

# A vénás keringés szerepe a posztoperatív heveny vesekárosodás kialakulásában

Doktori értekezés

**Dr. Kopitkó Csaba**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Gondos Tibor, CSc., főiskolai tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Molnár Zsolt, DSc., egyetemi tanár  
Dr. Iványi Zsolt, med. habil., egyetemi docens

Komplex vizsga bizottság:

Elnök: Dr. Zima Endre, PhD, egyetemi docens

Tagok: Dr. Király Edit, PhD.

Dr. Hornyák István, PhD.

Budapest  
2019

**TARTALOMJEGYZÉK**

TARTALOMJEGYZÉK .....	1
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....	3
1 BEVEZETÉS .....	4
2 IRODALMI HÁTTÉR.....	6
2.1 A HEVENY VESEKÁROSODÁS FOGALMA.....	6
2.2 HEVENY VESEKÁROSODÁS SÚLYOSSÁGI FOKOZATAI.....	9
2.3 A HEVENY VESEKÁROSODÁS EPIDEMIOLÓGIÁJA.....	11
2.4 A HEVENY VESEKÁROSODÁS KÓRÉLETTANÁNAK ÁTTEKINTÉSE .....	21
2.5 A POSZTOPERATÍV HEVENY VESEKÁROSODÁS KÓRÉLETTANA .....	25
2.5.1 A KERINGÉSI PARAMÉTEREK SZEREPE A POSZTOPERATÍV HEVENY VESEKÁROSODÁS KIALAKULÁSÁBAN.....	25
2.6 A SZEPSZISHEZ TÁRSULÓ HEVENY VESEKÁROSODÁS KÓRÉLETTANA.....	33
2.7 A HEVENY VESEKÁROSODÁS DIAGNÓZISA .....	38
2.7.1 SZÉRUM KREATININ: A GOLD STANDARD .....	38
2.7.2 BIOMARKEREK .....	40
2.7.3 KÉPALKOTÓ ÉS EGYÉB MÓDSZEREK.....	43
3 CÉLKITŰZÉSEK .....	45
3.1 A TÉMA INDOKOLÁSA.....	45
3.2 CÉLKITŰZÉS.....	47
4 MÓDSZEREK .....	48
4.1 BETEGEK ÉS ALKALMAZOTT MÓDSZEREK.....	48
4.1.1 A VIZSGÁLATBAN RÉSZTVEVŐK.....	48
4.1.2 ADATGYŰJTÉS .....	49
4.1.3 STATISZTIKAI ANALÍZIS.....	52
5 EREDMÉNYEK .....	54
5.1 DEMOGRÁFIAI ADATOK.....	54
5.2 A FELVÉTELKOR MÉRT PARAMÉTEREK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL.....	58
5.3 A FELVÉTELKOR MÉRT PARAMÉTEREKBŐL SZÁRMAZTATOTT VÁLTOZÓK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL.....	60
5.4 AZ ELSŐ 48 ÓRÁBAN MÉRT PARAMÉTEREK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL.....	68
5.5 AZ ELSŐ 48 ÓRÁBAN MÉRT PARAMÉTEREKBŐL SZÁRMAZTATOTT VÁLTOZÓK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL.....	76

5.6	AZ ELSŐ 12 ÓRÁBAN MÉRT PARAMÉTEREK VÁLTOZÁSÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL.....	83
5.7	AZ ELSŐ 12 ÓRÁBAN MÉRT PARAMÉTEREKBŐL SZÁRMAZTATOTT VÁLTOZÓK TENDENCIÁJÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL.....	84
6	MEGBESZÉLÉS .....	90
7	KÖVETKEZTETÉSEK.....	100
8	ÖSSZEFOGLALÁS.....	102
9	SUMMARY .....	104
10	IRODALOMJEGYZÉK.....	106
11	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	125
11.1	A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE.....	125
11.2	A DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE.....	126
12	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	127
	ÁBRAJEGYZÉK .....	129
	TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE.....	130

**RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**

AKI	Heveny vesekárosodás (Acute Kidney Injury)
AKIN	Acute Kidney Injury Network
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APP	Hasi perfúziós nyomás (Abdominal Perfusion Pressure)
AUC	Görbe alatti terület (Area Under the Curve)
CI	Konfidencia intervallum (Confidence Interval)
CRS	Kardiorenális szindróma (Cardiorenal syndrome)
CVP	Centrális vénás nyomás (Central Venous Pressure)
GFR	Glomeruláris filtrációs ráta
AKI	Heveny vesekárosodás
IAH	Intraabdominális hipertenzió
IAP	Intraabdominális nyomás (Intraabdominal Pressure)
IGFBP-7	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-7
IL-	Interleukin-
IQR	Interkvartilis tartomány (Interquartile Range)
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LR	Valószínűségi hányados (Likelihood Ratio)
MAP	Artériás középnyomás (Mean Arterial Pressure)
NGAL	Neutrofil gelatináz-asszociált lipokalin
NSAIDs	Nemszteroid gyulladáscsökkentők (Non-steroid Antiinflammatory Drugs)
OR	Esélyhányados (Odds Ratio)
PEEP	Pozitív kilégzésvégi nyomás (Positive End-Expiratory Pressure)
Pmean	Légúti középnyomás
RMSE	Az átlagos négyzetes hiba gyöke (Root Mean Square Error)
ROC	(Radar)Vevő működési karakterisztikája (Receiver Operating Characteristic)
RPP	Renális perfúziós nyomás (Renal Perfusion Pressure)
SAP	Szisztolés artériás nyomás (Systolic Arterial Pressure)
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment Score
WSACS	WSACS – the Abdominal Compartment Society

## 1 BEVEZETÉS

A heveny vesekárosodás (Acute Kidney Injury – AKI) tanulmányozása a II. világháborút követően került előtérbe. Az intenzív osztályos mortalitás/morbiditás okai között mindmáig vezető szerepet játszó kórkép gyakran alakul ki nagy hasi műtéteket követően részint szepszis, részint a glomeruláris perfúziót biztosító nyomásviszonyok megváltozása miatt.

