{PSV - EDV}{PSV}$$

Εικόνα 8: Στο σχήμα φαίνονται τα σημεία μέτρησης του δείκτη RRI (μεσολόβιες και τοξοειδείς αρτηρίες) RRI και η μαθηματική του προσέγγιση (54).



Εικόνα 9 : Προσέγγιση του δείκτη RRI με την Doppler υπερηχογραφία

Όταν πρωτοεισήχθη ο όρος RRI τη δεκαετία του 1950, το όνομα του στηρίχθηκε στην υπόθεση ότι ο δείκτης αντιπροσωπεύει την αγγειακή αντίσταση των νεφρικών αρτηριών. Ο Rourcelot το 1974, απέδειξε ότι ο λόγος RRI επηρεάζεται από αλλαγές στις αγγειακές αντιστάσεις σε απομακρυσμένα σημεία σε σχέση με το σημείο μέτρησης του δείκτη (55). Τα επόμενα χρόνια, εξ αφορμής της παραπάνω παρατήρησης, ο δείκτης RRI μελετήθηκε εντατικά. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η φυσιολογική μέση τιμή του δείκτη στους ενήλικες είναι περίπου 0.60 (56). Γενικά, τιμή RRI μεγαλύτερη του 0.70 θεωρείται από τους περισσότερους υπερηχογραφιστές ως η ανώτερη φυσιολογική τιμή στους υγιείς ενήλικες ασθενείς. Στα παιδιά, είναι συχνό ο δείκτης να ξεπερνά το όριο του 0.7 υπό φυσιολογικές συνθήκες έως και τον 4^ο χρόνο της ζωής (57,58). Πρέπει να σημειωθεί ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς, χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, ο δείκτης

μπορεί να μετρηθεί μεγαλύτερος του 0.70. Δεν είναι σαφές στη βιβλιογραφία, αν αυτό οφείλεται στις φυσιολογικές, λόγω ηλικίας, μεταβολές της αγγειακής ενδοτικότητας ή αποτελεί πρώιμη ένδειξη επιρρέπειας στη νεφρική βλάβη λόγω των δομικών αλλαγών με την πάροδο του χρόνου στα μικρά αγγεία του νεφρικού παρεγχύματος (59).

Οι αλλαγές στη μορφολογία των ενδονεφρικών αρτηριακών κυμάτων και της τιμής του δείκτη RRI, συσχετίστηκαν στη βιβλιογραφία με ένα πλήθος νεφρικών κλινικών συνθηκών, όπως η απόφραξη του ουρητήρα, οι διάφοροι τύποι διάμεσης νεφροπάθειας και οι νεφρικές αγγειακές νόσοι. Ήδη από τις αρχές του 1990, πολλές ερευνητικές ομάδες υποστήριξαν τη χρήση του αρτηριακού Doppler στα νεφρά, για την αναγνώριση της νεφρικής απόφραξης (60-65). Αυτή η εφαρμογή στηρίχθηκε στην αναγνώριση μιας μοναδικής διφασικής απάντησης στην πλήρη απόφραξη του ουρητήρα σε πειράματα σε ζώα (66,67). Αμέσως μετά την απόφραξη, παρατηρήθηκε μία σύντομη περίοδος αγγειοδιαστολής (<2 ώρες), κατευθυνόμενη από την έκκριση των προσταγλανδινών, η οποία ακολουθείται από αύξηση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων και ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής, λόγω δράσης διαφόρων ρυθμιστικών ορμονών (ρενίνη-αγγειοτενσίνη, καλικρεΐνη-κινίνη, προσταγλανδίνη-θρομβοξάνη) (68-71). Επιπλέον, δημοσιεύτηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα που αφορούσαν τη χρήση του δείκτη RRI στη διαφοροδιάγνωση της διάτασης του πυελοκαλυκτικού συστήματος των μεταμοσχευμένων νεφρών, αποφρακτικής ή μη αιτιολογίας (72-74). Πρέπει, βέβαια να σημειωθεί ότι η χρήση του δείκτη στην περίπτωση της μερικής απόφραξης του ουρητήρα, που είναι και η συνηθέστερη των περιπτώσεων, αποδείχθηκε εξαιρετικά περιορισμένη (75-77).

Όσο αφορά τις νεφροπάθειες, οι Platt και συν. (78) διαπίστωσαν ότι τα αποτελέσματα της νεφρικής βιοψίας συσχετίζονταν με την RRI ανάλυση. Συγκεκριμένα, από τους 41 ασθενείς που παρακολούθησαν, εκείνοι που είχαν αποκλειστικά σπειραματική νόσο, εμφάνιζαν φυσιολογικές τιμές RRI (μέση τιμή 0.58), σε αντίθεση με όσους είχαν αγγειακή ή διάμεση νεφρική βλάβη που εμφάνισαν σημαντικά υψηλές τιμές του δείκτη (μέση τιμή, 0.87 και 0.75, αντίστοιχα). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι ο δείκτης RRI μπορεί να προβλέψει την επιδείνωση ή ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας, πρώιμα, στην περίπτωση της πολλαπλής σκλήρυνσης, του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου, της νεφρίτιδας λόγω συστηματικού ερυθρεματοειδούς λύκου και της διαβητικής νεφροπάθειας, ενώ μπορεί να εντοπίσει το λανθάνων ηπατονεφρικό σύνδρομο πριν την μεταμόσχευση ήπατος (79-82). Επιπρόσθετα, η χρήση της doppler υπερηχογραφίας και του δείκτη RRI, έχει προταθεί για την εκτίμηση της μη αποφρακτικής αιτιολογίας οξείας νεφρικής βλάβης. Φαίνεται ότι τιμή RRI μεγαλύτερη του 0.7, μπορεί να διακρίνει επαρκώς την οξεία σωληναριακή νέκρωση σε σχέση με την προνεφρικής αιτιολογίας ONB (83).

2.7. ΔΕΙΚΤΗΣ RRI ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Ιδιαίτερα χρήσιμος παρουσιάζεται ο δείκτης στις περιπτώσεις δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού (84). Αν και αρχικά θεωρήθηκε ως ειδικός δείκτης απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος, φαίνεται ότι η ανάλυση της αρτηριακής κυματομορφής δε χρησιμεύει τόσο στη διάγνωση της αιτίας της απόρριψης, όσο στην αναγνώριση των αγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με αυτή. Μία κυματομορφή ευρεία με χαμηλή μέγιστη τιμή (tardus-parvus) πρέπει να κινήσει υποψίες για στένωση της αρτηριακής αναστόμωσης (85), ενώ η ανεστραμμένη διαστολική ροή μπορεί να αποκαλύψει θρόμβωση της φλεβικής αναστόμωσης (86). Για αυτό τον λόγο, πολλά κέντρα έχουν σχηματίσει πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν τη μέτρηση του δείκτη RRI άμεσα μετεγχειρητικά (87). Σε πολλές μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, πρώιμα ή όψιμα μετά την επέμβαση, αναφέρεται ότι ο δείκτης RRI σχετίζεται άμεσα με την κρεατινίνη ορού και αντιστρόφως ανάλογα με τον GFR και την κάθαρση της κρεατινίνης (88).

Είναι σημαντικό ότι οι λήπτες μοσχεύματος με χαμηλές τιμές του δείκτη RRI έχουν σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος, όπως αυτή ορίζεται από την ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας εντός της πρώτης εβδομάδας μετά τη μεταμόσχευση (89,90). Η υψηλή τιμή του δείκτη RRI σχετίστηκε σαφώς με υψηλότερη πιθανότητα καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος (91), ενώ η προγνωστική ικανότητα του δείκτη αυξάνεται όσο πιο νωρίς μετά το χειρουργείο πραγματοποιείται η μέτρηση του (92). Υψηλότερη ευαισθησία αναφέρεται να έχει ο δείκτης διεγχειρητικά ή την 1^η μετεγχειρητική ημέρα. Επιπλέον, ο Rodrigo και συν (93) για πρώτη φορά δημοσίευσαν μελέτη σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος έχουν 3 φορές υψηλότερη πιθανότητα αυξημένης τιμής RRI σε πρώιμη μέτρηση, ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά του δότη ή του λήπτη. Σε μακροπρόθεσμη παρακολούθηση, οι ασθενείς με χαμηλές τιμές του δείκτη RRI έχουν υψηλότερες πιθανότητες επιβίωσης του μοσχεύματος (90). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι τιμή δείκτη RRI μεγαλύτερη του 0.80, όταν αυτή μετρηθεί σε διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών από τη μεταμόσχευση, σχετίζεται με ανεπαρκή λειτουργία του μοσχεύματος, όπως αυτή καθορίζεται από την κατά 50% μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης ή της ανάγκης για νεφρική υποκατάσταση, ή θάνατο (94). Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 321 λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων από τους Naesens και συν (95), διαπιστώθηκε ότι στις βιοψίες λόγω δυσλειτουργίας του μοσχεύματος, η απόρριψη που σχετιζόταν με την παρουσία αντισωμάτων καθώς και η οξεία σκληροσκληρική νέκρωση, σχετιζόνταν με υψηλότερο δείκτη RRI (0.87 ± 0.12 έναντι 0.78 ± 0.14 [$P=0.05$], και 0.86 ± 0.09 έναντι 0.78 ± 0.14 [$P=0.007$], αντίστοιχα).

2.8. ΔΕΙΚΤΗΣ RRI ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΟΝΒ

Όσο αφορά την προγνωστική αξία του δείκτη RRI για την εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης, αυτή έχει ιδιαίτερος μελετηθεί στα πλαίσια μείζονων επεμβάσεων, όπως είναι οι καρδιοχειρουργικές και αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις, όπου η συχνότητα εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας μετεγχειρητικά είναι ιδιαίτερα αυξημένη. Συγκεκριμένα, υψηλές τιμές του δείκτη RRI που λαμβάνονται προεγχειρητικά, διεγχειρητικά ή πρώιμα μετεγχειρητικά στις παραπάνω επεμβάσεις, έχουν συσχετιστεί σε πολύ πρόσφατες μελέτες με υψηλή πιθανότητα εμφάνισης ΟΝΒ μετεγχειρητικά και αυξημένη θνητότητα (96-100). Παράλληλα, ο υπερηχογραφικός αυτός δείκτης έχει αναδειχθεί, μαζί με την Cystatin-C ορού, ως πρώιμος δείκτης υψηλής διαγνωστικής και προγνωστικής αξίας για την ΟΝΒ στις επεμβάσεις αυτές [cystatin C level AUC: 0.902 (95% CI = 0.79-1.00, $p < .001$) και RRI AUC: 0.748 (95% CI = 0.56-0.93, $p = .023$)] (101). Επιπρόσθετα, στις μεγάλης βαρύτητας επεμβάσεις, μέτρηση υψηλής τιμής του δείκτη RRI προεγχειρητικά μπορούσε να προβλέψει την επιπλεγμένη μετεγχειρητική πορεία (102-103). Στη μετεγχειρητική ΜΕΘ η διαπίστωση αυξημένου δείκτη, εντός 6 ωρών από την εισαγωγή του ασθενούς, αποτελεί παράγοντα κακής πρόγνωσης (104). Μετανάλυση του 2019 των Bellos και συν (105), περιέλαβε 10 μελέτες με 345 ασθενείς που εμφάνισαν ΟΝΒ μετεγχειρητικά, και επιβεβαιώνει την προγνωστική αξία του δείκτη για την μετεγχειρητική ΟΝΒ, σημειώνοντας ότι ενδεχομένως τιμή cut off μεγαλύτερη από 0.7 να αυξάνει την προγνωστική ακρίβεια.

2.9. ΔΕΙΚΤΗΣ RRI ΚΑΙ ΟΝΒ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σταδιακά, η χρήση του δείκτη RRI επεκτάθηκε στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με δεδομένο ότι η μέτρηση του μπορεί να γίνει παρά την κλίνη του ασθενούς στα πλαίσια του point-of-care υπερηχογραφικού ελέγχου και είναι αξιόπιστη, ακόμα και από μη έμπειρους υπερηχογραφιστές (106). Σε μία από τις πρώτες μελέτες, η μέτρηση υψηλής τιμής RRI την πρώτη μέρα της σηπτικής καταπληξίας φάνηκε να έχει προγνωστική αξία για την οξεία νεφρική βλάβη (107). Οι Darmon και συν (108) επιβεβαίωσαν σε 51 ασθενείς ότι μέτρηση RRI μεγαλύτερη του 0.795 μπορεί να προβλέψει την εμμένουσα νεφρική βλάβη (διάρκειας μεγαλύτερης των 3 ημερών) με υψηλή ευαισθησία (92%) και ειδικότητα (85%) (RRI AUC curve 0.91 [95% confidence interval (95% CI) 0.83–0.99; $P < 0.0001$]). Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς πολυτραυματίες (30 ασθενείς) και σηπτικούς (28 ασθενείς) διαπίστωσε ότι η παράμετρος με την μεγαλύτερη τιμή AUC για την πρόβλεψη ΟΝΒ σταδίου 2 ή 3 την 3η ημέρα από την

εισαγωγή, ήταν η τιμή του δείκτη RRI του πρώτου 24ώρου και όχι η τιμή της Cystatin-C πλάσματος ή ούρων (109). Η παρατήρηση αυτή ενισχύθηκε στην ίδια μελέτη μετά την εφαρμογή πολυπαραγοντικής ανάλυσης, όπου η τιμή του δείκτη >0.707 ήταν η μόνη μεταβλητή που διατήρησε την προβλεπτική της ικανότητα για την ONB την 3^η ημέρα από την εισαγωγή (109).

Μελέτη των Derrudre και συν από το 2007 (110) προτείνει τη μέτρηση του δείκτη RRI ως μέσο εκτίμησης της νεφρικής παροχής. Σε αυτή τη μελέτη, σημαντική μείωση της τιμής του δείκτη παρατηρήθηκε σε 11 ασθενείς υπό σηπτική καταπληξία, όταν η μέση αρτηριακή πίεση βελτιώθηκε από 65 σε 75mmHg, με την πιλοποιημένη χρήση νορεπινεφρίνης, με στόχο τη βελτίωση της νεφρικής αιμάτωσης και τον περιορισμό της αντανακλαστικής νεφρικής αγγειοσύσπασης. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και μελέτες όπου ο δείκτης RRI δε φαίνεται να επηρεάζεται από τη χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων (108,111). Από την άλλη μεριά, σύμφωνα με τη μελέτη των Moussa και συν (112), οι μεταβολές στον δείκτη RRI κατά τη διάρκεια δοκιμασίας χορήγησης υγρών, μπορούν να προβλέψουν την αύξηση της ωριαίας διούρησης με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με τη μέση αρτηριακή πίεση και την πίεση παλμού, και νωρίτερα σε σχέση με τη βελτίωση της κρεατινίνης ορού. Επιπρόσθετα, μελέτη των Coraddi και συν (113) απέδειξε ότι η μέτρηση δείκτη RRI μεγαλύτερη από 0.7 σε σταθερούς αιμοδυναμικά πολυτραυματίες ασθενείς κατά την εισαγωγή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη σε αιμορραγική καταπληξία μη επεμβατικά ως αποτέλεσμα της πρώιμης ανακατανομής της νεφρικής αιμάτωσης στο νεφρικό φλοιό κατά την παρουσία αιμορραγίας.

Πιο πρόσφατα, μελέτη 99 βαρέως πασχόντων ασθενών με ή χωρίς κυκλοφορική καταπληξία, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η τιμή του δείκτη RRI κατά την εισαγωγή του ασθενούς είναι ισχυρό προειδοποιητικό μήνυμα για την εξέλιξη σε ONB σταδίου 2-3 [OR 1.012 (1.006-1.019), AUC 0.72 (0.61-0.83)] κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας νοσηλείας και την έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (111). Το όριο του δείκτη RRI για τη διάκριση των σταδίων 2-3 ήταν η τιμή 0.74 στον παραπάνω πληθυσμό, με ευαισθησία 53% και ειδικότητα 87%. Η ακρίβεια στην πρόβλεψη της ONB αυξήθηκε όταν λήφθηκαν υπόψιν η βαρύτητα της διάγνωσης (APACHE III) και το ισοζύγιο των υγρών, με τους συγγραφείς να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι στην περίπτωση που η τιμή του δείκτη RRI είναι υψηλή, ο κίνδυνος εμφάνισης ONB είναι μεγάλος, κυρίως στους ασθενείς με σοβαρή νόσηση και θετικό ισοζύγιο υγρών (111). Η παραπάνω μελέτη επιβεβαίωσε την υπόθεση παλαιότερων μελετών (107), ότι η τιμή του δείκτη σχετίζεται σημαντικά με τη βαρύτητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Στη μελέτη των Lerolle και συν (107) σε 35 ασθενείς την πρώτη ημέρα εμφάνισης σηπτικής καταπληξίας, τιμή του δείκτη RRI >0.74 είχε θετική προγνωστική αξία (positive likelihood ratio of 3.3, 95%CI 1.1-35) για τη

διάγνωση ONB σταδίου I (INJURY) και F (FAILURE) κατά Rifle την 5^η ημέρα μετά την αναγνώριση της σηπτικής καταπληξίας. Οι ασθενείς με υψηλή τιμή RRI είχαν επίσης υψηλή τιμή στην κλίμακα βαρύτητας SAPSII και υψηλή τιμή γαλακτικού στο αίμα. Επιπλέον, η τιμή του δείκτη συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με την τιμή της μέσης αρτηριακής πίεσης ($p=0.006$), αλλά δεν αποδείχθηκε οποιοσδήποτε συσχετισμός με τη χρήση αγγειοσυσπαστικών, τη δόση αυτών ή τη συγκέντρωση του γαλακτικού στο αίμα (107). Η μελέτη της Boddì και συν (114) διαπίστωσε ότι οι υψηλές τιμές του δείκτη RRI κατά τη διάγνωση της ONB σχετίζονται σημαντικά με τη θνητότητα εντός Μ.Ε.Θ και την αδυναμία ανάκαμψης της νεφρικής βλάβης μέχρι την έξοδο από αυτή. Κατά τη διάγνωση της ONB, ο δείκτης RRI ήταν 0.77 (0.70-0.88) σε όσους επιβίωσαν και 0.85 σε αυτούς που απεβίωσαν (0.79-0.94) ($P = 0.002$). Επιπλέον, η τιμή του δείκτη ήταν 0.78 (0.70-0.85) και 0.85 (0.73-0.92) ($P = 0.026$) στους ασθενείς χωρίς ή με εμμένουσα βλάβη αντίστοιχα, κατά το εξιτήριο από τη ΜΕΘ. Οι τιμές του δείκτη RRI αποδείχθηκαν σημαντικά σχετιζόμενες με την θνητότητα εντός ΜΕΘ (OR = 1.63-95% CI 1.06-2.49, $P = 0.025$). Στην πολυπαραγοντική μελέτη ο δείκτης RRI αναδείχθηκε ο πιο σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της μη ανάκαμψης της νεφρικής λειτουργίας και της θνητότητας στη ΜΕΘ. Σημαντική είναι και η παρατήρηση ότι η παραπάνω συσχέτιση δεν επηρεάζεται από τη βαρύτητα της ONB ούτε τη διάγνωση εισαγωγής του ασθενούς στη ΜΕΘ. Τέλος, οι συγγραφείς απέδειξαν μέσω ανάλυσης ROC ότι η πρόβλεψη της εμμένουσας νεφρικής βλάβης με τη μέτρηση του RRI ήταν η καλύτερη σε σχέση με τη χρήση των κριτηρίων RIFLE ή AKIN ή με τη χρήση της διάρκειας της βλάβης σαν κριτήριο (114).

Η πρώτη μετανάλυση που αφορά την προγνωστική απόδοση του δείκτη RRI σε περιβάλλον βαρέως πασχόντων ενηλίκων ασθενών ΜΕΘ πραγματοποιήθηκε από τους Ninet και συν το 2015 (115). Η μετανάλυση συμπεριέλαβε 9 μελέτες έως το 2013 με 273 ασθενείς και κατέληξε ότι υπάρχει στατιστικά ισχυρή συσχέτιση μεταξύ υψηλής τιμής του δείκτη RRI και της μη αναστρέψιμης ONB (odds ratio 85,95% CI:8.73-102.16, $p<0.00001$). Η συνολική (pooled) ευαισθησία και ειδικότητα του δείκτη RRI υπολογίστηκαν 83% (95% CI:77-88) και 84% (95% CI:79-88), αντίστοιχα [positive likelihood ratio 4.9 (95% CI:2.44-9.87) και negative likelihood ratio 0.21 (95% CI:0.11-0.41)].