A patofiziológia érdemi feltárását sokáig nehezítette az egységes nevezéktan hiánya. Több mint fél évszázadnak kellett elteltie, hogy a 35 féle definícióból megszülessen a heveny veseelégtelenség első általánosan elfogadott meghatározása, melyet a következő évtizedben két újabb követett. Ez tette lehetővé a közös tudományos gondolkodást, a különböző tanulmányok eredményeinek összehasonlíthatóságát és gyorsította fel a kórképről alkotott elképzeléseink fejlődését.

Az AKI korai felismerése kiemelten fontos (lenne), hiszen a kezdeti szakaszban jelen tudásunk szerint a folyamat legalább részben visszafordítható (Lopes és mtsai 2008). Ha pedig erőfeszítéseink ellenére kifejlődik a vesekárosodás, annak súlyossága és időtartama jelentősen befolyásolja a halálozást, valamint a költségeket.

Az AKI diagnózisának bázisa – az azóta felfedezett számos újabb biomarker ellenére – a szérum kreatininszint és a vizeletkiválasztás ütemének meghatározása, valamint ezek időbeli változása. A kreatinin viszonylag lassan változó paraméter, ezért az ezen alapuló diagnosztika nem nyújt esélyt az adekvát korai cselekvésre és a vesekárosodás elkerülésére vagy mértékének csökkentésére.

Az idők során nyilvánvalóvá vált, hogy az AKI sem egységes kórkép, az etiológiai tényezőktől függően részben vagy teljesen különböző patomechanizmusok lépnek működésbe. A posztoperatív szakban fellépő AKI hátterében nagymértékben keringési okok állnak. A makrohemodinamika artériás oldalának monitorozása legáltalánosabban az artériás vérnyomás (optimálisan az artériás középnyomás) mérésével valósítható meg. Az AKI patofiziológiájának tisztázása is az artériás középnyomás (MAP) vizsgálatával kezdődött. Így derült fény a vese autoregulációs mechanizmusaira, mely a MAP széles tartományában biztosítja az állandó perfúziós nyomást. Amennyiben az autoreguláció

bármilyen okból sérül vagy nem működik, a glomeruláris filtráció közvetlenül a szisztémás vérnyomásingadozás függvényévé válik. Tovább csökkentheti a renális rezervkapacitást bármilyen társbetegség (hipertónia, diabetes mellitus, a. renalis szűkület stb.), mely a vese érrendszerét károsítja.

A vérellátási zavarok tanulmányozása során háttérbe szorult a vénás oldal vizsgálata, habár az első adatok már a XX. század első felében napvilágot láttak. Zömmel kardiológiai betegekben folytatott vizsgálatok irányították a figyelmet a vénás pangás szerepére a XXI. század első évtizedében. Posztoperatív betegekben a generalizált pangásra rátevődő vagy attól független tényező lehet az intraabdominális nyomásfokozódás, mely szintén ronthatja a vese vénás keringését. A transzrenális nyomást az artériás középnyomás (mean arterial pressure; MAP) és a centrális vénás nyomás (central venous pressure; CVP) különbségeként, míg a renális perfúziós nyomást a MAP és az intraabdominális nyomás (intraabdominal pressure; IAP) különbségeként definiálhatjuk (Mårtensson és Bellomo 2015, Kirkpatrick és mtsai 2013). Az előbbi többnyire a kardiológiai irodalom használja, az utóbbi szerepel a WSACS – the Abdominal Compartment Society ajánlásaiban és az azt figyelembe vevő tanulmányokban.

Külön figyelmet érdemelnek azok a betegek, akik hasi eredetű szepszis miatt kerültek akután műtétre. A makrohemodinamika és a mikrocirculáció megfelelő időben történő helyreállítása esetükben különösen nagy kihívást jelenthet. Ennek oka, hogy az általános szeptikus hemodinamikai eltéréseken túl hamar jelentkezik a szeptikus vesekárosodás, amit befolyásolhat a gyakran fellépő gépi légzéstámogatási igény.

A veseprotectív monitorozás mibenléte a szakma egyik forrongó kérdése csakúgy, mint az AKI korai diagnosztikája. Ez indított bennünket arra, hogy intenzív osztályon általánosan elérhető paraméterek segítségével megpróbáljunk olyan összefüggéshez jutni, mellyel a betegek optimális kezelése megvalósítható.

## 2 IRODALMI HÁTTÉR

### 2.1 A HEVENY VESEKÁROSODÁS FOGALMA

Heveny vesekárosodásnak nevezzük a veseműködés órák vagy esetleg egy-két nap alatt kialakult romlását, melynek számos káros következménye ismert (a retenciós értékek emelkedése, elektrolitzavarok, a folyadékháztartás zavarai, immunrendszeri eltérések, egyéb szervműködési zavarok) (Ostermann és Joannidis 2016). Első leírása 1802-ből ismeretes, William Heberden ekkor ischuria renalisként említi. Az 1909-ben megjelent William Osler's Textbook for Medicine toxikus ágensek, várandósság, égés, trauma vagy veseműtét következtében kialakult heveny Bright-betegségként írta le. Az első világháborúban „háborús nephritis” -nek nevezték, mely a sokk, rhabdomyolízis és szepszis következtében fejlődött ki. A II. világháborúban ismét előtérbe került, ekkor crush-szindrómának hívták (Bywaters és Beall 1941). A kórképet először 1951-ben Homer W. Smith nevezte heveny veseelégtelenségnek (acute renal failure) a „The Kidney-Structure and Function in Health and Disease” című művében (idézi Makris és Spanou 2016). A kórkép definíciója ugyanakkor hosszú ideig nem volt egységes, ezért a megjelent korai tanulmányok egybevetése komoly nehézségekbe ütközik.