Νεότερη μετανάλυση των Wu και συν του 2020 επιβεβαίωσε τα παραπάνω (116). Από τις 20 μελέτες που εξετάστηκαν, προέκυψε ότι η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα για την πρόβλεψη της ONB ήταν 72% (95% CI :64-80) και 79% (95% CI: 71-85%), αντίστοιχα , ενώ για αναγνώριση της εμμένουσας ONB ήταν 81% (95% CI:64-91) και 80% (95% CI:72-85), αντίστοιχα. Βέβαια, σημειώνεται ότι η τελευταία αυτή μετανάλυση δεν αφορούσε αποκλειστικά

τον γενικό πληθυσμό ΜΕΘ, αλλά συμπεριέλαβε και ασθενείς μείζονων ορθοπεδικών και καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η αποτελεσματικότητα της μέτρησης του δείκτη RRI, ως προς την αναγνώριση της ONB, έχει μελετηθεί προσφάτως και σε ασθενείς με τη λοίμωξη COVID-19. Είναι γεγονός ότι η αξία της δυνατότητας εκτίμησης της ONB στους ιδιαίτερους αυτούς ασθενείς, χωρίς την ανάγκη μετακίνησής τους, με μη επεμβατική μέθοδο κρίνεται ανεκτίμητη. Η μελέτη που δημοσιεύτηκε αφορά 51 ασθενείς σε 6 ΜΕΘ στη Σουηδία. Η ONB ορίστηκε με τα βάσει τα κριτήρια KDIGO (117). Στους περισσότερους ασθενείς η μέτρηση του δείκτη πραγματοποιήθηκε την 3η εβδομάδα νοσηλείας (μέρα νοσηλείας ΜΕΘ median 18, IQR 6–29, min/max 0/37) και την 4η από την εμφάνιση των συμπτωμάτων COVID-19 (median 28, IQR 22–40, min/max 7/72). Η μέση τιμή του δείκτη RRI στους ασθενείς με ONB ήταν 0.80 (IQR 0.71–0.85) και 0.72 (IQR 0.67–0.78) σε αυτούς χωρίς ($p=0.004$). Σε σχέση με τους ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία, η τιμή του δείκτη ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ONB σταδίου 3 (median 0.83, IQR 0.71–0.85, $p=0.006$), αλλά όχι στους ασθενείς με στάδιο 1 (median 0.76, IQR 0.71 – 0.83, $p=0.347$) ή 2 (median 0.79, min / max 0.79 / 0.80, $n=2$, $p=0.134$).

Η τιμή του δείκτη RRI ήταν μεγαλύτερη σε περίπτωση εξελισσόμενου επεισοδίου ONB (median 0.72, IQR 0.69–0.78, $p=0.015$) σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν ανακάμψει από ONB (median 0.68, IQR 0.67–0.81, $p=0.021$). Ο δείκτης RRI μετρήθηκε υψηλότερος στους ασθενείς με ολιγουρία (median 0.84, IQR 0.83–0.85) σε σχέση με αυτούς με φυσιολογική διούρηση (median 0.74, IQR 0.69–0.81) ($p=0.009$). Με την πολυπαραγοντική ανάλυση ο δείκτης RRI συσχετίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας με την ONB (odds ratio 1.22, 95% CI 1.07–1.41) (117).

Τα παραπάνω επιβεβαιώθηκαν σε επόμενη μελέτη σε 65 βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 (118). Σύμφωνα με τους ερευνητές και σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς με ONB, με ανάγκη ή όχι θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, είχαν τιμή δείκτη RRI ≥ 0.7 . Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο δείκτης σε αυτή τη μελέτη συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη θνητότητα ανεξαρτήτως αιτίας σε διάστημα 80 ημερών (HR 2.86, 95% CI: 1.19-6.82, $p = 0.01$).

2.10. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΔΕΙΚΤΗ RRI

Παρά το γεγονός ότι ο δείκτης RRI αρχικά εθεωρείτο ότι αντικατοπτρίζει μόνο την ενδονεφρική αγγειακή παθολογία, έχει αποκαλυφθεί τα τελευταία χρόνια ότι είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ νεφρικών και συστηματικών αγγειακών χαρακτηριστικών και αιμοδυναμικών παραγόντων, αν και οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες εξακολουθούν να μην είναι επαρκώς κατανοητοί μέχρι σήμερα.

Ενδεικτικά, σε ασθενείς με οξεία βλάβη στον πνεύμονα, όπου τα επίπεδα της οξυγόνωσης ήταν επηρεασμένα, ο δείκτης RRI ήταν αυξημένος (119). Στη μελέτη των Dewitte και συν (120), η τιμή του RRI μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα σε σχέση με το λόγο PaO₂/FiO₂ σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν οξεία νεφρική βλάβη. Οι Darmon και συν (108), αναγνώρισαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) και RRI στους ασθενείς που αερίζονταν μηχανικά, ενώ η ΜΑΠ δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς ONB. Από την άλλη μεριά, στη μελέτη των Dewitte και συν (120), η ΜΑΠ φαίνεται να σχετίζεται αντίστροφα με τον RRI μόνο στους σηπτικούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς χωρίς ONB. Οι συγγραφείς ερμηνεύουν την παρατήρηση αυτή υποστηρίζοντας ότι πρόκειται για εκδήλωση ενός φαινομένου διαφοροποιημένης αγγειοδραστικής αντίδρασης, με τις νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις να μειώνονται, με επακόλουθη μείωση του δείκτη RRI, ενώ αυξάνεται η νεφρική αιματική ροή, γεγονός που αναφέρεται και από άλλους συγγραφείς (121). Ας σημειωθεί εδώ ότι, σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς χρόνια νεφρική δυσλειτουργία, οι υψηλές τιμές RRI φαίνεται να αποτελούν ένδειξη συστηματικής αθηροσκλήρυνσης (122-125). Από την άλλη, ο δείκτης έχει προταθεί ως εργαλείο μελέτης των επιδράσεων χαμηλής δόσης ντοπαμίνης ή νοραδρεναλίνης στη νεφρική αιμάτωση των βαρέως πασχόντων ασθενών (110,126).

Ήδη από το 1991 οι Gosling και συν. και το 1999 οι Bude και Rubin σε πειραματικές μελέτες σε τεχνητά κυκλώματα ανέδειξαν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αρτηριακής αντίστασης και ελαστικότητας που μπορούν να μεταβάλλουν την αρτηριακή κυματομορφή Doppler (127,128). Για την ακρίβεια, όσο μεγαλύτερη είναι η αρτηριακή ελαστικότητα, τόσο περισσότερο επηρεάζεται ο δείκτης RRI από την αρτηριακή αντίσταση, και το αντίστροφο (128). Σε πειραματικές μελέτες σε μονήρη νεφρά κουνελιών (129,130), η επηρεασμένη νεφρική αγγειακή ελαστικότητα μεταβάλλει την τιμή του δείκτη. Εδώ έρχεται να προστεθεί και το γεγονός ότι η τιμή το δείκτη επηρεάζεται από ενδογενείς νεφρικές παθήσεις που αυξάνουν την πίεση στο διάμεσο χώρο (131). Βέβαια εξακολουθεί να μην είναι απολύτως σαφές αν ο δείκτης επηρεάζεται από συστηματικά χαρακτηριστικά πίεσης ή ροής και αν εκφράζει διαταραχές

μάκρο -ή μικρο κυκλοφορίας ή κατάσταση ενδοαγγειακού όγκου (132). Αξίζει να σημειωθεί ότι μελέτη των Rozenmeijer και συν το 2019 (133) κατέγραψε τιμή RRI στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με καταπληξία σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς (0.751 [0.692-0.788] vs. 0.654 [0.610-0.686], $P < 0.001$) και παρατήρησε ότι η επίδραση των συστηματικών παραγόντων πίεσης (ΜΑΠ, ΚΦΠ, ΡΡΙ) ήταν μεγαλύτερη στη διαμόρφωση της τιμής του δείκτη σε σχέση με τους παράγοντες ροής (CI, στοιχεία υπογλώσσιας κυκλοφορίας)

2.10.1 Σχέση του δείκτη RRI με την συστηματική αρτηριακή πίεση

Η συστηματική αιμοδυναμική κατάσταση καθώς και η περιφερική αρτηριακή αντίσταση και ελαστικότητα έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την αρτηριακή κυματομορφή στο Doppler των ενδονεφρικών αρτηριών. Η περιφερική αγγειακή αντίσταση είναι κύριος και σταθερός παράγοντας επίδρασης στην αρτηριακή (και μέση αρτηριακή) πίεση, και εξαρτάται από τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά του αρτηριακού δέντρου. Μελέτες στον γενικό πληθυσμό (134,135), σε υγιείς εθελοντές (136) και σε υπερτασικούς ασθενείς (137) ανέδειξαν μία αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ RRI και μέσης αρτηριακής ή διαστολικής πίεσης, ανεξάρτητα από άλλες μεταβλητές. Αυτές οι παρατηρήσεις συμφωνούν με τα δεδομένα από τα μεταμοσχευμένα νεφρά (138). Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση του δείκτη RRI σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, γεγονός που υποδηλώνει επίδραση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (139). Η δράση των αγγειοσπαστικών στην τιμή του δείκτη, και συγκεκριμένα της νοραδρεναλίνης, φαίνεται να είναι διττή. Η αύξηση της νεφρικής παροχής μέσω της αύξησης του προφόρτιου και της αρτηριακής πίεσης, ελαττώνει την τιμή του δείκτη, ενώ η αγγειοσύσπαση που προκαλείται τον αυξάνει (110), οπότε μάλλον μπορεί να αναζητηθεί η μέγιστη ανεκτή από το νεφρικό παρέγχυμα δόση αγγειοσύσπασης. Πρέπει να σημειωθεί, ότι δεν υποστηρίζουν όλες οι μελέτες τη συσχέτιση μεταξύ ΜΑΠ και δείκτη RRI (107,112,119,120,)

Από την άλλη μεριά, η ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών είναι καθοριστικός παράγοντας του σφυγμικού στοιχείου της αρτηριακής πίεσης (ή πίεσης παλμού-pulse pressure). Κατά τη διάρκεια της συστολής, τα τοιχώματα της αορτής και του λοιπού αγγειακού δικτύου, με τη βοήθεια των ελαστικών δυνάμεων, διαστέλλονται για να φιλοξενήσουν το αίμα που εξωθείται από την καρδιά και, επομένως, μετρίζουν τη σφυγμικότητα και εγγυώνται μία συνεχή αιματική ροή από την καρδιά στην περιφέρεια, συμπεριλαμβανομένων και των νεφρών. Με την πάροδο της ηλικίας, η σκλήρυνση των τοιχωμάτων είναι πιο έντονη στην αορτή σε σχέση με τις περιφερικές αρτηρίες, άρα και τις νεφρικές, με αποτέλεσμα τη λιγότερη προστασία των αγγείων

της μικροκυκλοφορίας από τη μετάδοση υψηλών πιέσεων σε όργανα με υψηλή υπολειπόμενη ροή, όπως είναι τα νεφρά (140). Για την ακρίβεια, η αυξημένη σφυγμική πίεση (stress), οδηγεί σε διάσπαση των ενδοθηλιακών κυττάρων και των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών των μικρών αρτηριών των νεφρών (141). Μελέτες σε ασθενείς και τον γενικό πληθυσμό της σχέσης του δείκτη RRI με την αορτική (κεντρική) πίεση παλμού (135,137,142) και την περιφερική (βραχιόνιο) πίεση παλμού (134,135). καταδεικνύουν τη σημαντική και άμεση συσχέτιση του δείκτη RRI και της πίεσης παλμού ανεξάρτητα από άλλες παραμέτρους (134-137,142,143). Είναι σημαντική, επιπλέον, η στενή σχέση του δείκτη RRI με τον δείκτη PPI (pulse pressure index), ο οποίος εκφράζει την αγγειακή ενδοτικότητα (compliance), όπως αποδεικνύεται σε μελέτες των τελευταίων ετών (144-146).

2.10.2 Σχέση του δείκτη RRI με την καρδιακή αιματική ροή

Επιπροσθέτως των στοιχείων της αρτηριακής πίεσης, ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την υπερηχογραφική εκτίμηση του RRI, είναι η ποσότητα της νεφρικής αιματικής ροής (147). Ο ζωτικός ρόλος των νεφρών στην ομοιοστασία του μεταβολισμού, τους καθιστά από τα περιφερικά όργανα με την υψηλότερη αιμάτωση. Για την ακρίβεια τα νεφρά δέχονται το 15-25% της καρδιακής παροχής και το ακριβές ποσό εξαρτάται από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Αντίστοιχα με την ενδονεφρική αιματική ροή, η καρδιακή παροχή ποσοτικοποιείται με την Doppler υπερηχογραφία και τη μέτρηση των ταχυτήτων αιματικής ροής κατά τη συστολή και διαστολή (148).

Δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική βλάβη και ανάγκη αιμοδιάλυσης ανέδειξαν ότι οι αλλαγές στο συνολικό κυκλοφορούντα όγκο αίματος (προφόρτιο) σημαντικά επηρεάζουν την εικόνα των ταχυτήτων ροής στην αριστερή κοιλία (149,150). Πράγματι, η καρδιακή παροχή και η μέγιστη ταχύτητα ροής στην πρώιμη και ύστερη φάση της διαστολής ελαττώθηκαν σημαντικά μετά τη ΘΝΥ (149,150). Σε πρόσφατη μελέτη στο γενικό πληθυσμό σε 171 άτομα (135), μελετήθηκε η σχέση του δείκτη RRI με στοιχεία της μέγιστης συστολικής και διαστολικής αιματικής ροής της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή μετράτε στο σημείο εξόδου της αριστερής κοιλίας και στη μιτροειδή βαλβίδα. Αποδείχθηκε ότι ο δείκτης RRI αυξάνεται σημαντικά με υψηλότερες συστολικές και πρώιμες διαστολικές ροές, άρα η έκθεση των μικρών ενδονεφρικών αγγείων σε υψηλή αιματική ροή οδηγεί σε αύξηση του RRI και ενδεχομένως σε μακροπρόθεσμη μικροαγγειακή βλάβη και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (141).

Ανεξάρτητα από τους προηγούμενους παράγοντες, η καρδιακή συχνότητα φαίνεται ότι επίσης επηρεάζει τον δείκτη RRI, μεταβάλλοντας τη διάρκεια της διαστολής. Πράγματι, σε κλινική

μελέτη 8 ασθενών με καρδιακό βηματοδότη, που επέτρεπε άμεση μεταβολή του καρδιακού ρυθμού, καταγράφηκε αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ RRI και καρδιακής συχνότητας (151). Μελέτες στον γενικό πληθυσμό (134) αλλά και σε υπέρτασικούς ασθενείς (139) έχουν επιβεβαιώσει μία αντίστροφη και ανεξάρτητη σχέση του RRI με την καρδιακή συχνότητα. Επιπρόσθετα, στο γενικό πληθυσμό (135) και στους μεταμοσχευμένους με νεφρικό μόσχευμα ασθενείς (152), ο δείκτης RRI αυξήθηκε με τη χρήση β-αναστολέων. Τέλος, διάφοροι ανθρωπομετρικοί παράγοντες, έχουν αναφερθεί ότι επηρεάζουν ανεξάρτητα τον δείκτη RRI σε ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (137,142,143) και στον γενικό πληθυσμό (134,135). Στις μελέτες που αφορούν τον γενικό πληθυσμό (134,135), ο δείκτης RRI σχετίστηκε στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις, σημαντικά με το θήλυ φύλο, την ηλικία και το βάρος σώματος, και αντιστρόφως ανάλογα με το ύψος.

2.11. ΔΕΙΚΤΕΣ ΙΣΤΙΚΗΣ ΥΠΟΑΡΔΕΥΣΗΣ

Η κυκλοφορική καταπληξία είναι μία συχνή αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ αλλά και συχνά παρατηρείται στην πορεία της νοσηλείας των βαρέως πασχόντων ασθενών. Σχετίζεται σημαντικά με τη θνητότητα και αποτελεί ιατρικό επείγον. Η πρώιμη, στοχευμένη θεραπεία της είναι κρίσιμης σημασίας. Παρά το γεγονός ότι οι αρχές της αντιμετώπισης της καταπληξίας είναι σαφώς καθορισμένες, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στην παρά την κλίνη του ασθενούς αντιμετώπιση.

Η κυκλοφορική καταπληξία ορίζεται παραδοσιακά ως πολυοργανική υποάρδευση (153). Περιγράφεται ως αδυναμία εξασφάλισης επαρκούς κυτταρικής και ιστικής οξυγόνωσης, καθώς και απομάκρυνσης των προϊόντων του μεταβολισμού, δηλαδή είναι μία κατάσταση υπερκορεσμένων αντισταθμιστικών μηχανισμών. Η ύπαρξη της καταπληξίας μπορεί να είναι προφανής, αλλά και λανθάνουσα, με αποτέλεσμα καθυστερημένη διάγνωση και πιθανόν χειρότερη πρόγνωση και επιβίωση. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να είναι οικείος με τις διαφορετικές κλινικές εκφάνσεις της καταπληξίας και να μπορεί να αναγνωρίσει έγκαιρα τις παθοφυσιολογικές μεταβολές αυτής, που περιλαμβάνουν καρδιαγγειακά, βιοχημικά και ανοσολογικά στοιχεία (153,154).

Η πρώιμη αναγνώριση της ιστικής υποάρδευσης και της έγκαιρης αλλά και επαρκούς αναζωογόνησης, είναι κομβικό σημείο στην αντιμετώπιση της κυκλοφορικής καταπληξίας στους ασθενείς (153,154). Παρά το γεγονός ότι η έγκαιρη παρέμβαση έχει αναγνωρισθεί ότι βελτιώνει την κλινική έκβαση των σηπτικών ασθενών, συμπεριλαμβανομένων και των βαρέως πασχόντων που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας με σηπτική καταπληξία, η

σχετική αξία των στόχων της αναζωογόνησης παραμένει αμφισβητήσιμη (155-158). Επιπλέον, οι μακροαιμοδυναμικοί δείκτες, καθώς και οι αδρείς παράμετροι οξυγόνωσης, έχει αποδειχθεί στη βιβλιογραφία ότι δεν μπορούν με αξιοπιστία να αποκλείσουν την υποάρδευση στη μικροκυκλοφορία και την ιστική υποξία (159).

Η παρακολούθηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με O₂ στο κεντρικό φλεβικό αίμα (ScvO₂), για παράδειγμα, έχει προταθεί διεθνώς ως δείκτης παρακολούθησης της επιτυχούς αναζωογόνησης (153-158), αν και αμφισβητείται έντονα (159,160). Σύμφωνα με τη μελέτη του Rivers και συν (154), η επίτευξη του στόχου ScvO₂>70%, μειώνει σημαντικά τη θνητότητα των ασθενών σε σήψη και εξ αυτής καταπληξία, συμπέρασμα που δεν επιβεβαιώνεται σε άλλες μελέτες (161). Επιπροσθέτως, το γαλακτικό οξύ του αρτηριακού αίματος είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης βαρύτητας της καταπληξίας που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη και έχει προταθεί αναμενόμενα και ως παράμετρος επιτυχούς θεραπευτικής παρέμβασης. Ειδικότερα, όχι μόνο η απόλυτη τιμή του σε μια δεδομένη χρονική στιγμή (162), αλλά και η μεταβολή του κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναζωογόνησης (163,164), έχει συσχετιστεί με την επιβίωση των ασθενών.

Φαίνεται ότι ούτε η εξομάλυνση των αιμοδυναμικών παραμέτρων ούτε η ομαλοποίηση των μεταβλητών του μεταβολισμού του οξυγόνου μπορεί να εγγυηθεί την επαρκή ιστική αιμάτωση και την πρόληψη της πολυοργανικής ανεπάρκειας και του θανάτου (165-169).