Az első egységes meghatározást 2002-ben, az „Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Vicenzában tartott második konferenciáján alkották meg. Három nemzetközi és két nemzeti társaság (Society of Critical Care Medicine, European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association, American Society of Nephrology, Società Italiana di Nefrologia) megalkotta a RIFLE-kritériumokat (részleteiben lásd később), mely felölelte a vesekárosodás teljes spektrumát az enyhe kreatinin emelkedéssel járó veseelégtelenségtől a vesepótló kezelést igénylő súlyos kórképekig.

Előremutató volta ellenére a RIFLE-beosztás sem a klinikum, sem a tudományos kutatás igényeit nem elégítette ki maradéktalanul, a szenzitivitás javítása céljából az ADQI és az Acute Kidney Injury Network munkacsoportjai 2007-ben közösen megalkották az AKIN kritériumrendszert. Ettől fogva nem heveny veseelégtelenségről, hanem heveny vesekárosodásról (AKI) beszélünk (Mehta és mtsai 2007). A meghatározás figyelembe veszi a szérum kreatinin koncentráció abszolút és százalékos formában kifejezett

emelkedését is, ezáltal kiküszöböli a nem, a tápláltság, az izomtömeg, és a testtömeg-index okozta egyéni eltéréseket. Feltételezi, hogy 48 órán belül legalább kettő kreatininszint mérés történik, nem szükséges hozzá viszont a bazális kreatinin érték ismerete.

Mindkét definícióban megjelenik az időegység alatti vizeletválasztás csökkenése, mint diagnosztikus kritérium. A ténylegesen renális okok akkor tárulnak fel, ha a vesékből a vizeletfolyás akadálytalan, valamint a szervezet folyadéktöltöttsége optimális. Más módon kifejezve: a definíciók ezen komponense a prerenális és a posztrenális okok megoldását követően alkalmazható. Az adekvát folyadéktöltöttség meghatározása nem egyszerű feladat, a klinikumban számos keringési paraméter (globális diasztolé-végi volumen index, intratorakális térfogat index, bal és jobb kamrai diasztolé végi area, szisztolés nyomás variáció, pulzusnyomás variáció, stroke volumen variáció, kevert vénás oxigénszaturáció, CO<sub>2</sub>-gap, szérumszén-dioxid laktát stb.) hivatott ezt jellemezni. Ezek részint eszközigényesek, részint tapasztalt vizsgáló/értékelő személyt kívánnak. Sokszor nem egy-egy érték, hanem több, egyidőben mért változó által együttesen kialakított kép segít a helyzet megítélésében („hemodinamikai puzzle”). Posztoperatív betegekben a hipovolémia rendezése céljából adott, azonos mennyiségű Ringer-laktát, zselatin, harmadik generációs hidroxietil-keményítő és 5% humán albumin mindegyike statisztikailag szignifikáns és klinikailag releváns mértékben emelte a CVP-t, a globális diasztolé-végi volumen indexet, a szívindexet és csökkentette a stroke volumen variációt, de 120 perc elteltével csupán a hidroxietil-keményítő és a humán albumin hatása volt – a csúcshatás 5-25%-ának megfelelően – kimutatható (Gondos és mtsai 2010). Hat hemodinamikai paraméter (MAP, CVP, szívindex, globális diasztolé-végi volumen index, stroke volumen variáció és centrális vénás oxigénszaturáció) figyelembevételével fejlett statisztikai módszerekkel képzett hipovolémiás index segíthet a hipovolémiás és normovolémiás betegek egyértelmű elkülönítésében (Bárdossy és mtsai 2010).

A Pittsburgi Egyetem 20 000-fős adatbázisának elemzése azt mutatta, hogy az AKI az esetek egyharmadában nem kórházban alakul ki és számos alkalommal felderítetlen marad, ezért a RIFLE és az AKIN kritériumrendszer összevonásából 2012-ben megszületett a KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) klasszifikáció (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012). Az AKI gyakorisága tehát eltér a különböző osztályozások és kórképek tükrében (1. táblázat).