Πρόσφατα η φλεβο-αρτηριακή διαφορά της μερικής πίεσης του CO₂ (Pv-aCO₂), προτάθηκε σαν εναλλακτικός δείκτης ιστικής υποάρδευσης (169). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους Ospina-Tascon GA και συν (169), εμμένουσα υψηλή τιμή του δείκτη Pv-aCO₂, προβλέπει την κακή κλινική έκβαση ανεξάρτητα από τις επιμέρους μεταβλητές οξυγόνωσης και μπορεί να προηγείται των μεταβολών της τιμής του γαλακτικού. Η εύκολη πρόσβαση στο κεντρικό φλεβικό αίμα μέσω ενός φλεβικού κεντρικού καθετήρα στην έσω σφαγίτιδα ή στην υποκλείδιο φλέβα, κάνει εφικτή την μέτρηση του Pv-aCO₂ και τον καθιστά ελκυστικό δείκτη των αιμοδυναμικών διαταραχών στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Όμως, παθοφυσιολογικά οι σχέσεις είναι πιο πολύπλοκες καθώς η τιμή του δείκτη Pv-aCO₂, μπορεί να παραμένει φυσιολογική, παρά την παρουσία σοβαρής ισχαιμίας, σε συνθήκες υψηλής καρδιακής παροχής, όπως είναι η σηπτική καταπληξία, όπου οι υψηλές αιματικές ροές δεν αφήνουν το CO₂ να συσσωρευθεί στο φλεβικό δίκτυο, αλλά και αντίστροφα, ο δείκτης μπορεί να αυξάνεται εν απουσία υποάρδευσης, ως αποτέλεσμα της επίδρασης του φαινομένου Haldane (170). Συμπερασματικά, οι μεταβολές του CO₂ πρέπει να συνεκτιμώνται με τις μεταβολές του O₂ καθιστώντας την ερμηνεία της τιμής του δείκτη Pv-aCO₂ δύσκολη.

Πράγματι, η παραγωγή CO₂ δεν μπορεί να υπερβαίνει τη διαθεσιμότητα σε O₂ κατά τον αερόβιο μεταβολισμό. Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορικής καταπληξίας, παρατηρείται

γενικευμένη ελάττωση της κατανάλωσης O_2 (VO_2), η οποία πρέπει να συνοδεύεται από αντίστοιχη ελάττωση της αερόβιας παραγωγής CO_2 από τους ιστούς (VCO_2). Παρά όλα αυτά, σε πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι υψηλές τιμές του πηλίκου VCO_2/VO_2 , όταν η μείωση του VCO_2 είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή του VO_2 , συσχετίζονται με άλλους δείκτες ιστικής υποξίας, δηλαδή υπονοείται μια αναερόβια πηγή CO_2 (171,172), ενώ με την αναστροφή της αιμοδυναμικής αστάθειας οι τιμές του πηλίκου φαίνεται να ομαλοποιούνται. Κατά συνέπεια, ο λόγος του $Pv-aCO_2$ προς τη διαφορά στην περιεκτικότητα O_2 του αρτηριακού και φλεβικού αίματος ($Ca-vO_2$), ως υποκατάστατο του λόγου VCO_2/VO_2 , (δηλαδή του αναπνευστικού πηλίκου), μπορεί ενδεχομένως να υποδείξει τους ασθενείς με κίνδυνο αναερόβιου μεταβολισμού και αυξημένης παραγωγής CO_2 . Εκμεταλλεζόμενοι αυτή τη σκέψη, οι Mekontso-Dessap και συν.(173) ανέδειξαν την υπεροχή του λόγου $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$, όταν η τιμή του είναι μεγαλύτερη του 1.4, στην πρόγνωση της παρουσίας αυξημένου γαλακτικού στο αίμα σε σχέση με τις παραμέτρους SvO_2 , $Pv-aCO_2$ και $Ca-vO_2$ στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Είναι σημαντικό ότι παρατηρήθηκε ταχύτερη μεταβολή στο χρόνο του λόγου $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$, σε σχέση με την κινητική του γαλακτικού οξέος στο αρτηριακό αίμα, γεγονός που τον καθιστά μία ελκυστική μεταβλητή παρακολούθησης. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι η PCO_2 δεν είναι ισοδύναμη του περιεχομένου στο αίμα CO_2 (CCO_2), ιδίως όταν ποικίλλει ο κορεσμός του αίματος σε οξυγόνο (Haldane effect).

Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, οι Monnet και συν (168), κατέγραψαν την αύξηση του VO_2 , μετά την χορήγηση υγρών, μόνο στους ασθενείς με υψηλή τιμή του πηλίκου $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$ προ ενυδάτωσης. Επιπρόσθετα, οι Ospina-Tascon GA και συν, κατέγραψαν την καλύτερη προγνωστική ικανότητα του συνδυασμού υψηλού γαλακτικού και υψηλής τιμής του λόγου $Cv-aCO_2/Ca-vO_2$, ως προς την χαμηλότερη VO_2 και τη θνητότητα στις 28 ημέρες στους βαρέως πάσχοντες (169).

Εγείρεται το ερώτημα, κατά πόσο ο λόγος $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$ μπορεί να υποκαταστήσει το πηλίκο $Cv-aCO_2/Ca-vO_2$ και να ερμηνευθεί σωστά. Υποθέτουμε, όπως και άλλοι ερευνητές (169,170,173), ότι η PCO_2 έχει μια σχεδόν γραμμική σχέση με την περιεκτικότητα του αίματος σε CO_2 (CCO_2) για το φυσιολογικό εύρος του PCO_2 , δηλαδή στο απότομο κομμάτι της καμπύλης διάχυσης του PCO_2 , όταν PCO_2 , pH και SvO_2 είναι σχεδόν φυσιολογικά, γεγονός που συμβαίνει συχνά στους βαρέως πάσχοντες. Επιπλέον, οι υπολογισμοί του CCO_2 είναι πιο πολύπλοκοι και έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα λάθους λόγω των πολλών μεταβλητών που περιλαμβάνονται στους τύπους (170, 173).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της αναζωογόνησης και της υποστήριξης των ζωτικών οργάνων στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, στα πλαίσια της παθοφυσιολογίας της κυκλοφορικής καταπληξίας, αλλά και της αυξημένης συχνότητας οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) στους ασθενείς αυτούς, προάγουν τη χρήση των υπερηχογραφικών μεθόδων στην προσέγγιση της σπλαγχνικής αιμάτωσης (174,175). Στις μέρες, εκτός από τα διαγνωστικά κριτήρια της ONB, τα οποία βασίζονται στην κρεατινίνη ορού (sCr) και τη διούρηση (176), η υπερηχογραφική εκτίμηση της βλάβης αναδεικνύεται σε πρωτεύουσας σημασίας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Πιο συγκεκριμένα, όσο αφορά την εξέταση των νεφρών, η υπερηχογραφική προσέγγιση δεν περιορίζεται μόνο στην εκτίμηση των δομικών ανωμαλιών του οργάνου, αλλά και της νεφρικής αιματικής ροής με τη βοήθεια του μετρούμενου με Doppler δείκτη RRI (renal resistive index). Η μέθοδος είναι απλή, γρήγορη και μη επεμβατική, ενώ μπορεί να πραγματοποιηθεί με ευκολία παρά την κλίνη του ασθενούς στη μονάδα εντατικής θεραπείας (177,178). Ο προσδιορισμός του δείκτη γίνεται με τη βοήθεια της συστολικής και διαστολικής ροής αίματος όπως αυτή αποτυπώνεται στις κυματομορφές Doppler του υπερήχου στις μεσολόβιες και τοξοειδείς αρτηρίες του νεφρού. Αρχικά, προτάθηκε από τον Pourselot σαν “δείκτης αντίστασης” (Resistive Index), θεωρώντας ότι αντικατοπτρίζει την αντίσταση στην αιματική ροή των περιφερικών αρτηριών. Στη συνέχεια εφαρμόστηκε στις ενδονεφρικές αρτηρίες, πρώτα σε ασθενείς με νεφρικά μοσχεύματα, αναδεικνύοντας την υψηλή τιμή του δείκτη ως προγνωστικό στοιχείο κακής έκβασης (55,146) και έπειτα σε μία ποικιλία νεφρικών παθήσεων (94).

Την τελευταία δεκαετία, αυξάνεται στη βιβλιογραφία ο αριθμός των μελετών σε ασθενείς ΜΕΘ που αφορούν τη δυνατότητα του δείκτη RRI να εντοπίσει τους ασθενείς που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ONB (109,179), ενώ φαίνεται ότι μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη της ONB (προσωρινή ή μόνιμη) (107,108) αλλά και την κλινική έκβαση (114). Τα πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα αναφορικά με τον δείκτη RRI υπονοούν ένα πολύπλοκο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο, αντανάκλαση της αντίστασης και ελαστικότητας του νεφρικού παρεγχύματος (56,109) αλλά και αλληλεπιδράσεων με εξωνεφρικούς παραγόντες, όπως η αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών (111) και η περιφερική κυκλοφορία (178), στοιχεία τα οποία δεν είναι απολύτως κατανοητά μέχρι τώρα. Επιπλέον, υπάρχουν πειραματικά και κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ύπαρξη μίας πρώιμης ενδονεφρικής αγγειακής απάντησης σε

καρδιοαναπνευστικά συμβάματα, όπως για παράδειγμα η οξεία απώλεια αίματος (113,180) και ο χαμηλός κορεσμός μεικτού φλεβικού αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (181).

3.2. ΥΠΟΘΕΣΗ

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, υποθέσαμε ότι η επηρεασμένη νεφρική αιματική ροή κατά την εισαγωγή των βαρέως πασχόντων ασθενών στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), όπως αυτή εκφράζεται με τον αυξημένο δείκτη RRI, θα μπορούσε να σχετίζεται όχι μόνο με την ONB αλλά και με την καθολική ιστική υποάρδευση των ασθενών αυτών.

3.3. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να μελετήσουμε τον δείκτη RRI σε βαρέως πασχόντες ασθενείς που εισάγονταν στη ΜΕΘ καθώς και τους δείκτες ιστικής υποάρδευσης όσο αφορά την πρόβλεψη των παρακάτω καταληκτικών σημείων:

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: η αποτελεσματικότητα του RRI στην πρόβλεψη της ανάπτυξης ONB και η σχέση του δείκτη RRI με παραμέτρους ιστικής υποάρδευσης

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο : η σχέση του δείκτη RRI και των παραμέτρων ιστικής υποάρδευσης με την τελική κλινική έκβαση (επιβίωση/θάνατος) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Ο λόγος της φλεβο-αρτηριακής διαφοράς της μερικής πίεσης CO₂ προς την αρτηριο-φλεβική διαφορά συγκέντρωσης O₂ [$\Delta PCO_2 / C(a-v)$] καθώς και το γαλακτικό οξύ του αρτηριακού αίματος χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες ιστικής υποξίας (173,182-185).

3.4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.4.1 Σχεδιασμός μελέτης

Προκειται για μία προοπτική μελέτη παρατήρησης ενηλίκων ασθενών που εισήχθησαν στην πολυδύναμη Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας (δυναμικότητα 25 κλινών) του τεταρτοβάθμιου νοσοκομείου "Ευαγγελισμός", Αθήνα, από τον Οκτώβριο 2017 έως τον Σεπτέμβριο 2018. Η ΜΕΘ του νοσοκομείου νοσηλεύει βαρέως πάσχοντες παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς καθώς και πολυτραυματίες. Οι ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, καρδιοχειρουργική επέμβαση ή μεταμόσχευση παρακολουθούνται σε ειδικές Μονάδες και εισάγονται στη πολυδύναμη ΜΕΘ μόνο επί επιτεπλεγμένης πορείας νόσου. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου (αριθμός πρωτοκόλλου 38/03-2017), ενώ ενημερώθηκαν και έδωσαν συγκατάθεση για την εκτέλεση της υπερηχογραφικής μελέτης των νεφρών οι στενότεροι συγγενείς των ασθενών.

Όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν διαδοχικά στη ΜΕΘ κατά την περίοδο της μελέτης ελέγχθηκαν για την καταλληλότητά τους να συμμετάσχουν.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν :

- Ηλικία < 18 ετών
- Εγκυμοσύνη
- Ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου
- ΟΝΒ κατά την εισαγωγή ή άμεση ανάγκη έναρξης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (CRRT)
- Συνθήκες που είναι βιβλιογραφικά γνωστό ότι επηρεάζουν και μεταβάλλουν τον δείκτη RRI όπως η στένωση νεφρικής αρτηρίας ή η απόφραξη του ουρητήρα ή κάθε είδους δομική ανωμαλία του νεφρού
- Μη φλεβοκομβικός καρδιακός ρυθμός
- Παχυσαρκία που περιορίζει την υπερηχογένεια των ενδοκοιλιακών οργάνων
- Επανεισαγωγή ασθενούς ή εισαγωγή από ΜΕΘ άλλου νοσοκομείου
- Αναμενόμενη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ ή επικείμενος θάνατος σε λιγότερες από 48 ώρες

- Απουσία αρτηριακού ή κεντρικού φλεβικού καθετήρα σε έσω σφαγίτιδα ή υποκλείδιο κατά τον χρόνο της μέτρησης του δείκτη RRI

3.4.2 Συλλογή δεδομένων

Δημογραφικά στοιχεία, διάγνωση εισόδου, συνοσηρότητες, κλίμακες βαρύτητας νόσου, όπως Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (186,187), καταγράφονταν κατά το πρώτο 24ωρο από την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ. Εργαστηριακά δεδομένα, όπως γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη ορού αλβουμίνη, αιματοκρίτης, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια μετρούνταν καθημερινά στα πλαίσια της κλινικής πράξης ρουτίνας. Καταληκτικά σημεία, όπως παρουσία κυκλοφορικής καταπληξίας, σήψης, οξείας νεφρικής βλάβης, διάρκεια μηχανικού αερισμού και διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ καθώς και η χρήση και δόση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, και η κλινική έκβαση, καταγράφονταν επίσης.

3.4.3 Πρωτόκολλο και μετρήσεις

Όλοι οι ασθενείς υποστηρίζονταν με επεμβατικό μηχανικό αερισμό (assist control mode) λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας ποικίλης αιτιολογίας. Είχε προηγηθεί τοποθέτηση αρτηριακής γραμμής καθώς και κεντρική φλεβική γραμμή (έσω σφαγίτιδα ή υποκλείδιος) από τον θεράποντα ιατρό στα πλαίσια της κλινικής υποστήριξης και παρακολούθησης του βαρέως πάσχοντος ασθενούς. Η σωστή θέση της κεντρικής φλεβικής γραμμής είχε ελεγχθεί ακτινογραφικά.

3.4.4 Μέτρηση δείκτη RRI

Το υπερηχογράφημα των νεφρών πραγματοποιούνταν από δύο εντατικολόγους, εξοικειωμένους με την τεχνική, με την επίβλεψη ακτινολόγου. Η υπερηχογραφική εξέταση πραγματοποιείτο εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ και αφού είχε προηγηθεί η αρχική αιμοδυναμική σταθεροποίηση, δηλαδή $ΜΑΠ \geq 65mmHg$. Οι ιατροί που έκαναν την υπερηχογραφική εξέταση δεν είχαν πρόσβαση στις κλινικές πληροφορίες των ασθενών,

Το υπερηχογραφικό μηχάνημα που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Vivid 7 (General Electric Healthcare, UK). Η υπερηχογραφική τεχνική που ακολουθήθηκε έχει ως ακολούθως: Με τη χρήση κεφαλής υπερήχου 7.5MHz (linear) ή 3.5MHz (convex) στους πιο μεγάλους

ασθενείς, ο ερευνητής αρχικά πραγματοποιούσε έλεγχο της βασικής ανατομίας του νεφρού (μήκος οργάνου και ηχογένεια, πάχος νεφρικού φλοιού, διάμετρος πυελοκαλυκτικού συστήματος) με τη χρήση υπερηχογραφίας αποχρώσεων του γκρι και με κατά το δυνατόν καλύτερες συνθήκες ακουστικού παραθύρου (ρύθμιση focus και gain). Στη συνέχεια, με υπερηχογραφία Doppler, γινόταν ο εντοπισμός των ενδονεφρικών αρτηριδίων, τοξοειδείς και μεσολόβιες στη φλοιομυελώδη συμβολή και κοντά στις νεφρικές πυραμίδες στο μυελώδη μοίρα του νεφρικού παρεγχύματος, αντίστοιχα. Για να βελτιωθούν κατά το δυνατόν οι μετρήσεις, η λειτουργία του υπερηχογραφικού μηχανήματος ρυθμιζόταν στο υψηλότερο δυνατό gain, το χαμηλότερο φίλτρο (wall filter) και τη χαμηλότερη pulse repetition frequency για να περιοριστούν οι αλλοιώσεις (aliasing phenomenon) και ο θόρυβος στο βάθος (background noise). Με τη χρήση του έγχρωμου παλμικού Doppler καταγραφόταν το αρτηριακό κύμα ως καμπύλη ταχύτητας-χρόνου (velocity-time curve) προς υπολογισμό του δείκτη RRI (178).

Ο δείκτης RRI υπολογιζόταν βάσει του τύπου:

Μέγιστη συστολική ταχύτητα-ΜΣΤ (Peak Systolic Velocity-PSV)- Τελοδιαστολική ταχύτητα-ΤΔΤ (End-diastolic Velocity-EDV)/ΜΣΤ

Για κάθε νεφρό πραγματοποιούνταν η καταγραφή τριών έως πέντε κυματομορφών σε τρεις διαφορετικές περιοχές του νεφρικού παρεγχύματος (άνω, μέση και κάτω). Ο μέσος όρος των τιμών RRI του δεξιού και αριστερού νεφρού καταγραφόταν ως η τιμή RRI του ασθενούς. Η τιμή $RRI=0.70$ θεωρήθηκε το ανώτερο όριο φυσιολογικού δείκτη, όπως είχε προταθεί από προηγούμενες μελέτες (108). Οι αιμοδυναμικές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής συχνότητας και της επεμβατικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης καταγράφονταν κατά τη διάρκεια της υπερηχογραφικής μελέτης. Δεν ήταν επιτρεπτή καμία αλλαγή στο ρυθμό έγχυσης των υγρών ή των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων μέχρι να ολοκληρωθεί η υπερηχογραφική μελέτη και εφόσον αυτό ήταν εφικτό.

3.4.5 Μετρήσεις αερίων αρτηριακού και φλεβικού αίματος

Δείγματα αίματος από την αρτηριακή και κεντρική φλεβική γραμμή συλλέγονταν συγχρόνως κατά τη διάρκεια της υπερηχογραφικής μελέτης και αναλύονταν άμεσα (ABL 300, Radiometer, Copenhagen, Denmark) για τη συλλογή των παρακάτω δεδομένων: μερική πίεση οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaO_2 και $PaCO_2$ αντίστοιχα), μερική πίεση οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα στο φλεβικό αίμα ($PcvO_2$ και $PcvCO_2$ αντίστοιχα), κορεσμός αιμοσφαιρίνης αρτηριακού (SaO_2) και φλεβικού αίματος ($ScvO_2$), συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και γαλακτικό οξύ αρτηριακού αίματος.

Η περιεκτικότητα του αρτηριακού (CaO₂) και φλεβικού αίματος (CcvO₂) σε οξυγόνο υπολογίστηκε με τους παρακάτω γνωστούς τύπους:

$$\text{CaO}_2 = (\text{SaO}_2 \times \text{Hb} \times 1.34) + (0.0031 \times \text{PaO}_2) \text{ και}$$

$$\text{CcvO}_2 = (\text{ScvO}_2 \times \text{Hb} \times 1.34) + (0.0031 \times \text{PcvO}_2) \text{ αντίστοιχα.}$$

Ακολούθως υπολογιζόταν η διαφορά μεταξύ τους (αρτηριακή -φλεβική περιεκτικότητα σε οξυγόνο, C(a-cv)O₂). Τέλος, καταγράφετο η διαφορά των μερικών πιέσεων οξυγόνου στο αρτηριακό και φλεβικό αίμα (P(cv-a)CO₂) και ο λόγος P(cv-a)CO₂ / C(a-cv)O₂.

3.4.6 Ορισμοί

Η οξεία νεφρική βλάβη και τα στάδια αυτής ορίστηκαν με τη χρήση των κριτηρίων KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) που βασίζονται στην μεταβολή της κρεατινίνης ορού (sCr) και της ωριαίας διούρησης καθώς και στην ανάγκη θεραπείας συνεχούς αιμοδιαδίθησης (CRRT) (176). Το χαμηλότερο γνωστό επίπεδο sCr μέσα στους τελευταίους 12 μήνες πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ χρησιμοποιήθηκε σαν τιμή αναφοράς (baseline). Εάν δεν ήταν διαθέσιμη, χρησιμοποιήθηκε η τιμή sCr κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς ελέγχονταν καθημερινά για την ανάπτυξη ONB και το στάδιο, σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια, έως και 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ONB ή μη-ONB ανάλογα με τη διάγνωση.

Ως **σήψη** ορίστηκε ο συνδυασμός γνωστής ή ύποπτης λοίμωξης και οξείας οργανικής δυσλειτουργίας (188).

Ως **κυκλοφορική καταπληξία** ορίστηκε η υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση < 90mmHg ή μέση αρτηριακή πίεση < 65mmHg), που επιμένει παρά την επαρκή αναζωογόνηση με υγρά και η οποία χρήζει χορήγησης αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (153).

Η τιμή RRI 0.7 θεωρήθηκε το ανώτερο όριο του φυσιολογικού δείκτη, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία (56-59,107-114). Ο λόγος P(cv-a)CO₂ / C(a-cv)O₂ και το γαλακτικό οξύ του αρτηριακού αίματος χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες συνολικής ιστικής υποξίας. Για τον δείκτη P(cv-a)CO₂ / C(a-cv)O₂, κάθε τιμή μεγαλύτερη του 1.4 θεωρήθηκε παθολογική, όπως αναφέρεται και σε προηγούμενες μελέτες (173).

3.4.7 Μέγεθος δείγματος

Λόγω απουσίας δεδομένων όσο αφορά τη συσχέτιση του νεφρικού δείκτη RRI και του λόγου $P(cv-a)CO_2 / C(a-cv)O_2$ υπολογίσαμε το μέγεθος του δείγματος με τον παρακάτω τρόπο: με βάση τα δεδομένα της μελέτης των Rozenmeijer και συν (189), αρχικά θεωρήσαμε έναν συντελεστή συσχέτισης 0.28 μεταξύ του δείκτη RRI και του γαλακτικού στο αρτηριακό αίμα. Με δεδομένο μια στατιστική συσχέτιση της τάξεως του 0.80 και επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, ήταν απαιτούμενο μέγεθος δείγματος 97 ασθενών. Επιπλέον, θεωρήσαμε τιμή δείκτη RRI 0.681 για τους ασθενείς με γαλακτικό <3mmol/L και 0.727 για τους ασθενείς με γαλακτικό ≥ 3 mmol/L, με τυπική απόκλιση (SD) 0.081. Για να εντοπιστεί μια τέτοια διαφορά με στατιστική συσχέτιση της τάξεως του 0.80 και επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, χρησιμοποιώντας παραμετρική εξέταση δύο πλευρών (parametric two-sided test) χρειαζόνταν 49 ασθενείς σε κάθε ομάδα.

3.4.8 Στατιστική ανάλυση

Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό R version 3.6.2 (R Foundation for Statistics, Austria). Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) και οι συγκρίσεις έγιναν με Mann-Whitney U test , λόγω μη κανονικότητας των κατανομών. Από την άλλη, οι ποιοτικές μεταβλητές περιγράφονται ως αριθμός και ποσοστό επί τοις εκατό (%) και συγκρίνονται είτε με chi-squared test (χ^2) ή με Fisher's exact test. Οι απλές συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων κατηγορικών μεταβλητών υπολογίστηκαν με τη μη παραμετρική μέθοδο Spearman. Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές λογιστικές παλινδρομήσεις πραγματοποιήθηκαν για τα κύρια σημεία ενδιαφέροντος, με σχετικό λόγο (odds ratio-OR) και με διάστημα αξιοπιστίας (confidence interval-CI) 95% σε σχέση με όλες τις συμμεταβλητές του μοντέλου. Η απόδοση του εκάστοτε μοντέλου, όταν προστίθετο κάθε δείκτης ή ο συνδυασμός τους στο κλινικό μοντέλο αναφοράς, υπολογίστηκε με την περιοχή κάτω από την καμπύλη Receiver operating characteristics (AUROC). Η σύγκριση των AUROCs έγινε με τη μέθοδο DeLong. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0.05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Κατά την περίοδο της μελέτης, 562 ασθενείς εισήχθησαν διαδοχικά στη ΜΕΘ και ελέγχθηκαν για την καταλληλότητά τους να συμπεριληφθούν σε αυτήν. Από αυτούς, εξαιρέθηκαν 436 ασθενείς, κυρίως λόγω υπολογιζόμενης παραμονής στη ΜΕΘ μικρότερη από 48 ώρες (n=113), ιστορικού χρόνιας νεφρικής νόσου (n=28), μη φλεβοκομβικού καρδιακού ρυθμού (n=22), απουσία κεντρικής φλεβική πρόσβασης στον άνω κορμό (n=168), παχυσαρκίας (n=14), μεταφοράς από άλλη ΜΕΘ (n=18), ή επανεισαγωγή (n=24), και μη διαθεσιμότητα των ερευνητών που εκτελούσαν την υπερηχογραφική μελέτη (n=49).

Τελικά, 126 βαρέως πάσχοντες ασθενείς (74% άνδρες) που υποστηρίζονταν με μηχανικό αερισμό συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Οι μετρήσεις του δείκτη RRI πραγματοποιήθηκαν και στους δύο νεφρούς σε όλους τους ασθενείς, εκτός από δύο όπου χρησιμοποιήθηκαν οι μετρήσεις μόνο από τον δεξιό νεφρό. Οι μέσες τιμές (\pm SD) των κυριότερων παραμέτρων εισαγωγής ήταν οι ακόλουθες: ηλικία 61 ± 27.8 έτη, Apache II score 18 ± 8.75 , SOFA score 9 ± 3 , sCr 1 ± 0.87 mg/dl, lactate 1.8 ± 1.8 mmol/L, RRI 0.74 ± 0.1 και $P(cv-a)CO_2 / C(a-cv)O_2$ 1.32 ± 2.60 mmHg/ml O₂.

Οι διαγνώσεις εισαγωγής στη ΜΕΘ ταξινομήθηκαν σε παθολογικές, χειρουργικές και τραύμα. Οι ασθενείς με παθολογικά αίτια εισαγωγής εισήχθησαν κυρίως λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας εξαιτίας λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού (n=11) ή εξωπνευμονικής εστίας λοίμωξης (n=7), καθώς και παρόξυνσης νευρολογικών (n=8), καρδιακών και πνευμονολογικών (n=7) χρόνιων νοσημάτων. Οι χειρουργικοί ασθενείς νοσηλεύθηκαν μετά από έκτακτο (n=40) ή προγραμματισμένο (n=21) χειρουργείο, με την πλειονότητα των χειρουργείων να αφορούν το γαστρεντερικό (n=39) αλλά και το κεντρικό νευρικό σύστημα (n=15).

Σήψη αναγνωρίστηκε στους 57 ασθενείς (45.2%), ενώ 60 ασθενείς εμφάνισαν κυκλοφορική καταπληξία. Εξ 'αυτών, οι περισσότεροι υπέφεραν από σηπτική καταπληξία (n=26). Υπογκαιμική και καρδιογενής καταπληξία αναγνωρίστηκε στους 22 και 12 ασθενείς, αντίστοιχα. Στο 96% των ασθενών με καταπληξία (58/60) η δόση της νοραδρεναλίνης ήταν μεγαλύτερη από 0.1 μ g/kg/min. Δεν καταγράφηκε χορήγηση άλλου είδους αγγειοδραστικού παράγοντα. Το ποσοστό θνησιμότητας στη ΜΕΘ ήταν 27,8% (35/126).

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης κατά την εισαγωγή και διαφορές μεταξύ των ασθενών με RRI ≤ 0.7 και των ασθενών με RRI > 0.7 .

	n= 126	Ασθενείς με RRI ≤ 0.7 n= 49	Ασθενείς με RRI > 0.7 n= 77	p value
Ηλικία, έτη	61(27.8)	46 (28)	70 (22)	<0.001
Φύλο, άρρεν, n (%)	74 (58.7)	30 (61.2)	44 (57.1)	0.78
Κλίμακες εκτίμησης βαρύτητας APACHE II score	18 (8.75)	16 (9)	19 (9)	0.001
SOFA score	9 (3)	8 (3)	9 (3)	<0.001
Διάγνωση εισαγωγής, n (%)				
παθολογική	46 (36.5)	17 (34.7)	29 (37.7)	
χειρουργική Surgical	61 (48.4)	20 (40.8)	41 (53.2)	0.05
τραύμα μη χειρουργικό	19 (15.1)	12 (24.5)	7 (9.1)	
Εμφάνιση ONB, n (%)	54 (42.9)	2 (4.1)	52 (67.5)	<0.001
Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, n (%)	68 (54)	16 (32.7)	52 (67.5)	<0.001
Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, n (%)	30 (23.8)	7 (14.3)	23 (29.9)	0.07
Χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή				
Παρουσία σήψης, n (%)	57 (45.2)	14 (28.6)	43 (55.8)	0.004
Παρουσία καταπληξίας, n (%)	60 (47.6)	7 (14.3)	53 (68.8)	<0.001
Συστολική αρτηριακή πίεση,mmHg	132 (25.8)	132 (21)	132 (28)	0.28
Διαστολική αρτηριακή πίεση,mmHg	65 (15)	71 (16)	64 (15)	0.01
Μέση αρτηριακή πίεση, mmHg	86 (17.8)	89 (12)	83 (17)	0.03
Καρδιακή συχνότητα, beats /min	86.5 (27)	89 (28)	86 (28)	0.72
γαλακτικό, mmol/l	1.8 (1.8)	1.2 (0.6)	2.4 (2.2)	<0.001
Κρεατινίνη ορού, mg/dl	1 (0.87)	0.8 (0.4)	1.1 (1.1)	<0.001
αιμοσφαιρίνη, g/dl	10.35 (2.8)	10.6 (2.5)	10.1 (2.8)	0.09
RRI	0.74 (0.1)	0.64 (0.06)	0.79 (0.08)	<0.001
Ανταλλαγή αερίων				
FiO2	0.6 (0.1)	0.6 (0.15)	0.6 (0.1)	0.80
PaO2, mmHg	116.6 (59.7)	115.3 (64.3)	117.2 (57.7)	0.64

	n= 126	Ασθενείς με RRI ≤ 0.7 n= 49	Ασθενείς με RRI > 0.7 n= 77	<i>p value</i>
PCO ₂ , mmHg	38.65 (7.2)	39.2 (5.9)	38.2 (8)	0.16
pH	7.38 (0.1)	7.38 (0.08)	7.38 (0.08)	0.06
SaO ₂ , %	98.05 (1.9)	98.1 (2.1)	98 (1.8)	0.86
PcvO ₂ , mmHg	45.5 (9.0)	46.6 (8.9)	44.5 (9.2)	0.15
PcvCO ₂ , mmHg	44.5 (10.7)	41.4 (8.2)	47 (9.4)	<0.001
ScvO ₂ , %	78.9 (9.7)	79 (9.4)	78.8 (9.7)	0.82
CaO ₂ , ml/dl	13.98 (3.5)	14.54 (2.75)	13.51 (3.49)	0.06
CcvO ₂ , ml/dl	10.78 (2.7)	11.22 (2.65)	10.29 (2.82)	0.08
P(cv-a)CO ₂ , mmHg	3.6 (8.4)	1.9 (1.4)	8.7 (9.2)	<0.001
C(a-cv)O ₂ , ml/dl	2.88 (1.6)	2.88 (1.6)	2.87 (1.6)	0.57
P(cv-a)CO ₂ / C(a-cv)O ₂ , mmHg /ml O ₂	1.32 (2.60)	0.62 (0.57)	2.88 (3.39)	<0.001
Κλινική έκβαση				
Παραμονή στη ΜΕΘ (ημέρες)	14 (17)	10 (12)	15 (17)	0.001
Θνητότητα ΜΕΘ, n (%)	35 (27.8)	1 (2)	34 (44.2)	<0.001

a παρουσιάζονται ως διάμεσος (IQR); ΜΕΘ, μονάδα εντατικής θεραπείας; ONB, οξεία νεφρική βλάβη; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; FiO₂ PaO₂, partial pressure of arterial oxygen;

PCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide

SaO₂, hemoglobin arterial oxygen saturation;

PcvO₂, partial pressure of central venous oxygen;

PcvCO₂ partial pressure of central venous carbon dioxide;

ScvO₂, central venous oxygen saturation ;

CaO₂, arterial oxygen content

CcvO₂central venous oxygen content

P(cv-a) CO₂ central venous-arterial carbon dioxide tension difference;

C(a-cv) O₂, arterio-central venous oxygen content difference;

RRI, renal resistive index

Από το σύνολο των 126 ασθενών, το 42.9% (54/126) ανέπτυξαν οξεία νεφρική βλάβη τις πρώτες 7 ημέρες από την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Από αυτούς, 29 ασθενείς (23%) εμφάνισαν στάδιο I ONB, 9 (7.1%) στάδιο II και 16 (12.7%) στάδιο 3 ONB. Τα χαρακτηριστικά εισόδου των ασθενών με ή χωρίς ONB εμφανίζονται στον **πίνακα 2**. Η διάμεσος τιμή του δείκτη RRI ήταν 0.82 (0.07) για τους ασθενείς με ONB και 0.68 (0.1) για τους ασθενείς χωρίς ($p<0.001$). Φαίνεται ότι οι ασθενείς που εκδήλωσαν ONB, σε σχέση με εκείνους που η νεφρική λειτουργία παρέμεινε φυσιολογική, ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, νοσούσαν βαρύτερα, σύμφωνα με τα Apache και Sofa score, εμφάνισαν σε υψηλότερα ποσοστά σήψη και καταπληξία και τους χορηγήθηκαν υψηλότερες δόσεις νοραδρεναλίνης. Στους 16 από τους 54 ασθενείς (29.6%) κρίθηκε απαραίτητη η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Χαρακτηριστικά η τιμή του δείκτη RRI σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 0.84 (0.06), στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τους λοιπούς ($RRI=0.72$ (0.1), $p<0.0001$). Επιπλέον η εμφάνιση ONB σχετίστηκε, όπως αναμενόταν σημαντικά με τη θνητότητα εντός ΜΕΘ, 50% έναντι 11.1%, $p<0.001$, **πίνακας 2**.

4.2. ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΗΣ RRI

Συνολικά, 96.3% των ασθενών που εμφάνισαν ONB είχαν αυξημένες τιμές RRI, σε αντίθεση με το 34,7% των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($p<0.001$). Όπως προαναφέρθηκε, η διάμεση τιμή του δείκτη RRI ήταν 0.82 (0.07) για τους ασθενείς με ONB και 0.68 (0.1) για τους ασθενείς χωρίς ($p<0.001$), **πίνακας 2**. Ο δείκτης RRI ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με βλάβη σταδίου II (0.85 [0.00]) και III (0.84 [0.10]) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ONB ($p<0.001$ και στις δύο περιπτώσεις). Από την άλλη μεριά, η τιμή του RRI δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των σταδίων II και III, **εικόνα 10**. Οι ασθενείς με ανάγκη χορήγησης δόσεων νοραδρεναλίνης μεγαλύτερων από 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ είχαν υψηλότερο RRI σε σχέση με όσους λάμβαναν δόση νοραδρεναλίνης μικρότερη από 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (0.80 [0.1] έναντι 0.68 [0.1], $p<0.001$).

Η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση ανέδειξε το δείκτη RRI ως ανεξάρτητο παράγοντα στην πρόβλεψη της ONB μετά την προσαρμογή για διάφορους παράγοντες που θα μπορούσαν να δράσουν παραπλανητικά (για $RRI>0.7$, OR 17.7; 95% CI: 2.8-111.1, $p=0.002$), **πίνακας 3**. Η ανάλυση καμπύλης ROC για την προβλεπτική ικανότητα του RRI για την ONB ανέδειξε $AUC=0.936$ (95% CI: 89.0-98.2) για την τιμή του δείκτη RRI στην εισαγωγή, **εικόνα 11**. Η εισαγωγή παραμέτρων υποάρδευσης δεν βελτίωσε περαιτέρω την απόδοση του δείκτη (**εικόνα 12**).

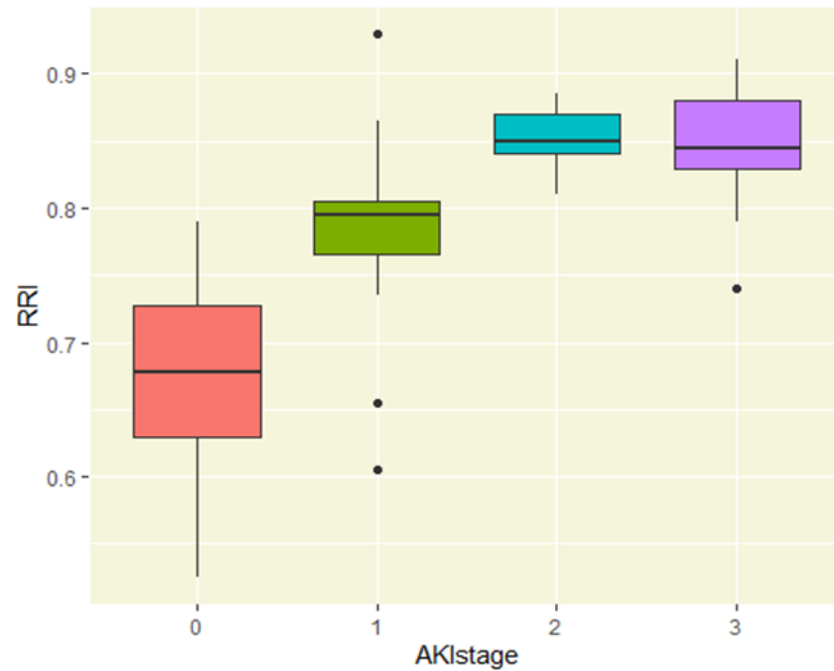
Πίνακας 2 : Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης κατά την εισαγωγή και διαφορές μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς ONB.

	n=126	Χωρίς ONB N=72	Με ONB n=54	p
Ηλικία, έτη	61 (27.75)	54 (28.5)	72 (21.75)	<0.001
Φύλο, άρρεν, n (%)	74 (58.7)	42 (58.3)	32 (59.3)	1
Κλίμακες βαρύτητας νόσου				
APACHE II score	18 (8.75)	16 (6.25)	22 (8)	<0.001
SOFA score	9 (3)	8 (4)	10 (2.75)	0.006
Διάγνωση εισαγωγής, n (%)				
παθολογική	46 (36.5)	25 (34.7)	21 (38.9)	
χειρουργική	61 (48.4)	31 (43.1)	30 (55.6)	0.033
τραύμα μη χειρουργικό	19 (15.1)	16 (22.2)	3 (5.6)	
Παράγοντες κινδύνου για ONB				
Αρτηριακή υπέρταση	68 (54)	26 (36.1)	42 (77.8)	<0.001
Σακχαρώδης διαβήτης	30 (23.8)	12 (16.7)	18 (33.3)	0.050
Ανοσοκαταστολή	19 (15.1)	11 (15.3)	8 (14.8)	1
Σήψη	57 (45.2)	25 (34.7)	32 (59.3)	0.011
Καταπληξία	60 (47.6)	20 (27.8)	40 (74.1)	<0.001
Φάρμακα, n %				
Νορεπινεφρίνη > 0.1 μg/kg/min	58 (46)	16 (22.2)	42 (77.8)	<0.001
Νεφροτοξικά αντιβιοτικά ^a	72 (57.1)	32 (44.4)	40 (74.1)	0.002
Χαρακτηριστικά εισαγωγής				
Ημέρες νοσηλείας εκτός ΜΕΘ	1 (4)	1 (3)	2 (5.8)	0.018

	n=126	Χωρίς ONB N=72	Με ONB n=54	p
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	132 (25.75)	134.5 (29.75)	126 (25.5)	0.010
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	65 (15)	70 (17)	63.5 (14.75)	0.022
Μέση αρτηριακή πίεση, mmHg	86 (17.75)	88.5 (18)	82 (14.75)	0.001
Pulse pressure index	0.47 (0.13)	0.48 (0.12)	0.47 (0.14)	0.565
Καρδιακή συχνότητα, bpm	86.5 (27)	85 (27.25)	88 (27)	0.499
Γαλακτικό, mmol/l	1.8 (1.8)	1.25 (0.9)	2.7 (2.05)	<0.001
Κρεατινίνη ορού, mg/dl	1 (0.87)	0.9 (0.5)	1.27 (1.3)	<0.001
Ανταλλαγή αερίων				
FiO ₂	0.6 (0.1)	0.6 (0.15)	0.6 (0.1)	0.120
PaO ₂ , mmHg	116.55 (59.7)	117.75 (60.7)	114.1 (55.7)	0.788
PCO ₂ , mmHg	38.65 (7.18)	38.8 (5.8)	37.7 (7.67)	0.807
pH	7.38 (0.08)	7.39 (0.07)	7.36 (0.1)	0.002
SaO ₂ , %	98.05 (1.88)	98.15 (2)	98 (1.57)	0.298
PcvO ₂ , mmHg	45.5 (8.95)	46 (7.77)	44.2 (10.85)	0.125
PcvCO ₂ , mmHg	44.5 (10.7)	41.75 (8.88)	47.8 (8.25)	<0.001
ScvO ₂ , %	78.9 (9.7)	78.75 (8.78)	79.15 (9.97)	0.992
CaO ₂ , ml/dl	13.98 (3.47)	14.26 (2.95)	13.53 (3.99)	0.200
C _{cv} O ₂ , ml/dl	10.78 (2.65)	10.92 (2.59)	10.49 (2.8)	0.206
P _(cv-a) CO ₂ , mmHg	3.5 (8.4)	2.25 (2.98)	10.15 (8.1)	<0.001

	n=126	Χωρίς ONB N=72	Με ONB n=54	p
$C_{(a-cv)}O_2$, ml/dl	2.88 (1.59)	2.91 (1.44)	2.77 (1.72)	0.792
$P_{(cv-a)}CO_2 / C_{(a-cv)}O_2$, mmHg/ml	1.32 (2.62)	0.85 (1.24)	3.23 (4.24)	<0.001
αιμοσφαιρίνη, g/dl	10.35 (2.75)	10.5 (2.28)	10 (2.88)	0.265
RRI	0.74 (0.14)	0.68 (0.1)	0.82 (0.07)	<0.001
RRI value > 0.7, n (%)	77 (61.1)	25 (34.7)	52 (96.3)	<0.001
Κλινική έκβαση				
Παραμονή εντός ΜΕΘ (ημέρες)	14 (17)	13.5 (14.25)	15 (19.5)	0.071
Θνητότητα ΜΕΘ	35 (27.8)	8 (11.1)	27 (50)	<0.001