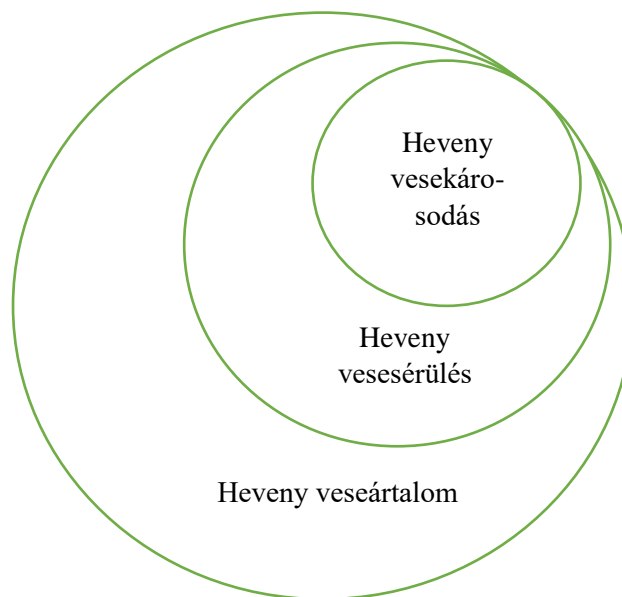


**1. táblázat.** A heveny vesekárosodás gyakorisága a különböző kritériumrendszerek alapján

Betegpopuláció	RIFLE	AKIN	KDIGO	
Heveny dekompenzált szívelégtelen betegek	25,6%	27,9%	36,7%	Roy és mtsai 2013
Általános intenzív osztályos betegek	46,9%	38,4%	51%	Luo és mtsai 2014
Intenzív osztályos kezelést igénylő szeptikus betegek	74,3%	81,7%	81,7%	Rodrigo és mtsai 2016
Intenzív osztályos kezelést igénylő szeptikus betegek	84,2%	72,8%	87,5%	Pereira és mtsai 2017

Mind a diagnózishoz használt laboratóriumi paraméter (szérum kreatinin koncentráció), mind pedig a klinikai jel (vizeletválasztás csökkenése) kontinuos változó, ami jól tükrözi azt a tényt, hogy a veseműködés romlása egy folyamat. Ennek a folyamatnak lehetséges állomásait mutatja be a következő felosztás (1. ábra) (Ichai és mtsai 2016):

- Heveny veseártalom (acute kidney attack): a vese sérülésével fenyegető kóralapot (szepszis, nagy sebészeti beavatkozás, nefrotoxikus anyagok beadása stb.)
- Heveny vesesérülés (acute kidney damage): szövettanilag, vagy érzékeny biomarkerekkel kimutatható ugyan a vese sérülése, de nem okoz változást a vesefunkciós paraméterekben.
- Heveny vesekárosodás (acute kidney injury): a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) csökkenése miatt a vese képtelen a szervezet homeosztázisának fenntartására. Legsúlyosabb klinikai megjelenése a heveny veseelégtelenség (acute renal failure).



**1. ábra.** A veseműködés heveny romlásának stádiumai (Ichai nyomán)

## 2.2 HEVENY VESEKÁROSODÁS SÚLYOSSÁGI FOKOZATAI

A három, multicentrikus vizsgálatokon alapuló és konszenzuskonferenciákon egységesített kritériumrendszer összehasonlítását a 2. táblázat tartalmazza.

**2. táblázat.** A heveny vesekárosodás diagnózisát szolgáló kritériumrendszerek összehasonlítása.

Kritériumrendszer	Súlyossági fokozat	Szérum kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	Óradiurézis
<b>RIFLE</b> (Bellomo és mtsai 2004)	<b>Risk</b>	szérum kreatinin emelkedése >150%, vagy a GFR csökkenése <25%	<0,5 ml $\times$ tskg <sup>-1</sup> $\times$ óra <sup>-1</sup> 6 órán át
	<b>Injury</b>	szérum kreatinin emelkedése >200%, vagy a GFR csökkenése <50%	<0,5 ml $\times$ tskg <sup>-1</sup> $\times$ óra <sup>-1</sup> 12 órán át
	<b>Failure</b>	szérum kreatinin emelkedése >300%; vagy a GFR csökkenése <75%; vagy szérum kreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (ebből >44 $\mu\text{mol/l}$ az akut emelkedés)	<0,3 ml $\times$ tskg <sup>-1</sup> $\times$ óra <sup>-1</sup> 24 órán át vagy anuria 12 órán át
	<b>Loss</b>	a vesefunkció heveny teljes elvesztése >4 hét	
	<b>End stage</b>	végstádiumú veseelégtelenség (>3 hónap)	
<b>AKIN</b> (Acute Kidney Injury Network) (Mehta és mtsai 2007)	<b>AKI I.</b>	szérum kreatinin emelkedése >26,4 $\mu\text{mol/l}$ vagy a bazális érték emelkedése >150-200 % (<48 órán belül)	<0,5 ml $\times$ tskg <sup>-1</sup> $\times$ óra <sup>-1</sup> 6 órán át
	<b>AKI II.</b>	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről >200-300 %	<0,5 ml $\times$ tskg <sup>-1</sup> $\times$ óra <sup>-1</sup> 12 órán át
	<b>AKI III.</b>	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről >300 %; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ ; vagy vesepótló kezelés szükségessége	<0,3 ml $\times$ tskg <sup>-1</sup> $\times$ óra <sup>-1</sup> 24 órán át vagy anuria 12 órán át
<b>KDIGO</b> (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012)	<b>AKI 1.</b>	szérum kreatinin emelkedése >26,4 $\mu\text{mol/l}$ (<48 órán belül) vagy a bazális érték emelkedése >150-190 % (7 napon belül)	<0,5 ml $\times$ tskg <sup>-1</sup> $\times$ óra <sup>-1</sup> 6-12 órán át
	<b>AKI 2.</b>	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről >200-290 %	<0,5 ml $\times$ tskg <sup>-1</sup> $\times$ óra <sup>-1</sup> $\geq 12$ órán át
	<b>AKI 3.</b>	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről >300 %; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ ; vagy vesepótló kezelés; vagy 18 éves kor alatt a becsült GFR csökkenése <35 ml $\times$ min <sup>-1</sup> $\times$ 1,73 m <sup>2</sup>	<0,3 ml $\times$ tskg <sup>-1</sup> $\times$ óra <sup>-1</sup> $\geq 24$ órán át vagy anuria $\geq 12$ órán át

A RIFLE és az AKIN kritériumrendszer között csupán három finom eltérés van. Az egyik, hogy az AKI kimondásához az AKIN meghatározás szerint már kisebb mértékű szérumszűrés kreatinin emelkedés is elegendő. A második különbség, hogy az AKIN rendszer bevezette az időtényezőt – azaz a kritériumoknak 48 órán belül kell teljesülniük. Harmadik változtatásként az AKIN beosztás megszüntette a két legsúlyosabb kategóriát, mivel ezek véleményük szerint a vesebetegség kimenetelét mutatja, nem pedig a diagnózist szolgálja. Bármilyen vesepótló kezelésben részesülő beteg, a szérumszűrés kreatininszinttől illetve a vizeletelválasztás mértékétől függetlenül, AKI III. stádiumúnak tekintendő.