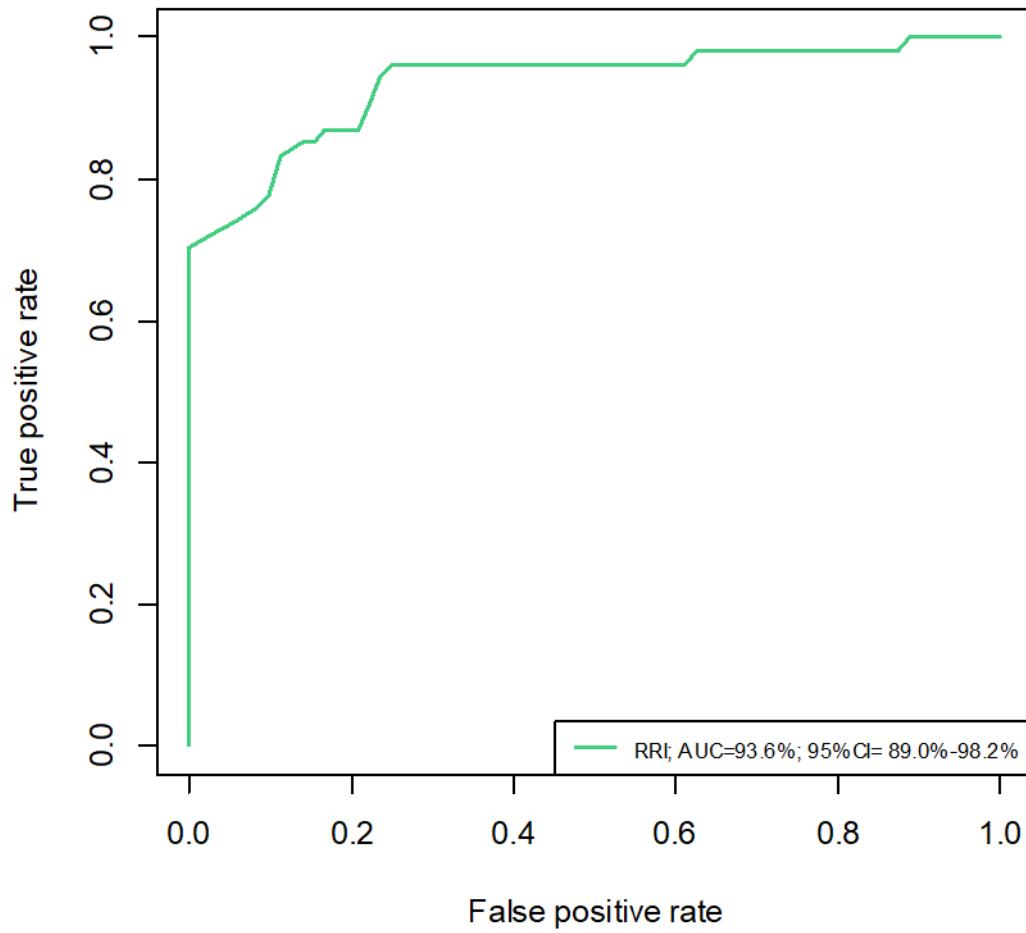
^aνεφροτοξικά αντιβιοτικά: aminoglycosides, vancomycin, Colistin



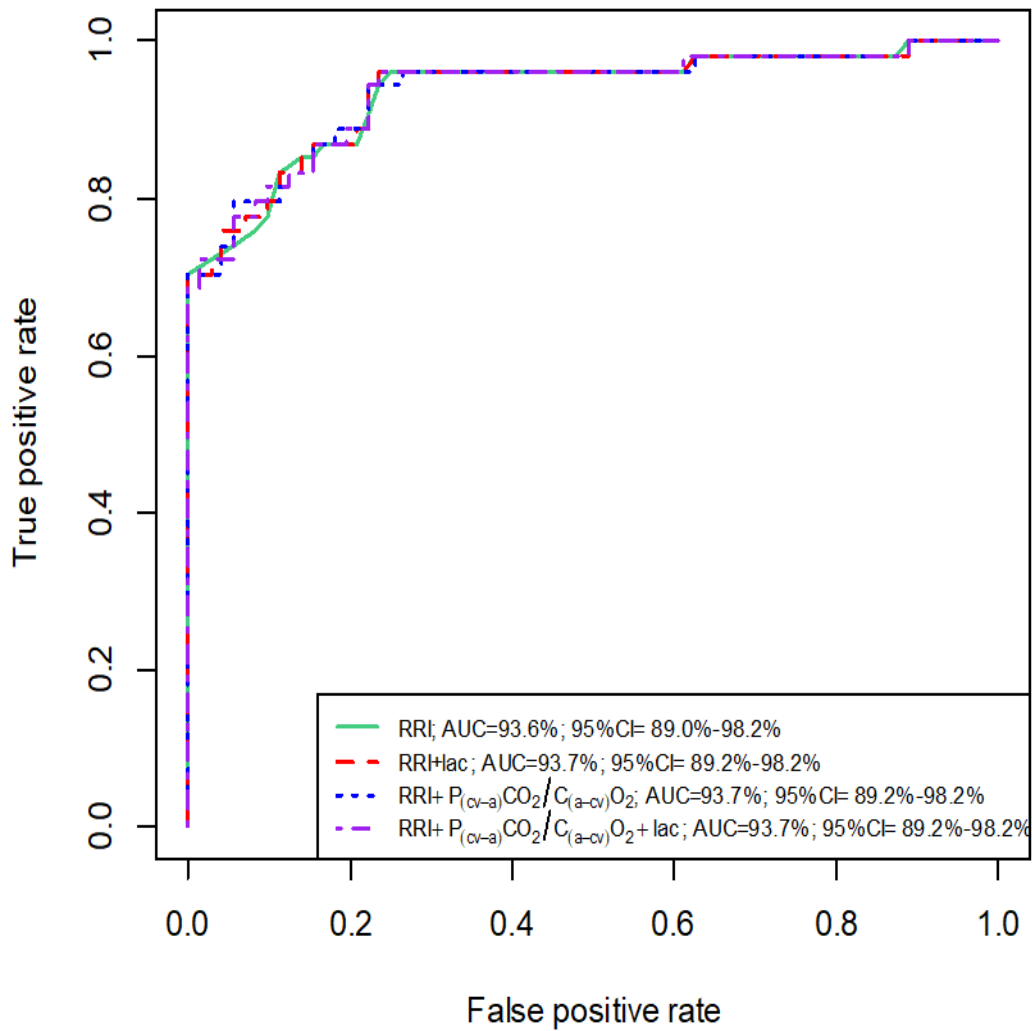
Εικόνα 10: Ραβδογράμματα (boxplots) της σταδιοποίησης της ONB σε σχέση με την τιμή του δείκτη RRI. Οι οριζόντιες ράβδοι αναπαριστούν διάμεσες τιμές, τα κουτιά ενδοτεταμοριακό εύρος (IQR) και οι κάθετες γραμμές έξω από τα κουτιά υποδηλώνουν εύρος τιμών εκτός ανώτατου και κατώτατου ορίου. Φαίνεται ότι η τιμή του δείκτη είναι σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με στάδιο ONB II και III σε σχέση με εκείνους με στάδιο I, $p < 0.001$.

Πίνακας 3. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της πιθανότητας ONB μέσα σε 7 ημέρες από την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ.

	OR	95% CI	p-value
Κρεατινίνη ορού	2.8	1 - 8.1	0.056
Δόση νορεπινεφρίνης >0.1 μg/kg/min	2.5	0.5 - 11.2	0.25
Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης	7.3	1.8 - 28.9	0.005 **
Γαλακτικό >2 mmol/L	2.5	0.7 - 9.4	0.17
RRI>0.7	17.7	2.8 - 111.1	0.002 **
$P_{(v-a)CO_2} / (C_{(a-v)O_2} > 1.4$	0.7	0.1 - 3	0.58
Ηλικία	1	0.9 - 1	0.25
Γυναικείο φύλο	1.1	0.4 - 3.5	0.81
APACHE II score	1.1	1 - 1.2	0.086



***Εικόνα 11:** Καμπύλη ROC curve RRI εισαγωγής με τιμές AUC και 95%CI για την πρόβλεψη της ONB έως 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ*



Εικόνα 12: Οι καμπύλες ROC του δείκτη RRI, των παραμέτρων ιστικής υποάρδευσης και των συνδυασμών αυτών ως προς την πρόβλεψη ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Φαίνεται ότι η εισαγωγή παραμέτρων υποάρδευσης δεν βελτίωσε περαιτέρω την απόδοση του δείκτη.

4.3. ΔΕΪΚΤΗΣ RRI ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

Οι ασθενείς σε κυκλοφορική καταπληξία είχαν σημαντικά υψηλότερη τιμή RRI σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν καταπληξία (0.80 [0.10] και 0.68 [0.10] αντίστοιχα, $p < 0.001$). Επιπροσθέτως, στους ασθενείς που έλαβαν υψηλές δόσεις νορεπινεφρίνης (δηλαδή $> 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) αναδείχθηκε σημαντικά υψηλότερη τιμή RRI (0.80 [0.1] και 0.68 [0.1], αντίστοιχα, $p < 0.001$). Πρέπει να σημειωθεί ότι η τιμή του RRI δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς με διαφορετικούς τύπους καταπληξίας (0.84 [0.1], 0.79 [0.10] και 0.80 [0.10] σε καρδιογενή, υπογκαιμική και σηπτική καταπληξία αντίστοιχα).

Τόσο ο δείκτης RRI όσο και ο λόγος $P(\text{cv-a})\text{CO}_2 / \text{C}(\text{a-cv})\text{O}_2$ σχετίστηκαν σημαντικά με την εκδήλωση καταπληξίας στην μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση (και οι δύο τιμές $p < 0.001$). Χαρακτηριστικά, η πιθανότητα εμφάνισης καταπληξίας στον βαρέως πάσχοντα ασθενή με $\text{RRI} > 0.7$ ήταν 13.2 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τον ασθενή $\text{RRI} \leq 0.7$, **πίνακας 4**. Όταν ο συνδυασμός των δύο μεταβλητών εντάχθηκε σε μοντέλο πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης, η στατιστική τους σημαντικότητα διατηρήθηκε. Όταν στο μοντέλο προστέθηκε και η τιμή του γαλακτικού στο αρτηριακό αίμα, ο λόγος $P(\text{cv-a}) \text{CO}_2 / \text{C}(\text{a-cv}) \text{O}_2$ σε αντίθεση με τον δείκτη RRI παρέμεινε στατιστικά σημαντικός ($p < 0.001$). Να σημειωθεί ότι το γαλακτικό ως μοναδικός δείκτης στο μονοπαραγοντικό μοντέλο, ως αναμενόμεν, σχετίζεται σημαντικά με την ύπαρξη καταπληξίας ($p < 0.0001$), **πίνακας 4**.

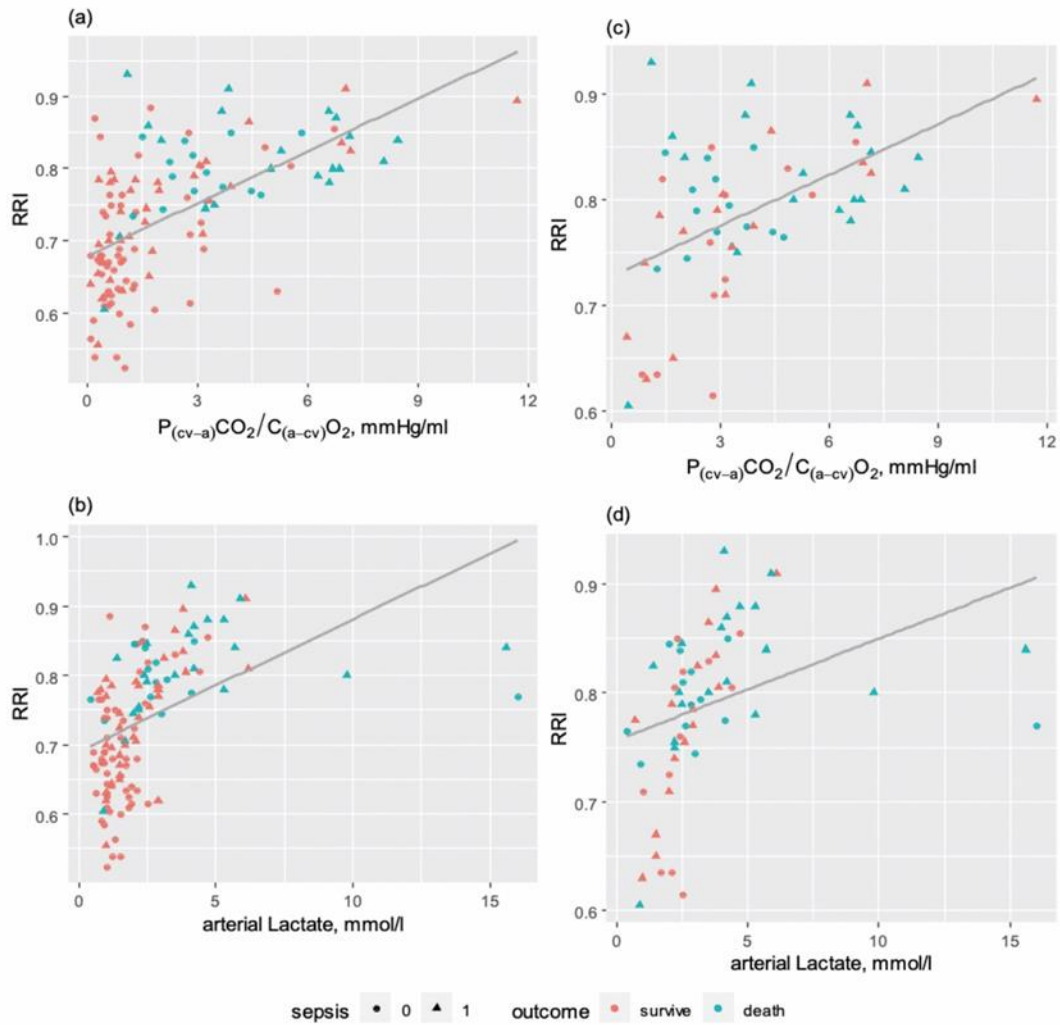
Πίνακας 4. Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την αναγνώριση της παρουσίας κυκλοφορικής καταπληξίας. Καταγράφονται odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) και p-value.

Model / Variables	OR	95% CI	p-value
Model 1			
RRI >0.7	13.2	5.2-33.7	<0.001
Model 2			
P(cv-a) CO ₂)/(C(a-cv) O ₂ >1.4	25.0	9.8-63.0	<0.001
Model 3			
RRI	3.8	1.1-13.2	0.038
P(cv-a) CO ₂)/ (C(a-cv) O ₂ >1.4	15.0	5.2-42.9	<0.001
Model 4			
Lactate >2 mmol/l	8.7	2.8-27.1	0.0002
RRI	1.8	0.5 -6.4	0.35
P(cv-a) CO ₂)/ (C(a-cv) O ₂ >1.4	10.1	3.3-30.6	<0.001

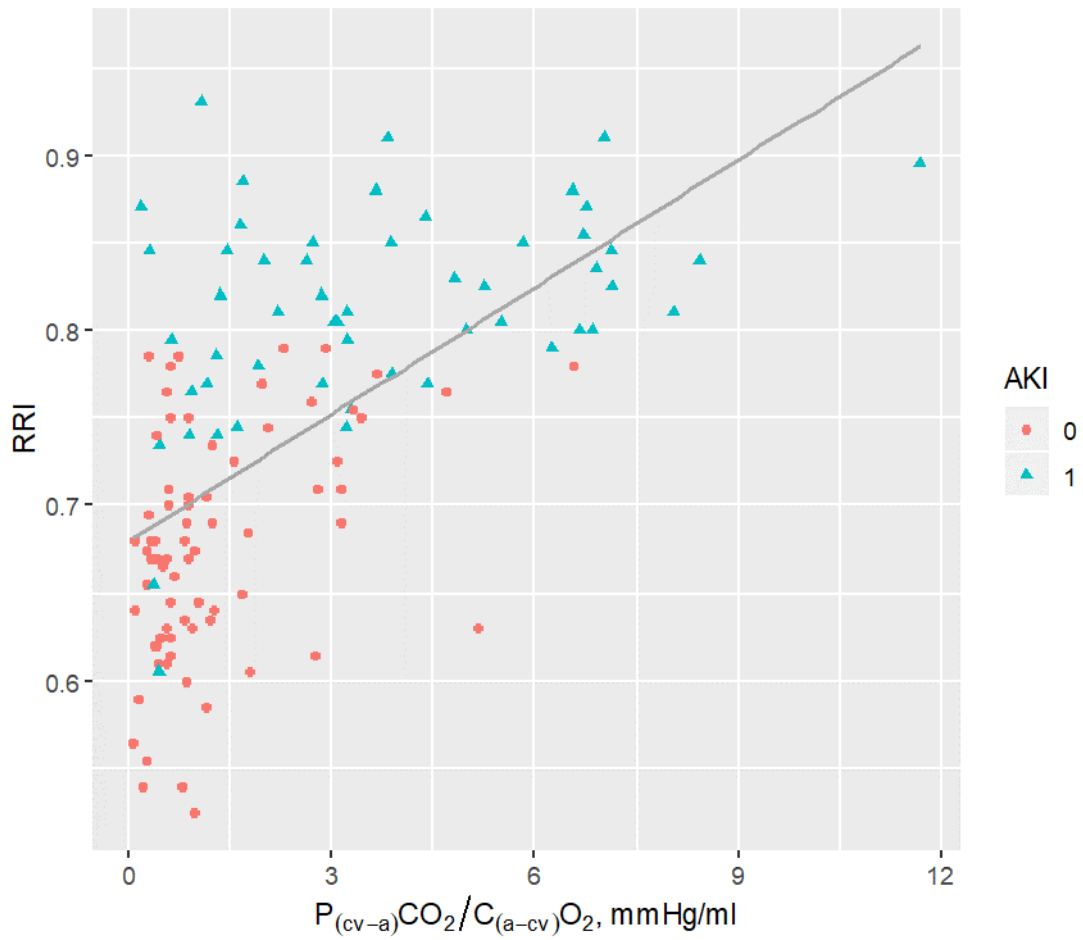
RRI, renal resistive index; P(cv-a)CO₂/ C(a-cv)O₂, ratio of central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference by arterial-to-central venous oxygen content difference

4.4. ΣΧΕΣΗ ΔΕΪΚΤΗ RRI ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΙΣΤΙΚΗΣ ΥΠΟΑΡΔΕΥΣΗΣ

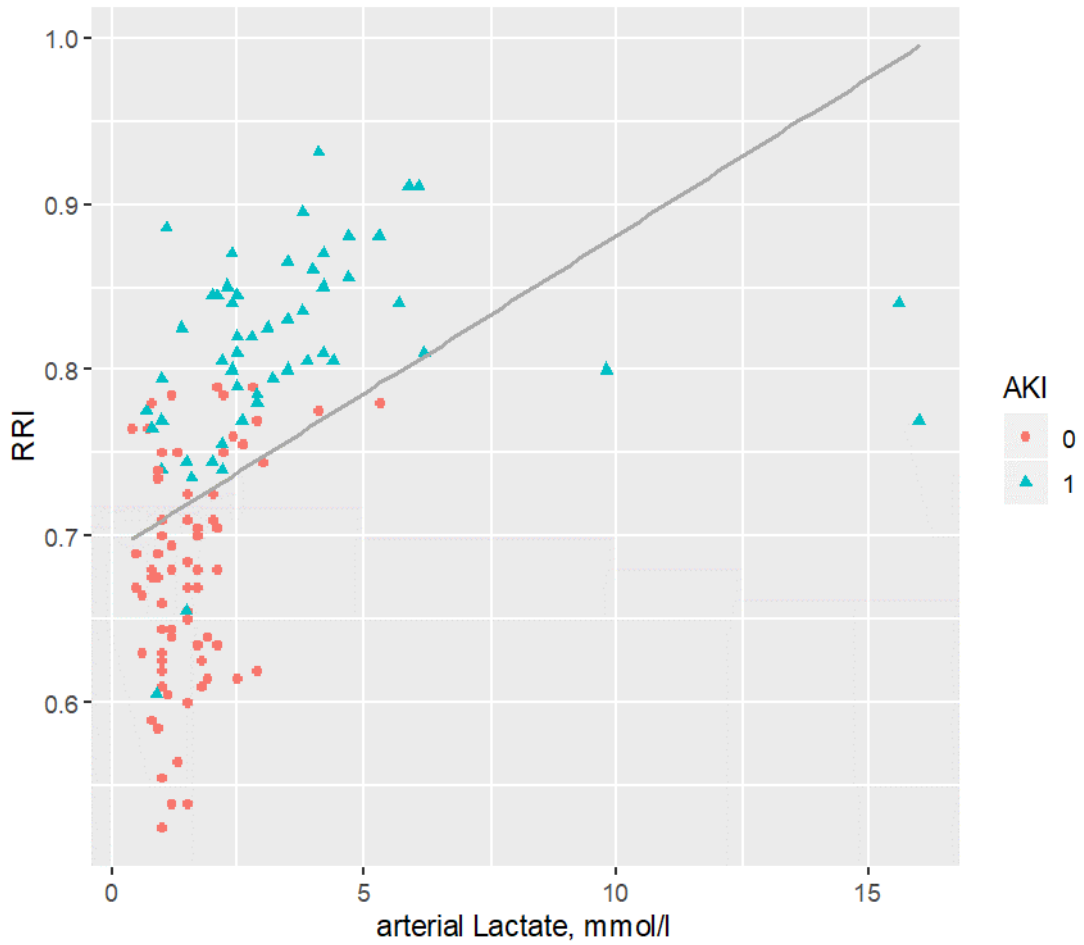
Στην ομάδα των ασθενών με ONB, οι παράμετροι ιστικής υποάρδευσης, δηλαδή το γαλακτικό αρτηριακού αίματος, οι δείκτες $P(cv-a)CO_2$ και $P(cv-a)CO_2/Ca-cvO_2$, είχαν σημαντικά υψηλότερη τιμή σε σχέση με την ομάδα των ασθενών χωρίς ONB, **πίνακας 2**. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στους ασθενείς με τιμή $RRI > 0.7$ σε σχέση με τους ασθενείς με $RRI < 0.7$, όπως φαίνεται στον **πίνακα 1**. Μελετώντας ολόκληρο το δείγμα των ασθενών διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ RRI και $P(cv-a)CO_2/C(a-cv)O_2$, καθώς και μεταξύ RRI και γαλακτικού στο αρτηριακό αίμα (Spearman's' rho= 0.64, $p < 0.0001$ και στις δύο περιπτώσεις, **εικόνες 13α και 13b, 14α και 14β**. Η ανάλυση στον υποπληθυσμό που εμφάνισε κυκλοφορική καταπληξία ($n=60$) **εικόνα 13c και 13d, 14γ και 14δ** ανέδειξε παρόμοια αποτελέσματα: ο δείκτης RRI εμφάνισε σημαντική συσχέτιση τόσο με το λόγο $P(cv-a)CO_2/C(a-cv)O_2$ (Spearman's' rho=0.47, $p=0.001$) όσο και με το γαλακτικό (Spearman's' rho=0.64, $p < 0.0001$). Σε όσους ασθενείς δεν παρουσίασαν καταπληξία ($n=66$), ο δείκτης RRI δε συσχετίστηκε με το γαλακτικό (Spearman's' rho=0.17, $p=0.16$), ενώ μία ασθενής στατιστικά συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ RRI και $P(cv-a)CO_2/C(a-cv)O_2$ (Spearman's' rho=0.27, $p=0.027$).



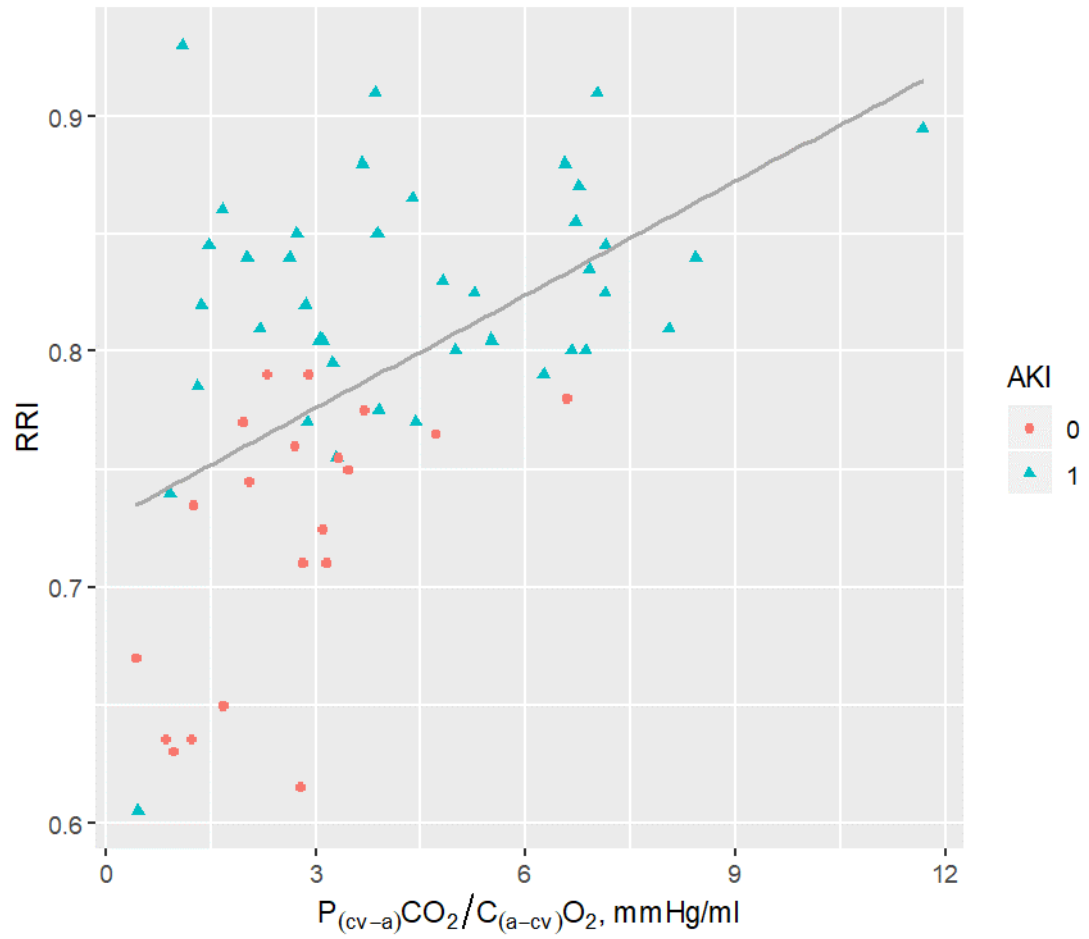
Εικόνα 13 : Correlation scatter plot για τον δείκτη RRI σε σχέση με τον λόγο $P_{(cv-a)CO_2}/C_{(a-cv)O_2}$ και το γαλακτικό του αρτηριακού αίματος σε ασθενείς με (τρίγωνα) ή χωρίς (τελείες) σήψη, σημειώνοντας και την έκβαση (ροζ=επιβίωση, μπλε=θάνατος), για ολόκληρο τον πληθυσμό ($n=126$) (a, b) και για την υποομάδα των ασθενών με κυκλοφορική καταπληξία ($n=60$) (c,d).



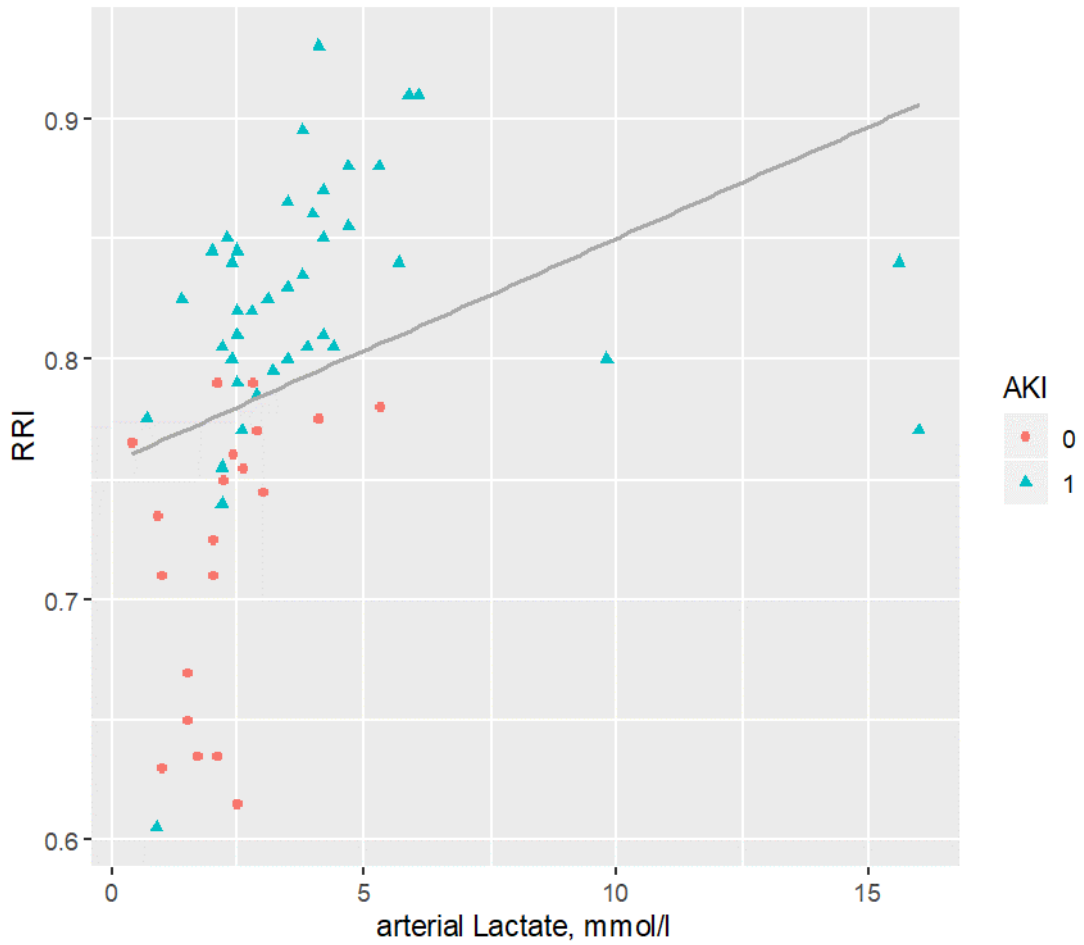
Εικόνα 14α : *Correlation scatter plot για τον δείκτη RRI σε σχέση με το λόγο $P_{(cv-a)CO_2}/C_{(a-cv)O_2}$, σε ασθενείς με ONB (τρίγωνα) ή όχι (τελείες), για ολόκληρο τον πληθυσμό που μελετήθηκε (N=126).*



Εικόνα 14β :Correlation scatter plot για τον δείκτη RRI σε σχέση με το γαλακτικό, σε ασθενείς με ONB (τρίγωνα) ή όχι (τελείες), για ολόκληρο τον πληθυσμό που μελετήθηκε (N=126).



Εικόνα 14γ: Correlation scatter plot για τον δείκτη RRI σε σχέση με το λόγο $P_{(cv-a)CO_2}/C_{(a-cv)O_2}$, σε ασθενείς με ONB (τρίγωνα) ή όχι (τελείες), στην υποομάδα των ασθενών που εμφάνισαν κυκλοφορική καταπληξία (N=60)



Εικόνα 14δ: Correlation scatter plot για τον δείκτη RRI σε σχέση με το γαλακτικό αρτηριακού αίματος, σε ασθενείς με ONB (τρίγωνα) ή όχι (τελείες), στην υποομάδα των ασθενών που εμφάνισαν κυκλοφορική καταπληξία (N=60)

4.5. ΔΕΙΚΤΗΣ RRI, ΔΕΙΚΤΕΣ ΙΣΤΙΚΗΣ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

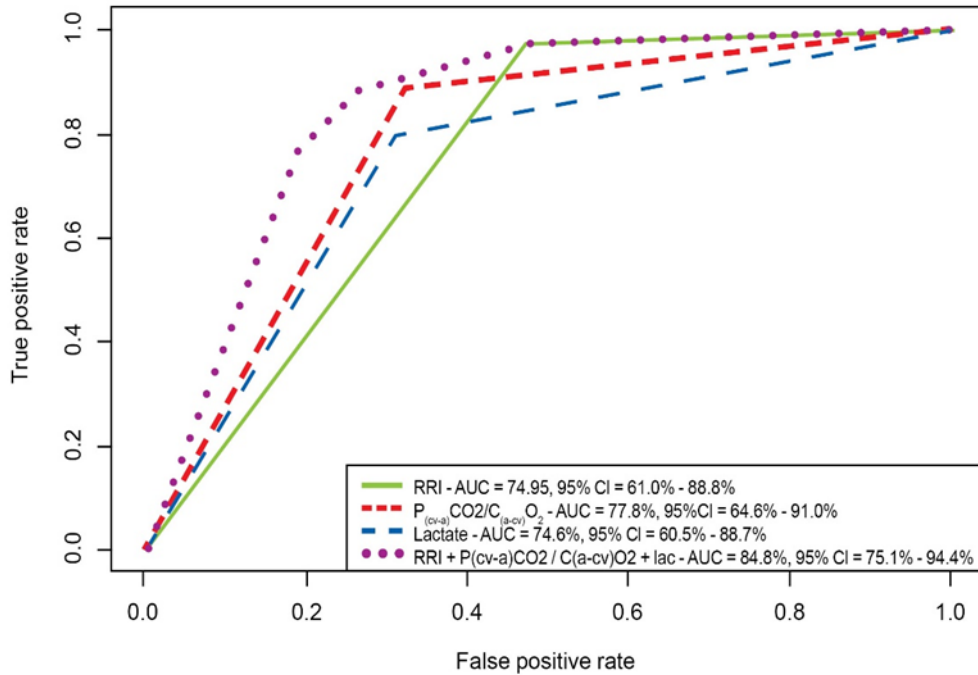
Το ποσοστό θνησιμότητας στη ΜΕΘ ανεξαρτήτως αιτιολογικού παράγοντα ήταν 27.8%, όπως παρουσιάζεται στους **πίνακες 1 και 2**. Η διάμεση τιμή του δείκτη RRI κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ ήταν 0.7 (0.1) στους επιζήσαντες και 0.8 (0.1) στους θανόντες, $p < 0.001$. Επιπρόσθετα, συγκριτικά με όσους επιβίωσαν, οι αποβιώσαντες εμφάνιζαν υψηλότερο λόγο $P(cv-a)CO_2 / C(a-cv)O_2$ [3.67 (3.8) έναντι 0.91 (1.4)] και υψηλότερα επίπεδα γαλακτικού στο αρτηριακό αίμα [2.80 (2.00) έναντι 1.50 (1.20)], αμφότερα $p < 0.001$). Μονοπαραγοντικές λογιστικές παλινδρομήσεις απέδειξαν σημαντική σχέση μεταξύ του δείκτη RRI και του λόγου $P(cv-a)CO_2 / C(a-cv)O_2$ με την κλινική έκβαση των βαρέως πασχόντων ασθενών, **πίνακας 5, μοντέλα 1 και 2**. Όταν σε πολυπαραγοντική ανάλυση προσθέσαμε όλες τις μεταβλητές, η στατιστική σημαντικότητα των ανωτέρω παρέμεινε ισχυρή, **πίνακας 5**. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μεταβλητή $P(cv-a)CO_2$ δεν εισήχθη στα μοντέλα όπου υπήρχε ο λόγος $P(cv-a)CO_2 / C(a-cv)O_2$ για να αποφευχθούν ενδεχόμενες επιπτώσεις στον προσδιορισμό της επίδρασης των ανεξάρτητων μεταβλητών στην εξαρτημένη ($\rho = 93\%$).

Η ROC ανάλυση που πραγματοποιήθηκε ώστε να καθοριστεί η προβλεπτική απόδοση των RRI, $P(cv-a)CO_2 / C(a-cv)O_2$, γαλακτικού και του συνδυασμού αυτών για την κλινική έκβαση παρουσιάζεται στην **εικόνα 15**. Η προγνωστική ικανότητα και των τριών παραμέτρων σε συνδυασμό αποδείχθηκε σαφώς καλύτερη σε σχέση με την κάθε παράμετρο ξεχωριστά: η AUC ROC για το συνδυασμένο μοντέλο ήταν 84.8% συγκριτικά με μόνο τον δείκτη RRI 74.9% ($p = 0.0001$); τον λόγο $P(cv-a)CO_2 / C(a-cv)O_2$ 77.8% ($p < 0.002$); και το γαλακτικό 74.6% ($p = 0.004$, Delong tests).

Πίνακας 5. Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της πιθανότητας θανάτου. Καταγράφονται odds ratios (OR) με 95% confidence intervals (95% CI) και p-value.

Model / Variables	OR	95% CI	p-value
Model 1			
RRI >0.7	37.9	4.9- 289.1	<0.001
Model 2			
$P_{(cv-a) CO_2}/(C(a-cv) O_2 >1.4$	15.7	5.1-48.7	<0.001
Model 3			
RRI	14.8	1.8 - 122.3	0.005
$P_{(cv-a) CO_2}/ (C(a-cv) O_2 >1.4$	6.7	2.0 - 22.3	0.001
Model 4			
Lactate >2 mmol/l	10.0	1.1– 89.0	0.038
RRI	5.0	1.4–17.8	0.013
$P_{(cv-a) CO_2}/ (C(a-cv) O_2 >1.4$	2.1	0.7-6.5	0.21
APACHE II score	1.0	1.0-1.1	0.42

RRI, renal resistive index; $P_{(cv-a)CO_2}/ C(a-cv)O_2$, ratio of central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference by arterial-to-central venous oxygen content difference



Εικόνα 15: Καμπύλες ROC όλων των παραμέτρων χωριστά και σε συνδυασμό. Η προγνωστική ικανότητα και των τριών παραμέτρων σε συνδυασμό αποδείχθηκε σαφώς καλύτερη σε σχέση με την κάθε παράμετρο ξεχωριστά: η AUC ROC για το συνδυασμένο μοντέλο ήταν 84.8% συγκριτικά με μόνο τον δείκτη RRI 74.9% ($p=0.0001$); τον λόγο $P_{(cv-a)}CO_2/C_{(a-cv)}O_2$ 77.8% ($p<0.002$); και το γαλακτικό 74.6% ($p=0.004$, Delong tests).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πραγματοποιήσαμε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης σε έναν ετερογενή πληθυσμό ενηλίκων ασθενών ΜΕΘ με στόχο να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα της μέτρησης του δείκτη RRI, κατά την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ, ως προς την πρόγνωση της εμφάνισης ONB, τη σχέση του υπερηχογραφικού αυτού δείκτη με παραμέτρους εκτίμησης άρδευσης στην μικροκυκλοφορία και επιπλέον, τον προγνωστικό ρόλο των παραπάνω στην κλινική έκβαση των βαρέως πασχόντων ασθενών. Τα κύρια ευρήματα της μελέτης μας ήταν τα παρακάτω:

Η τιμή του δείκτη RRI κατά το πρώτο 24ωρο της εισαγωγής του βαρέως πάσχοντα ασθενή στη ΜΕΘ 1) προβλέπει τόσο την εμφάνιση ONB όσο και τη βαρύτητα αυτής, 2) σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον λόγο $P(cv-a)CO_2 / C(a-cv)O_2$ και τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στο αρτηριακό αίμα, 3) συσχετίζεται θετικά, και ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, με την παρουσία κυκλοφορικής καταπληξίας και 4) ο συνδυασμός του με τον λόγο $P(cv-a)CO_2 / C(a-cv)O_2$ και το γαλακτικό έχει καλύτερη απόδοση για την πρόβλεψη της κλινικής επιβίωσης σε σύγκριση με την κάθε παράμετρο μόνη της.