A KDIGO beosztás négy változtatást tartalmaz az AKIN osztályozáshoz képest. Az egyik, hogy a legenyhébb csoportban a relatív kreatininszint emelkedés időkorlátját 7 napra kitolta, míg az abszolút szérumszűrés kreatininérték növekedésénél meghagyta a 48 órás időtartamot. A másik eltérés, hogy a kreatinin koncentráció százalékos emelkedésénél a határok megváltoztatásával csökkentette a súlyossági besorolás körüli esetleges bizonytalanságokat. A harmadik változtatás az, hogy a legsúlyosabb besorolási kategóriába tartoznak a vesepótló kezelésre szoruló betegek és a  $35 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$ -nál rosszabb GFR-val rendelkező gyermekek. Negyedik módosításként pedig a vizeletelválasztási kritériumok időintervallumainak kitolását kell megemlítenünk.

A bazális kreatininszintnek legalább 30-féle definíciója ismert. A használt definíciótól függően jelentős eltérések mutatkoznak a vesekárosodás diagnózisában (AKI: 12-88%, Risk: 7-15%, Injury: 2-39%, Failure: 2-37%) (Zappitelli és mtsai, 2007). A legszélesebb körben a kórházi felvételt 7-365 nappal megelőzően mért átlagos (és nem a legalacsonyabb) szérumszűrés kreatininszintet fogadják el (Siew és mtsai 2010; Gaião és Cruz 2010; Siew és mtsai 2012).

### 2.3 A HEVENY VESEKÁROSODÁS EPIDEMIOLÓGIÁJA

Megbízható epidemiológiai adatokkal az egységes definíciók megjelenését követően rendelkezünk. Ennek megvilágítására elég idézni az a tanulmányt, amely az AKI 9 általánosan elfogadott definíciójának függvényében mutatja be az epidemiológiai adatok változását (Chertow és mtsai 2005). A közlemény szerint az életkor és nem szerint illesztett mortalitás kockázatában csaknem tízszeres, a költségek tekintetében csaknem nyolcszoros különbséget lehetett tapasztalni az alkalmazott meghatározástól függően. A tanulmány szerint a legszenzitívebbnek a 0,3 mg/dl (26,5  $\mu$ mol/l) szérumszint emelkedésén, a legspecifikusabbnak a 2,0 mg/dl (176,8  $\mu$ mol/l) szérumszint emelkedésén alapuló definíció bizonyult.

A RIFLE kritériumrendszer alapján folytatott nagy, prospektív epidemiológiai vizsgálat (Australian and New Zealand Intensive Care Society által szervezett ANZICS) az AKI gyakoriságát 36,1%-nak találta (Risk: 16,2%, Injury: 13,6%, Failure: 6,3%) (Bagshaw és mtsai 2008b). Ez a vizsgálat 57 intenzív osztály 5 év alatt felvett több mint 120 000 betegnek adatait dolgozta fel. A veseelégtelen csoport betegeinél magasabb kórházi mortalitást tapasztaltak (Risk: 17,9%, Injury: 27,7%, Failure: 33,2% szemben a normál vesefunkciójú betegeknél észlelt 8,9%-kal), ugyanakkor ezen betegek magasabb pontszámot is értek el a súlyossági pontrendszerek (APACHE II, APACHE III, SAPS II) tekintetében.

Az AKIN kritériumrendszer alapján egy európai, egy tengerentúli és egy hazai tanulmányt folytattak. Az európai tanulmányban a „Riyadh Intensive Care Program” adatbázisában 19 egyesült királysági és 3 németországi intenzív osztály tíz év alatt összegyűlt mintegy 42 000 betegnek adatait elemezték retrospektív módon (Ostermann és Chang 2008). A veseelégtelenség előfordulását hasonlóan találták, mint az előző vizsgálatban (35,4%), ugyanakkor jelentős arányeltolódások mutatkoztak a különböző súlyossági fokozatok tekintetében (AKI I. stádium: 19,1%, AKI II. stádium: 3,8%, AKI III. stádium: 12,5%). A veseelégtelenség súlyosságának fokozódásával egyre magasabb APACHE II pontszám járt együtt, míg a SOFA pontszám csupán az AKI III. csoportban volt magasabb. A mortalitási adatok a RIFLE kritériumrendszer szerint végzett vizsgálatnál magasabbnak bizonyultak (intenzív osztályos/kórházi halálozás: AKI I.

stádium: 20,1/29,9%, AKI II. stádium: 25,9/35,8%, AKI III. stádium: 49,6/57,9%, normál vesefunkció: 10,7/16,9%).