Το πρώτα μας εύρημα θα μπορούσε να φανεί χρήσιμο στην αποτελεσματική πρώιμη αναγνώριση των ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ONB κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ, καθώς και στην πρόβλεψη της βαρύτητας αυτής της βλάβης. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που επίσης ανέδειξαν την προβλεπτική αξία του δείκτη όσο αφορά την έναρξη της ONB (107,176), του σταδίου της βλάβης (108,179,190) και της συνολικής επιβίωσης (114) των βαρέως πασχόντων ασθενών.

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που περιγράφει με σαφήνεια μία σημαντική συσχέτιση του νεφρικού δείκτη RRI με δείκτες ιστικής οξυγόνωσης. Τα αποτελέσματα μας υποστηρίζουν την υπόθεση ότι, υπό συνθήκες ιστικής υποάρδευσης, το νεφρικό αγγειακό δίκτυο ανταποκρίνεται πρώιμα σε διαταραχές προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου προσαρμόζοντας τον αγγειακό τόνο. Επιπλέον, συνάδει έμμεσα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης, σύμφωνα με τα οποία η τιμή του RRI στους ασθενείς που εισάγονται με κυκλοφορική καταπληξία είναι υψηλότερη σε σχέση με τους σταθερούς αιμοδυναμικά ασθενείς (189). Παρόμοια αποτελέσματα όσο αφορά τη σχέση του RRI με την καταπληξία αναδείχθηκαν και στην παρούσα μελέτη. Σύμφωνα με τα δικά μας στοιχεία, οι πιθανότητες να αποσταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά ένας ασθενής με παθολογικό δείκτη RRI ήταν 13.2 φορές περισσότερες σε σχέση με τον ασθενή με φυσιολογικό δείκτη. Κατά συνέπεια, μπορούμε με ασφάλεια να εξάγουμε το συμπέρασμα ότι η σχέση μεταξύ δείκτη RRI και παραμέτρων ιστικής οξυγόνωσης, είναι αναμενόμενη και λογική.

Η δυνατότητα του RRI να εντοπίσει, πέρα από τις τυχόν διαταραχές στη νεφρική αιματική ροή, την καθολική ιστική υποάρδευση, ενισχύει την πρόσφατα διαμορφωμένη πρόταση της υπερηχογραφικής εκτίμησης της αιμάτωσης των συμπαγών τελικών οργάνων παρά την κλίνη των βαρέως πασχόντων ασθενών ΜΕΘ (191). Με αυτό τον τρόπο επεκτείνεται το παράθυρο της κλινικής παρακολούθησης παρά την κλίνη των ασθενών σε συνθήκες καταπληξίας και υποάρδευσης και ανοίγονται νέοι ορίζοντες στη μελέτη της παθοφυσιολογίας της κυκλοφορικής καταπληξίας. Ο Corradi και συν (113), παρείχαν ανάλογες πληροφορίες σε νορμοτασικούς πολυτραυματίες ασθενείς χωρίς βιοχημικούς δείκτες ιστικής υποάρδευσης). Συγκεκριμένα, ανέφεραν ότι η τιμή του δείκτη RRI >0.7 , κατά την εισαγωγή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών μπορούσε να προβλέψει την εμφάνιση αιμορραγικής καταπληξίας, προτείνοντας κατά επέκταση ότι η ανακατανομή της νεφρικής αιμάτωσης συμβαίνει αρκετά νωρίς σε μία υποβόσκουσα αιμορραγία. Παρομοίως, πρώιμη αναγνώριση της περιφερικής υποάρδευσης μέσω της μέτρησης του δείκτη RRI, περιεγράφηκε σε ασθενή με μη εμφανή απώλεια αίματος (191), ενισχύοντας τη χρήση του RRI ως νέου δείκτη στην εντατική θεραπεία. Επιπροσθέτως, σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη, η μέτρια υποξαιμία περιορισμένης διάρκειας αναφέρεται ότι αυξάνει την τιμή RRI (119).

Είναι ενδιαφέρον ότι, σε συμφωνία με τις δικές μας παρατηρήσεις, η θετική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη RRI και του γαλακτικού έχει καταγραφεί σε πρόσφατη μελέτη με κύριο θέμα την παρουσίαση των παραγόντων που σχετίζονται με τον υπερηχογραφικό δείκτη RRI στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς (190). Παρά όλα τα παραπάνω, στην προαναφερθείσα μελέτη, η ερμηνεία των συσχετίσεων, από τους συγγραφείς, ήταν ότι οι τιμές του RRI πιθανόν να σχετίζονται με μεγαλύτερη κλινική βαρύτητα, αφού το γαλακτικό του αρτηριακού αίματος θεωρήθηκε μεμονωμένος δείκτης βαρύτητας.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα ευρήματα από την παρούσα μελέτη σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των προαναφερθέντων μελετών, υπογραμμίζουμε τη σημασία του δείκτη RRI σαν πιθανό βοηθητικό δείκτη στην προσέγγιση της συστηματικής υποάρδευσης, πέρα από τις λοιπές αιμοδυναμικές παραμέτρους που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη. Πρέπει να σημειωθεί ότι, εφόσον οι αιμοδυναμικές διαταραχές μπορούν να επηρεάσουν τον δείκτη RRI, πραγματοποιήσαμε την υπερηχογραφική μέτρηση εντός των πρώτων 24 ωρών, και αφού αποκαταστάθηκε φαινομενικά τουλάχιστον μία επαρκής συστηματική αρτηριακή πίεση. Κατά συνέπεια, παρά την παρουσία μίας ικανοποιητικής αρτηριακής πίεσης, ο αυξημένος δείκτης RRI αποκαλύπτει υποβόσκουσα ιστική υποάρδευση, προειδοποιώντας για πιο στενή παρακολούθηση και τιτλοποίηση της αιμοδυναμικής θεραπείας.

Μεταξύ όλων των εκ του O₂ και CO₂ παραγόμενων παραμέτρων, η φλεβο-αρτηριακή διαφορά συγκέντρωσης CO₂ προς την αρτηριο-φλεβική διαφορά συγκέντρωσης O₂ [$C(cv-a)CO_2 / C(a-$

cv)O₂], θεωρείται ο πλέον αξιόπιστος δείκτης αναερόβιου μεταβολισμού (173,182-185). Επειδή ο υπολογισμός του δείκτη P(cv-a)CO₂ είναι λιγότερο πολύπλοκος, έχει αντικαταστήσει τη χρήση του δείκτη C(cv-a)CO₂ στην κλινική πράξη. Αν και μπορεί να ισχυριστεί κανείς ότι μπορεί να υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο παραμέτρων, κυρίως λόγω του φαινομένου Haldane, η σχέση του είναι σχεδόν γραμμική για φυσιολογικές τιμές PCO₂ και pH, που είναι το σύνηθες στην κλινική πράξη (181). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η τιμή του λόγου P(cv-a)CO₂/C(a-cv)O₂ σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τα επίπεδα του γαλακτικού στο αρτηριακό αίμα (173,174). Στη δική μας ανάλυση χρησιμοποιήσαμε ως ανώτερο φυσιολογικό όριο του λόγου P(cv-a)CO₂/C(a-cv)O₂ την τιμή 1.4. Σύμφωνα με τη μελέτη των Mekontso-Dessap και συν, τιμές πάνω από αυτήν προβλέπουν σε αρκετά ικανό βαθμό την υπερλακτιναιμία, όταν συγκριθούν με άλλες παραμέτρους (173). Δεδομένου του γεγονότος ότι η τοποθέτηση καθετήρων πνευμονικής αρτηρίας είναι λιγότερο συχνή σε σχέση με το παρελθόν, χρησιμοποιήσαμε το δείγμα κεντρικού φλεβικού αίματος ως υποκατάστατο του μεικτού φλεβικού αίματος όπως έχει προταθεί και σε προηγούμενες μελέτες (173).

Η κλινική έκβαση των ασθενών των ΜΕΘ είναι πολυπαραγοντικά εξαρτώμενη. Στην παρούσα διατριβή, αναγνωρίσαμε συσχέτιση του δείκτη RRI εισαγωγής στη ΜΕΘ με την θνητότητα στις 28 ημέρες εντός ΜΕΘ, γεγονός που συμφωνεί με παλαιότερη μελέτη σε βαρέως πασχόντες ασθενείς (114). Είναι ενδιαφέρον ότι ο λόγος P(cv-a)CO₂/C(a-cv)O₂ και η τιμή του γαλακτικού επίσης σχετίζονται με τη θνητότητα εντός ΜΕΘ και μάλιστα ο συνδυασμός RRI, P(cv-a)CO₂/C(a-cv)O₂ και γαλακτικού αυξάνει την προγνωστική ακρίβεια. Μπορούμε να εξηγήσουμε αυτό το εύρημα λαμβάνοντας υπόψιν ότι ο λόγος P(cv-a)CO₂/C(a-cv)O₂ εκφράζει τη γενικευμένη υποάρδευση, ενώ ο δείκτης RRI την υποάρδευση ενός τελικού οργάνου-στόχου, του νεφρού, η δυσλειτουργία του οποίου είναι γνωστό ότι αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα θανάτου εντός ΜΕΘ (119,193). Η παραπάνω παρατήρηση μπορεί να είναι μία πιθανή εξήγηση για την καλύτερη προβλεπτική ικανότητα του συνδυασμού των ανωτέρω δεικτών όσο αφορά την πρόβλεψη της κλινικής έκβασης και επισημαίνει την ανάγκη εκτίμησης της αιματικής ροής στα τελικά-όργανα στόχους, επιπρόσθετα των λοιπών ενδείξεων ιστικής υποάρδευσης, για να καθοδηγηθούν οι θεραπείες που μπορούν να ελαττώσουν τη θνητότητα.

Οφείλουμε να αναγνωρίσουμε ότι υπάρχουν συγκεκριμένοι περιορισμοί όσο αφορά τη συγκεκριμένη μελέτη οι οποίοι και πρέπει να σημειωθούν. Πρώτον, είναι μονοκεντρική και τα ευρήματά της δεν είναι το ίδιο εύκολο να γενικευθούν, όπως εκείνα μιας πολυκεντρικής μελέτης. Δεύτερον το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος θα μπορούσε να ελαττώσει την ισχύ της μελέτης. Βέβαια το δείγμα μας είναι μεγαλύτερο από αυτό προγενέστερων μελετών που ασχολούνται με το δείκτη RRI και αναφέρονται στις πηγές της παρούσας διατριβής. Επιπλέον το ετερογενές δείγμα των βαρέως πασχόντων ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και

εμφάνισαν διαφορετικά είδη κυκλοφορικής καταπληξίας δεν επέτρεψε την εκπόνηση ειδικών συμπερασμάτων όσο αφορά τα διαφορετικά είδη ιστικής υποξίας. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ο ειδικός ρόλος των μεγάλων αγγείων και των δομικών αλλαγών αυτών, όπως η σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος (145) καθώς και η προσφάτως περιγεγραμμένη μέθοδος μέτρησης της ενδονεφρικής φλεβικής ροής, που μπορεί να αντανακλά νεφρική φλεβική συμφόρηση (145), δεν μελετήθηκαν στην παρούσα μελέτη, όσο αφορά την επίδρασή τους στον δείκτη RRI.

Άλλωστε, ο βαθμός της επιρροής του δείκτη από την ηλικία, όπως φαίνεται στην μονοπαραγοντική ανάλυση που παρουσιάσαμε, ενώ δεν φαίνεται να παρεμβαίνει στα στατιστικά αποτελέσματα, δεν μπορεί να εξαιρεθεί τελείως. Τέλος, η συμμετοχή μόνο 126 από ένα σύνολο 562 ασθενών που ελέγχθηκαν αρχικά για την καταλληλότητά τους να συμμετέχουν στη μελέτη, θα μπορούσε να οδηγήσει σε προδιάθεση επιλογής (selection bias). Παρά τους παραπάνω περιορισμούς, θεωρούμε ότι τα στοιχεία που παρουσιάζονται σε αυτή τη διατριβή και δείχνουν τη σημαντική σχέση του υπερηχογραφικού δείκτη RRI τόσο με την ONB όσο και με παραμέτρους ιστικής υποάρδευσης σε έναν ετερογενή πληθυσμό βαρέως πασχόντων ασθενών στη ΜΕΘ, υποδηλώνει έναν ενδιαφέρον ρόλο του δείκτη RRI σε αυτά τα πλαίσια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοπτικά, αποδείξαμε ότι ο υπερηχογραφικός δείκτης RRI είναι ένας πρώιμος δείκτης των ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ONB και μπορεί να χρησιμοποιηθεί, πέρα από τον αναγνωρισμένο ρόλο του ως δείκτη νεφρικής άρδευσης, και ως βοηθητικός δείκτης συνολικής ιστικής άρδευσης. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός του δείκτη με το λόγο $P(a-cv)CO_2 / C(a-cv)O_2$ και το γαλακτικό του αρτηριακού αίματος ήταν πιο ενδεικτικός κακής κλινικής έκβασης σε σχέση με την κάθε παράμετρο χωριστά. Άρα, ο δείκτης RRI μπορεί να αποτελέσει ένα επιπλέον σήμα κινδύνου και ανάγκης πιο εντατικής παρακολούθησης και κλινικής επαγρύπνησης με στόχο την επιβίωση των βαρέως πασχόντων ασθενών. Βέβαια περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να διερευνήσουν τον ακριβή ρόλο του δείκτη RRI στα πλαίσια της εντατικής θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. KDIGO. Acute kidney injury guideline. *Kidney Int* 2012.
2. Kellum JA, Levin N, Bouman C et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509–514.
3. 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; 34: 1913-7.
4. Hoste, EA., Kellum J.A., Selby N.M., Zarbock A., Palevsky P.M., Bagshaw SM et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology* 2018;14:607-625.
5. Bagshaw SM, George C, Bellomo R et al. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569–1574.
6. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis *Crit care* 2006;10:R73.
7. Ali T, Khan I, Simpson W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1292–1298.
8. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015; 41 :1411-23.
9. Singbartl K and Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney International* 2012; 81: 819–825.
10. Ronco C, Bellomo R, Kellum, JA. Acute Kidney Injury. *Lancet* 2019; 394: 1949
11. Papadopoulos J. Drug-induced complications in the critically ill patient: a guide for recognition and treatment. Mount Prospect (IL): Society of Critical Care Medicine. 2012; p 472.
12. Taber SS, Mueller BA. drug-associated renal dysfunction. *Crit care Clin* 2006;22:357-374.
13. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF, Kashani K. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med*. 2017; 43 :774–784.
14. Hinson JS, Al Jalbout N, Ehmann MR, Klein EY. Acute kidney injury following contrast media administration in the septic patient: a retrospective propensity-matched analysis. *J Crit Care*. 2019; 51: 111–116.
15. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, et al. Association between intravenous contrast media exposure and non-recovery from dialysis-requiring septic acute kidney injury: a nationwide observational study. *Intensive Care Med*. 2019; 45: 1570–1579.
16. Maxwell RA, Bell CM. Acute Kidney Injury in the Critically Ill. *Surg Clin North Am*. 2017; 97 :1399-1418.
17. Barasch J, Zager R, Bonventre JV. Acute kidney injury: a problem of definition. *Lancet*. 2017; 389: 779–781.

18. Xu K, Rosenstiel P, Paragas N, Hinze C, Gao X, Huai Shen T, et al. Unique transcriptional programs identify subtypes of AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 1729–1740.
19. Mar D, Gharib SA, Zager RA, Johnson A, Denisenko O, Bomsztyk K. Heterogeneity of epigenetic changes at ischemia/reperfusion- and endotoxin-induced acute kidney injury genes. *Kidney Int*. 2015; 88: 734–744.
20. Garofalo AM, Lorente-Ros M, Goncalvez G, Carriedo D, Ballén-Barragán A, Villar-Fernández A, et al. Histopathological changes of organ dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2019; 7: 45.
21. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med* 2021; 47: 835–850.
22. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention, and treatment. *Kidney Int*. 2019; 96: 1083–1099.
23. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock (Augusta, Ga)* 2014; 41: 3–11.
24. Radi ZA. Immunopathogenesis of Acute Kidney Injury. *Toxicol Pathol*. 2018; 46: 930–943.
25. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettilä V, Prowle JR, Schetz M, Joannidis M. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 855-866.
26. Lerolle N, Nochy D, Guerot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, Hill G. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocyte infiltration. *Intensive Care Med*. 2010;36:471-478.
27. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD et al. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1505–1511.
28. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7–20.
29. Bellomo R, Cass A, Cole L et al. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361:1627–1638.
30. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA: Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 1539-1549.
31. Brady HR, Singer GG: Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346: 1533-1540.
32. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, Laghi F, Goldstein SL, Prielipp R, Parikh CR, Pannu N, Lobo SM, Shah S, D'Intini V, Kellum JA: Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 962-967.
33. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417-430.
34. Schrier RW, Wang W: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-169.

35. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S: Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 2005; 9: 363-374.
36. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R: Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1614-1618.
37. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R: Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69: 1996-2002.
38. Kokkoris S, Pipili C, Grapsa E, Kyprianou T, Nanas S. Novel biomarkers of acute kidney injury in the general adult ICU: a review. *Ren Fail.* 2013;35:579-591.
39. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31:331-344.
40. de Geus HR, Woo JG, Wang Y, Devarajan P, Betjes MG, le Noble JL, Bakker J. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Admission to the Intensive Care Unit Accurately Discriminates between Sustained and Transient Acute Kidney Injury in Adult Critically Ill Patients. *Nephron Extra.* 2011 ;1:9-23.
41. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2010 ;36:1333-1340
42. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, D'amico G, Goldsmith D, Devarajan P, Bellomo R. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2010 ;36:452-461.
43. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, Piccinni P, Ronco C. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010 ;36:444-451
44. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-1024.
45. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3283-3289.
46. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V. evolution and predictive power of serum Cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;62:344-350.
47. Royakkers AA, Korevaar JC, van Suijlen JD et al. Serum and urine Cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2011;37:493-501.
48. Martensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma Cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:576-581.
49. Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001;107:1145-1152.
50. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3046-3052.
51. Nakamura T, Sugaya T, Koide H. Urinary liver-type fatty acid-binding protein in septic shock: effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion, *Shock* 2009;31:454-459.
52. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, Frampton CM, Bennett MR, Ma Q, Sabbiseti VS, Vaidya VS, Walcher AM, Shaw GM, Henderson

- SJ, Nejat M, Schollum JB, George PM. 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;79:1119-1130.
53. Doi K, Negishi K, Ishizu T, Katagiri D, Fujita T, Matsubara T, Yahagi N, Sugaya T, Noiri E. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med.* 2011;39:2464-2469.
 54. Akaishi T, Abe M, Miki T, Miki M, Funamizu Y, Ito S, Abe T, Ishii T. Ratio of diastolic to systolic blood pressure represents renal resistive index. *J Hum Hypertens.* 2020;34:512-519.
 55. Pourcelot L. Applications Clinique de l'examen Doppler transcutane. In: Peronneau P (ed) Symposium: velocimetric ultrasonore doppler. Inserm, Paris,1974; pp 213–240.
 56. Tublin M, Bude R, Platt J. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR.* 2003; 180:885-92. doi: 10.2214/ajr.180.4.180088
 57. Bude R, DePeitro M, Platt J, et al. Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology* 1992; 184: 469–473.
 58. Andriani G, Persico A, Tursini S, Ballone E, Cirotti D, Lelli Chiesa P. The renal-resistive index from the last 3 months of pregnancy to 6 months old. *BJU Int* 2001; 87: 562–564.
 59. Terry J, Rysavy J, Frick M. Intrarenal Doppler: characteristics of aging kidneys. *J Ultrasound med* 1992; 11: 647-651.
 60. Ryan P, Maher K, Murphy B, Hurley GD, Fitzpatrick JM. Experimental partial ureteric obstruction: pathophysiological changes in upper tract pressure and renal blood flow. *J Urol* 1987; 138: 674–678.
 61. Murphy G, Scott W. The renal hemodynamic response to acute and chronic ureteral obstruction. *J Urol* 1966; 95: 636–657.
 62. Moody T, Vaughan E, Gillenwater J. Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral ureteral occlusions. *Invest Urol* 1975; 13: 246–251.
 63. Badr K, Brenner B. Renal circulatory and nephron function in experimental obstruction of the urinary tract. In: Brenner BM, Lazarus J, eds. *Acute renal failure.* New York: Churchill Livingstone, 1988; p.91–118.
 64. Klahr S, Buerkert J, Morrison A. Urinary tract obstruction. In: Brenner BM, Rector F, eds. *The kidney.* Philadelphia: Saunders, 1986; p 156–168.
 65. Klahr S. Pathophysiology of obstructive nephropathy: a 1991 update. *Semin Nephrol* 1991;11: 156–168.
 66. Yarger W, Griffith L. Intrarenal hemodynamics following chronic unilateral ureteral obstruction in the dog. *Am J Physiol* 1974; 65: 816–826.
 67. Ichikawa I, Brenner B. Local intrarenal vasoconstrictor–vasodilator interactions in mild partial ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1979; 236: 131–140.
 68. Fitzgerald G, Murray R, Price P, Catella F. The molecular, biochemical, and human pharmacology of thromboxane A2 in renal disease. *Adv Exp Med Biol* 1989; 259: 325–360.
 69. Wilson D. Pathophysiology of obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1980; 18: 325–360.
 70. Albrightson C, Evers A, Griffin A, Needleman P. Effect of endogenously produced leukotrienes and thromboxane on renal vascular resistance in rabbit hydronephrosis. *Circ Res* 1987; 61: 514–522.

71. Kawasaki A, Needleman P. Contribution of thromboxane to renal resistance changes in the isolated perfused hydronephrotic rabbit kidney. *Circ Res* 1982; 50: 486–490.
72. Platt J, Rubin J, Ellis J, DiPietro MA. Duplex Doppler US of the kidney; differentiation of obstructive from nonobstructive dilatation. *Radiology* 1989; 171: 515–517.
73. Platt J, Rubin J, Ellis J. Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis duplex Doppler sonography. *AJR* 1989; 153: 997–1000.
74. Platt J, Ellis J, Rubin J. Renal transplant pyelocaliectasis: role of duplex Doppler US in evaluation. *Radiology* 1991;179: 425–428.
75. Chen J, Pu Y, Liu S, Chin TY. Renal hemodynamics in patients with obstructive uropathy evaluated by duplex Doppler sonography. *J Urol* 1993; 150: 18-21.
76. Vade A, Dudiak C, McCarthy P, Hatch DA, Subbaiah P. Resistive indices in the evaluation of infants with obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 357–361.
77. Cole T, Brock J, Pope J, et al. Evaluation of renal resistive index, maximum velocity, and mean arterial flow velocity in a hydronephrotic partially obstructed pig model. *Invest Radiol* 1997; 32: 154–160.
78. Platt J, Ellis J, Rubin J, DiPietro MA, Sedman AB. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR* 1990; 154:1223–1227.
79. Patriquin H, O'Regan S, Robitaille P, Paltiel H. Hemolytic-uremic syndrome: intrarenal arterial Doppler patterns as a useful guide to therapy. *Radiology* 1989; 172: 625–628.
80. Platt J, Marn C, Baliga P, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992; 183: 801–806.
81. Platt J, Rubin J, Ellis J. Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and biopsy parameters. *Radiology* 1997; 203: 82–86.
82. Frauchiger B, Nussbaumer P, Hugentobler M, Staub D. Duplex sonographic registration of age and diabetes-related loss of renal vasodilatory response to nitroglycerine. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 827-832.
83. Platt J, Rubin J, Ellis J. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 1991; 179: 419–423.
84. Tirtayasa PMW, Duarsa GWK, Situmorang GR, Yudiana IW, Santosa KB, Oka AAG, Rodjani A, Rasyid N. Association between Early Resistive Index Measurement and Early Graft Function and Long-Term Graft Survival after Kidney Transplantation: an Evidence-based Clinical Review . *Acta Med Indones*. 2019; 51: 77-85.
85. Gottlieb RH, Lieberman JL, Paico RC, Waldman DL. Diagnosis of renal artery stenosis in transplanted kidneys: value of Doppler waveform analysis of the intrarenal arteries. *AJR* 1995; 165: 1441–1446.
86. Dodd G, Tublin M, Shah A, Zajko AB. Imaging of vascular complications associated with renal transplants. *AJR* 1991; 157: 449–459.
87. Barba J, Rioja J, Robles JE, et al. Immediate renal Doppler ultrasonography findings (<24h) and its association with graft survival *World J Urol*. 2011; 29: 547-553.
88. Nezami N, Tarzamni MK, Argani H, et al. Doppler ultrasonographic indices after renal transplantation as renal function predictors. *Transplant Proc*. 2008; 40: 94- 99.

89. Bakirdogen S, Kurt HA, Kamyş F, Bek S, Erbayraktar A. The Association Between Delayed Graft Function and Renal Resistive Index in Kidney Transplant Recipients. *Cureus*. 2021; 13: e17315.
90. Mwiapatayi BP, Suthanathan AE, Daniel R, Rahmatzadeh M, Thomas SD, Phillips M, Vijayan V. Relationship Between 'Immediate' Resistive Index Measurement After Renal Transplantation and Renal Allograft outcomes. *Transplant Proc* 2016; 48: 3279-3284.
91. Bellos I, Perrea DN, Kontzoglou K. Renal resistive index as a predictive factor of delayed graft function: a meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2019; 33: 145–153.
92. Mocny G, Bachul P, Chang ES, Kulig P. The value of Doppler ultrasound in predicting delayed graft function occurrence after kidney transplantation. *Folia Med Cracov*. 2016; 56: 51–62.
93. Rodrigo E, López-Rasines G, Ruiz JC, et al. Determinants of resistive index shortly after transplantation: independent relationship with delayed graft function. *Nephron Clin Pract*. 2010; 114: c178-186.
94. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stucht S, Hiss M, Schwarz A, et al: The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003; 349: 115–124.
95. Naesens M, Heylen L, Lerut E, Claes K, De Wever L, Claus F, et al: Intrarenal resistive index after renal transplantation. *N Engl J Med* 2013; 369: 1797–1806.
96. Peillex M, Marchandot B, Bayer S, Prinz E, Matsushita K, Carmona A, Heger J, Trimaille A, Petit-Eisenmann H, Jesel L, Ohlmann P, Morel O. Bedside Renal Doppler Ultrasonography and Acute Kidney Injury after TAVR. *J Clin Med*. 2020; 9: 905.
97. Valeri I, Persona P, Pivetta E, De Rosa S, Cescon R, Petranzan E, Antonello M, Grego F, Navalesi P. Renal-Resistive Index and Acute Kidney Injury in Aortic Surgery: An Observational Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022; 2: S1053-0770(21)01116-2.
98. Cherry AD, Hauck JN, Andrew BY, Li YJ, Privratsky JR, Kartha LD, Nicoara A, Thompson A, Mathew JP, Stafford-Smith M. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker. *J Clin Anesth*. 2020 ; 61: 109626.
99. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2011; 107: 891–898.
100. Meco M, Giustiniano E. Renal resistivity index as a guide for treatment of severe postoperative renal failure in cardiac surgery: a case report. *J Anesth Clin Res* 2012; 3: 260.
101. Karamaz A, Arslantas MK, Aksu U, Ulugol H, Cinel I, Toraman F. Evaluation of acute kidney injury with oxidative stress biomarkers and Renal Resistive Index after cardiac surgery. *Acta Chir Belg*. 2021 ; 121: 189-197.
102. Giustiniano E, Meco M, Morengi E, et al. May renal resistive index be an early predictive tool for postoperative complications in major surgery? Preliminary results. *BioMed Research Int* 2014; 2014:917985.
103. Giustiniano E, Procopio F, Morengi E, et al. Renal resistive index as a predictor of postoperative complications in liver resection surgery. Observational study. *J Clin Monit Comput*. 2021; 35: 731-740.
104. Giustiniano E, Ruggieri N, Meco M. Renal resistive index: a tool for postoperative intensive care unit-outcome? A pilot observational study. *J Anesth Crit Care Open Access* 2015; 2: 00067

105. Bellos I, Pergialiotis V, Kontzoglou K. Renal resistive index as predictor of acute kidney injury after major surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019; 50: 36–43.
106. Renberg M, Kilhamn N, Lund K, Hertzberg D, Rimes-Stigare C, Bell M. . Feasibility of renal resistive index measurements performed by an intermediate and novice sonographer in a volunteer population. *Ultrasound J.* 2020; 12: 28.
107. Lerolle N, Guerot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY: Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* 2006, 32:1553-1559.
108. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, Brochard L: Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2011; 37: 68-76.
109. Schnell D, Deruddre S, Harrois A, Pottecher J, Cosson C, Adoui N, et al. Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C. *Shock* 2012; 38: 592–597
110. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J: Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1557-1562.
111. Haitsma Mulier JLG, Rozemeijer S, Röttgering JG, Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Tuinman PR, de Waard MC, Oudemans-van Straaten HM. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. *PLoS One* 2018; 13: e0197967
112. Moussa MD, Scolletta S, Fagnoul D, Pasquier P, Brasseur A, Taccone FS, Vincent JL, De Backer D. Effects of fluid administration on renal perfusion in critically ill patients. *Crit Care.* 2015; 19: 250.
113. Corradi F, Brusasco C, Vezzani A, Palermo S, Altomonte F, Moscatelli P, Pelosi P. Hemorrhagic shock in polytrauma patients: early detection with renal Doppler resistive index measurements. *Radiology* 2011; 260: 112-118.
114. Boddi M, Bonizzoli M, Chiostrì M, Begliomini D, Molinaro A, Tadini Buoninsegni L, Gensini GF, Peris A. Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury. *European Journal of Clinical Investigation* 2016; 46: 242-251.
115. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, Zeni F, Meziani F, Darmon M. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2015; 30: 629-635.
116. Wu H, Liu K, Darko IN, Xu X, Li L, Xing C, Mao H. . Predictive value of renal resistive index for the onset of acute kidney injury and its non-recovery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol.* 2020;93:172-186.
117. Renberg M, Jonmarker O Kilhamn N, Rimes-Stigare C, Bell M, Hertzberg D. Renal resistive index is associated with acute kidney injury in COVID-19 patients treated in the intensive care unit. *Ultrasound J.* 2021; 13: 3.

118. Cruz EG, Broca Garcia BE, Sandoval DM, Gopar-Nieto R, Gonzalez Ruiz FJ et al. Renal Resistive Index as a Predictor of Acute Kidney Injury and Mortality in COVID-19 Critically Ill Patients *Blood Purif.* 2022; 51: 309-316.
119. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, Devaquet J, Brun-Buisson C, Brochard L. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1031-1038.
120. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannès-Boyau O, Fleureau C, Roze H, Ripoche J, Janvier G, Combe C, Ouattara A. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Critical Care* 2012, 16: R165
121. Benes J, Chvojka J, Sykora R, Radej J, Krouzecky A, Novak I, Matejovic M: Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Crit Care* 2011; 15: R256.
122. Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ: Clinical utility of the resistive index in atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 2009; 49: 148–155
123. Radermacher J, Ellis S, Haller H: Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 29: 699–703.
124. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 770–777.
125. Toledo C, Thomas G, Schold JD, Arrigain S, Gornik HL, Nally J et al. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension* 2015; 66: 382.
126. Lauschke A, Teichgraber UKM, Frei U, Eckardt K-U. Low dose dopamine worsen renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kid Int* 2006; 69: 1669–1674.
127. Gosling RG, Lo PT, Taylor MG: Interpretation of pulsatility index in feeder arteries to low-impedance vascular beds. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 175–179.
128. Bude RO, Rubin JM: Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999; 211: 411–417.
129. Murphy ME, Tublin ME: Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 303–314.
130. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME: Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 1999; 213: 258–264.
131. Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. *Intern Emerg Med.* 2015 ;10: 893-905.
132. Lerolle N. Please don't call me RI anymore; I may not be the one you think I am! *Crit Care.* 2012; 16: 174.
133. Rozemeijer S, Haitsma Mulier JLG, Röttgering JG, Elbers PWG, Spoelstra-de Man AME, Tuinman PR, de Waard MC, Oudemans-van Straaten HM. Renal Resistive Index: Response to Shock and its Determinants in Critically Ill Patients. *Shock.* 2019; 52: 43-51.

134. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessous I, et al: Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension* 2014; 63: 136–142.
135. Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Liu YP, Gu YM, et al: Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index. *AmJHypertens* 2015; 28: 535–545.
136. Lin ZY, Wang LY, Yu ML, Dai CY, Chen SC, Chuang WL, et al: Influence of age on intrarenal resistive index measurement in normal subjects. *Abdom Imaging* 2003; 28: 230–232.
137. Hashimoto J, Ito S: Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 839–846.
138. Bruno S, Ferrari S, Remuzzi G, Ruggenenti P: Doppler ultrasonography in posttransplant renal artery stenosis: a reliable tool for assessing effectiveness of revascularization? *Transplantation* 2003; 76: 147–153.
139. Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Leontsinis I, Andrikou E, Sanidas E, Kallikazaros I, Tousoulis D. Renal resistive index in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20: 1739-1744.
140. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM: Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012; 82: 388–400.
141. O'Rourke MF, Safar ME: Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200–204.
142. Stea F, Sgrò M, Faita F, Bruno RM, Cartoni G, Armenia S, et al: Relationship between wave reflection and renal damage in hypertensive patients: a retrospective analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 2418–2424.
143. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R: Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 291–296.
144. Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Liu Y, Gu Y, Staessen J. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index. *Am J Hypertens* 2015; 28: 535-45.
145. Calabia J, Torguet P, Garcia I, Martin N, Mate G, Marin A, Molina C, Valles M. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014 ; 16: 186-191.
146. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse (Basel)*. 2016; 3: 172-8.
147. Darmon M, Schnell D, Zeni F: Doppler-based renal resistive index: a comprehensive review; in Vincent J-L (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Heidelberg, 2010, pp 331–338.
148. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography: Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002; 15: 167–184.

149. Mendes L, Ribeiros R, Adragão T, Lima S, Horta E, Reis C, et al: Load-independent parameters of diastolic and systolic function by speckle tracking and tissue Doppler in hemodialysis patients. *Rev Port Cardiol* 2008; 27: 1011–1025.
150. Hung KC, Huang HL, Chu CM, Yeh KH, Fang JT, Lin FC: Effects of altered volume loading on left ventricular hemodynamics and diastolic filling during hemodialysis. *Ren Fail* 2004; 26: 141–147.
151. Mostbeck GH, Gössinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D: Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology* 1990; 175: 511–513.
152. Naesens M, Heylen I, Lerut E, Claes K, De Wever I, Claus F et al. Intrarenal resistive index after renal transplantation. *N Engl J Med* 2013; 369: 1797–1806.
153. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 1795–1815.
154. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Group EG-DTC Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1368–1377.
155. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, Zanotti S, Parrillo JE. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest.* 2006; 129: 225–232.
156. Jones AE, Focht A, Horton JM, Kline JA. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest.* 2007; 132: 425–432.
157. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, Wolfe RE, Weiss JW, Lisbon A. Implementation, and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1025–1032.
158. Bellomo R, Reade MC, Warrillow SJ. The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns. *Crit Care.* 2008; 12: 130.
159. Perel A. Bench-to-bedside review: the initial hemodynamic resuscitation of the septic patient according to Surviving Sepsis Campaign guidelines—does one size fit all? *Crit Care.* 2008; 12: 223.
160. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC, Investigators P. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1683–1693..
161. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, Weiss JW. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005; 45: 524–528.
162. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Albers AB, Heffner AC, Kline JA, Jones AE. Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest.* 2013; 143: 1548–1553.
163. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J, group Ls Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 752–761.

164. Rimachi R, Bruzzi de Carvahlo F, Orellano-Jimenez C, Cotton F, Vincent JL, De Backer D. Lactate/pyruvate ratio as a marker of tissue hypoxia in circulatory and septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2012; 40: 427–432.
165. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Heffner AC, Kline JA, Jones AE, Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET) Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation*. 2011; 82: 1289–1293.
166. Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li CH, Ray S, Dengel A, Investigators AANtRSc Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit Care*. 2011; 15: R229.
167. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, Investigators EMSRNE. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010; 303: 739–746.
168. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, Persichini R, Anguel N, Richard C, Teboul JL. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*. 2013; 41: 1412–1420..
169. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, Bermúdez W, Granados M, Arango-Dávila C, Hernández G. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care*. 2013; 17: R294.
170. Jakob SM, Kosonen P, Ruokonen E, Parviainen I, Takala J. The Haldane effect—an alternative explanation for increasing gastric mucosal PCO₂ gradients? *Br J Anaesth*. 1999; 83: 740–746.
171. Groeneveld AB, Vermeij CG, Thijs LG. Arterial and mixed venous blood acid-base balance during hypoperfusion with incremental positive end-expiratory pressure in the pig. *Anesth Analg*. 1991; 73: 576–582.
172. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, Canales H, Sottile P, Badie J, Barán M, Rossi S, Laporte M, Pálicas F, Giampieri J, Mediavilla D, Vacca E, Botta D. End-tidal CO₂ pressure determinants during hemorrhagic shock. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 1619–1623.
173. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, Teboul JL. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002; 28: 272–277.
174. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisrame-Helms J, Darmon M, et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann. Intensive Care* 2017; 7: 49.
175. Ronco C, Bellomo R, Kellum AJ. Acute kidney injury. *Lancet* 2019; 394:1949–1964
176. Kellum JA, Lameire N (2013) Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013; 17: 204.
177. Corradi F, Via G, Tavazzi G. What's new in ultrasound-based assessment of organ perfusion in the critically ill: expanding the bedside clinical monitoring window for hypoperfusion in shock. *Intensive Care Med* 2020; 46: 775-779.
178. Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, Cadnapaphornchai MA. Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:382-394.
179. Di Nicolò P, Granata A. Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. *Journal of Nephrology* 2014;32: 527–538.

180. Whitehouse T, Stotz M, Taylor V, Stidwill R, Singer M. Tissue oxygen and hemodynamics in renal medulla, cortex, and corticomedullary junction during hemorrhage-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F647–F653.
181. Corradi F, Brusasco C, Paparo F, Manca T, Santori G, Benassi F, et al. Renal Doppler resistive index as a marker of oxygen supply and demand mismatch in postoperative cardiac surgery patients. *Biomed Res Int* 2015; Article ID 763940.
182. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincon DF, Hernández, G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2015; 41: 796-805.
183. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous–arterial CO₂ to arterial–venous O₂ content difference ratio. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1801–1804.
184. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, Artigas A. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation progress in early septic shock. *Crit Care* 2015;19: 126.
185. Shaban M, Salahuddin N, RaedKolko M, Sharshir M, AbuRageila M, Al Hussain A. The predictive ability of Pv-aCO₂ gap and Pv-aCO₂/Ca-vO₂ ratio in shock: a prospective, cohort study. *Shock* 2017; 47: 395-401.
186. Knaus W, Draper E, Wagner DP, Zimmerman, JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med* 1985; 13: 818–829.
187. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, Sprung C, Colardyn F, Serge B. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-800.
188. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810.
189. Rozemeijer S, HaitsmaMulier JLG, Röttgering JG, Elbers PWG, Spoelstra-de Man AME, Tuinman PR, et al. Renal Resistive Index: Response to Shock and its Determinants in Critically Ill Patients. *Shock* 52:43-51, 2019.

190. Oliveira RAG, Mendes PV, Park M, Taniguchi LU. Factors associated with renal Doppler resistive index in critically ill patients: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2019; 9:23.
191. Anile A, Ferrario S, Campanello L, Orban MA, Castiglione G. Renal resistive index: a new reversible tool for the early diagnosis and evaluation of organ perfusion in critically ill patients: a case report. *Ultrasound J* 2019; 11: 23.
192. Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, De Backer D, Hofer CK, Monnet X, et al. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1350-1359.
193. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, et al. Ratios of central venous- to- arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care* 2006; 6: 10.