A tengerentúli tanulmányban 325 395 beteg adatait elemezték (Thakar és mtsai 2009). A betegek 22%-nál (16,3%-uknál az intenzív osztályos felvételt követő 48 órán belül) lépett fel AKI (AKI I. stádium: 17,5%, AKI II. stádium: 2,4%, AKI III. stádium: 2%). A rizikóhoz illesztett mortalitás kockázatát minden csoportban emelkedettnek találták: AKI I. stádium odds ratio (OR): 2,90 (95% fiducia intervallum (CI): 2,67-3,14), AKI II. stádium OR: 6,93 (95% CI: 6,08-7,90), AKI III. stádium OR: 8,93 (95% CI: 8,26-9,66).

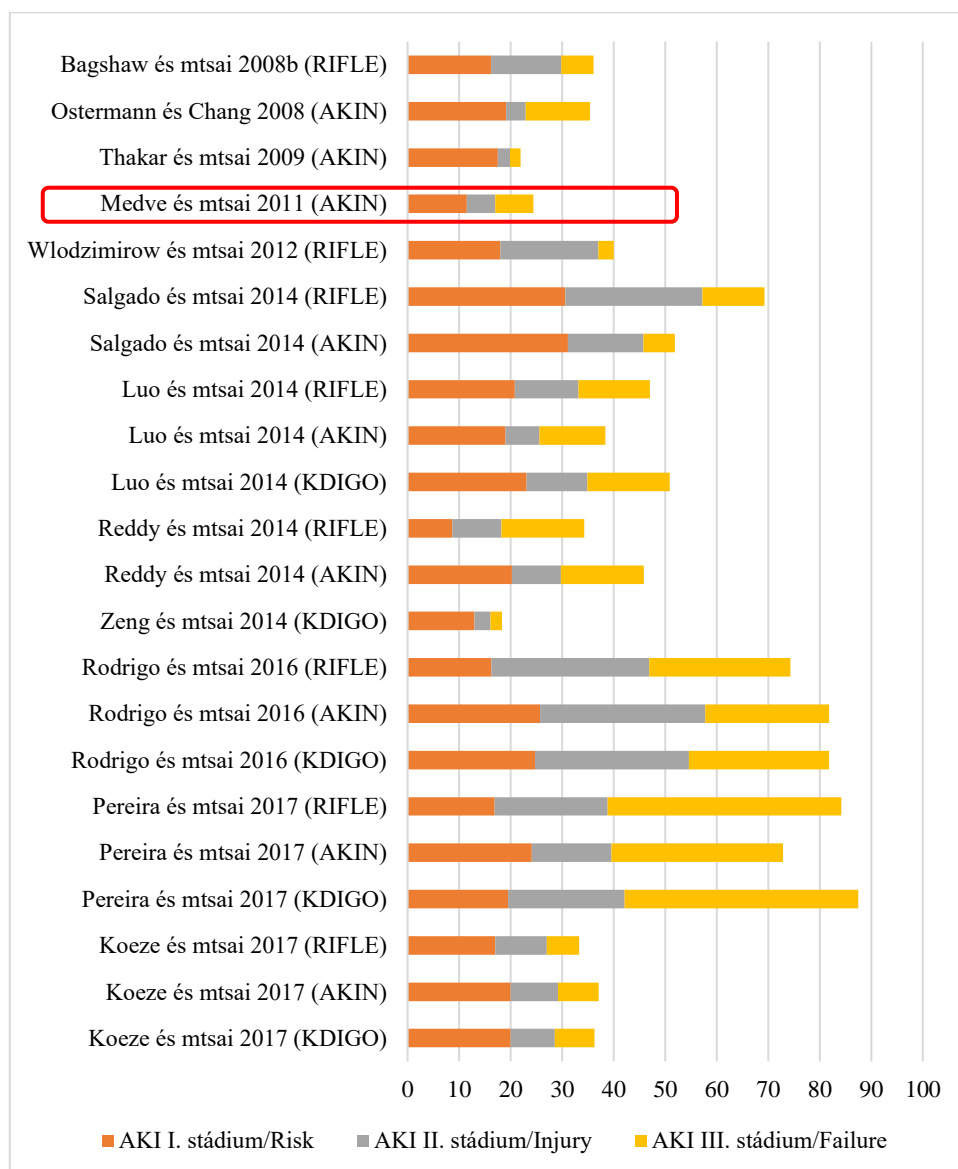
A hazai tanulmányban 9 intenzív osztály 459 betegének adatait dolgozták fel prospektív módon (Medve és mtsai 2011). A betegek 11,5%-a bizonyult AKI I., 5,5%-az AKI II. és 7,4%-az AKI III. stádiumúnak. A halálzási mutatók a nemzetközi vizsgálatoknál rosszabbnak adódtak (intenzív osztályos/kórházi halálzási: AKI I. stádium: 26,4/35,8%, AKI II. stádium: 40,0/44,0%, AKI III. stádium: 58,8/73,5%, normál vesefunkció: 9,5/16,1%).

A KDIGO-kritériumrendszer alapján végzett besorolás szerint kínai szerzők vizsgálatában (31 970 beteg) az AKI incidenciája 18,3% volt (AKI I. stádium: 13,0%, AKI II. stádium: 3,1%, AKI III. stádium: 2,2%) (Zeng és mtsai 2014). Némiképp befolyásolta az incidenciát, ha csak azokat a betegeket vették figyelembe, akiknél legalább két szérum kreatininszint mérés történt (AKI 28,8%) illetve, ha elérhető volt a korábbi bazális kreatinin érték (AKI 24,6%). Megemelte az előfordulási gyakoriságot, ha a kórházi tartózkodás alatti legalacsonyabb szérum kreatinin értéket tekintették bazális kreatininnek (AKI: 33,4%), ugyanakkor alacsonyabbnak adódott az incidencia, ha képlet által próbálták a bazális kreatinint meghatározni (a becsült GFR-t  $75 \frac{\text{ml}}{\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2}$ -nek tekintve AKI: 16,7%, a multiple imputation módszer szerint 17,0%).

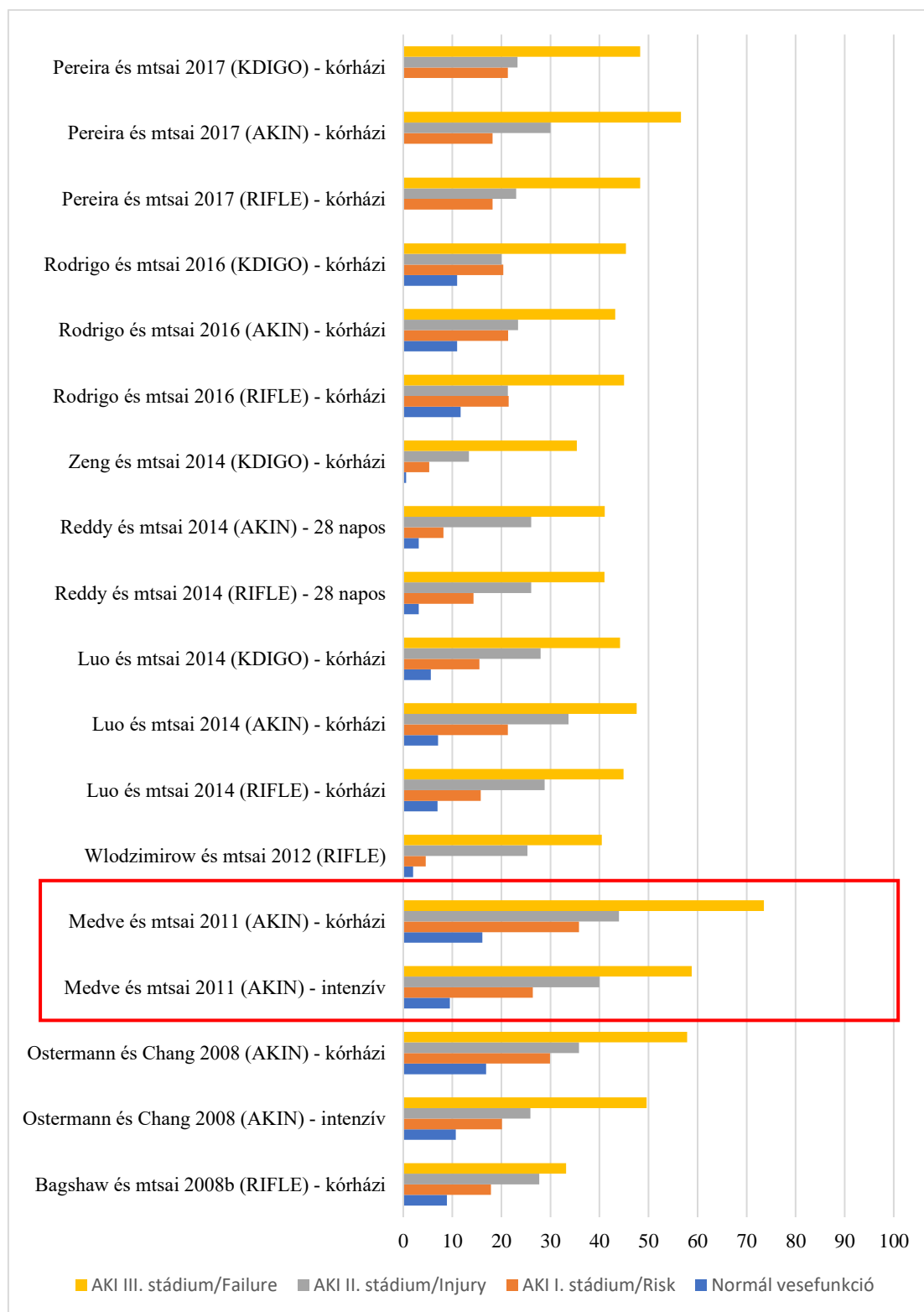
Holland szerzők felmérése szerint (1376 beteg) az AKI incidenciája a KDIGO kritériumok alapján 38%-nak bizonyult (AKI I. stádium: 20%, AKI II. stádium: 8,6%, AKI III. stádium: 7,7%) (Koeze és mtsai 2017). A szerzők ugyanazon betegcsoporton összehasonlították a különböző kritériumrendszerek szerinti, valamint a szérum kreatinin és a vizeletelválasztás alapján történő besorolást. Az AKI enyhébb stádiumait - a betegek kb. felét - a szérum kreatinin növekedése nyomán nem, csupán a vizeletelválasztás

csökkenése alapján lehetett felismerni (Risk: 4,9 vs 17%, Injury: 4,5 vs 10%, Failure: 5,9 vs 6,3%; AKIN: AKI I. stádium: 10 vs 20%, AKI II. stádium: 4,4 vs 9,2%, AKI III. stádium: 7,0 vs 7,9%; KDIGO: AKI I. stádium: 9,2 vs 20%, AKI II. stádium: 3,6 vs 8,6%, AKI III. stádium: 7,6 vs 7,7%).

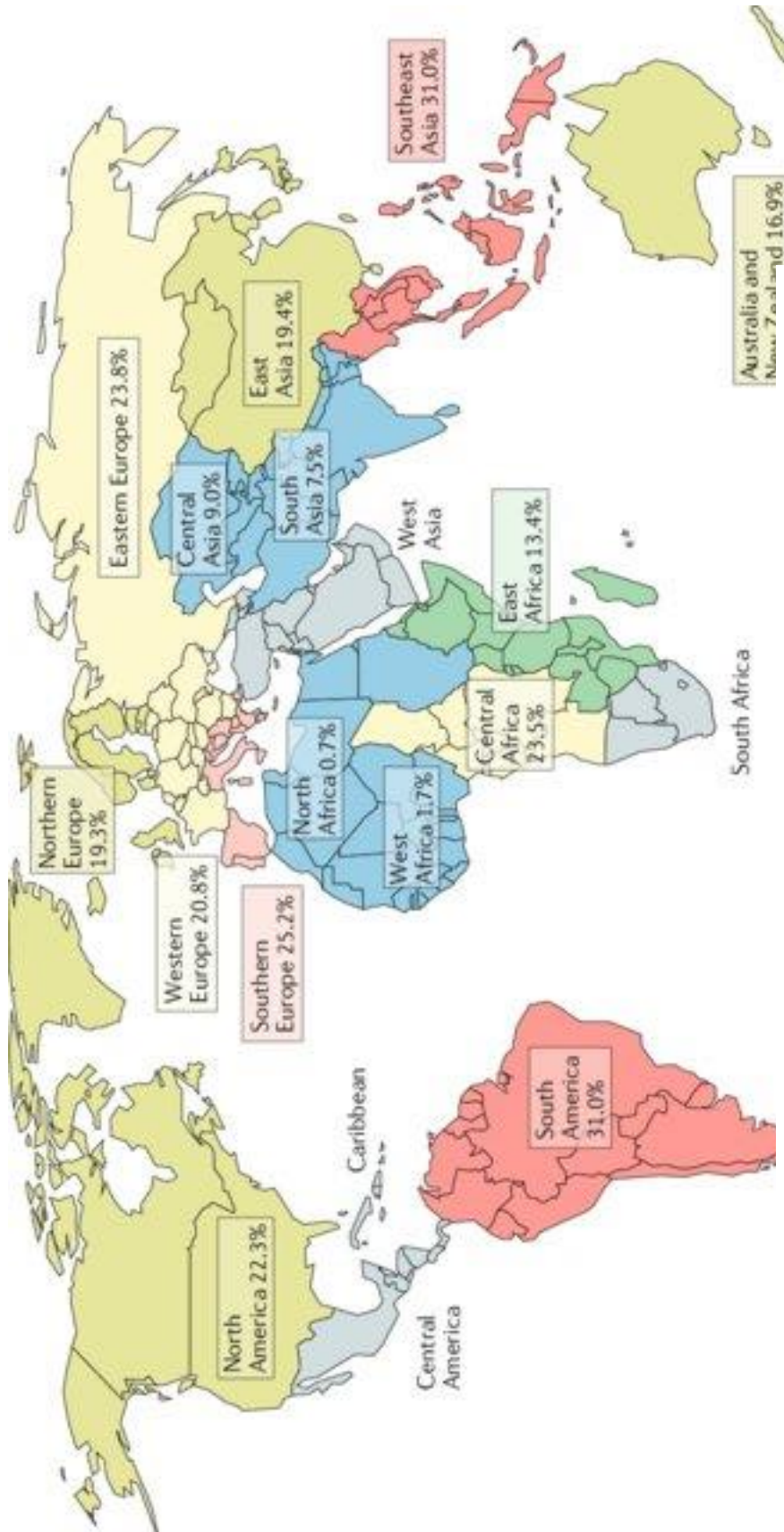
Összegezve azt mondhatjuk, hogy az AKI mortalitása 20-50% közé esik, de a hazai adatok szerint AKI III. stádiumban meghaladhatja a 70%-t is. Az incidenciára vonatkozó vizsgálatokat a 2. ábra, a mortalitási adatokat a 3. ábra, a földrajzi eloszlási különbségeket a 4. ábra foglalja össze.



**2. ábra.** A heveny vesekárosodás incidenciája (%).



**3. ábra.** A heveny vesekárosodás mortalitása (%)



**4. ábra.** A heveny vesekárosodás (KDIGO) incidenciájának földrajzi különbségei. (Hoste és mtsai 2018)



A KDIGO AKI guideline szerint az AKIN és a RIFLE kritériumrendszer között jelentős különbség tapasztalható a betegek besorolásában, a legnagyobb eltérés az enyhébb stádiumok megítélésében észlelhető (3. táblázat).

**3. táblázat.** Az AKIN és RIFLE kritériumrendszer összehasonlítása a besorolt betegek száma alapján.

Zárójelben a mortalitási adatok (%). A kiemelt mezők az egymásnak megfeleltethető kritérium beosztást jelzik. (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012, Joannidis és mtsai 2009*)

AKIN	RIFLE				Összes (AKIN)
	Nincs AKI	Risk	Injury	Failure	
<b>Nincs AKI</b>	8759 (12,9)	781 (27,7)	452 (37,4)	271 (41,3)	10 263 (15,9)
<b>AKI I.</b>	457 (25,2)	282 (33,0)	243 (44,0)	95 (60,0)	1077 (34,5)
<b>AKI II.</b>	36 (30,6)	21 (47,6)	885 (25,9)	91 (54,9)	1033 (29,0)
<b>AKI III.</b>	11 (18,2)	8 (12,5)	16 (62,5)	1948 (41,3)	1983 (41,2)
<b>Összes (RIFLE)</b>	9263 (13,6)	1092 (29,2)	1596 (32,3)	2405 (42,6)	14 356 (21,7)

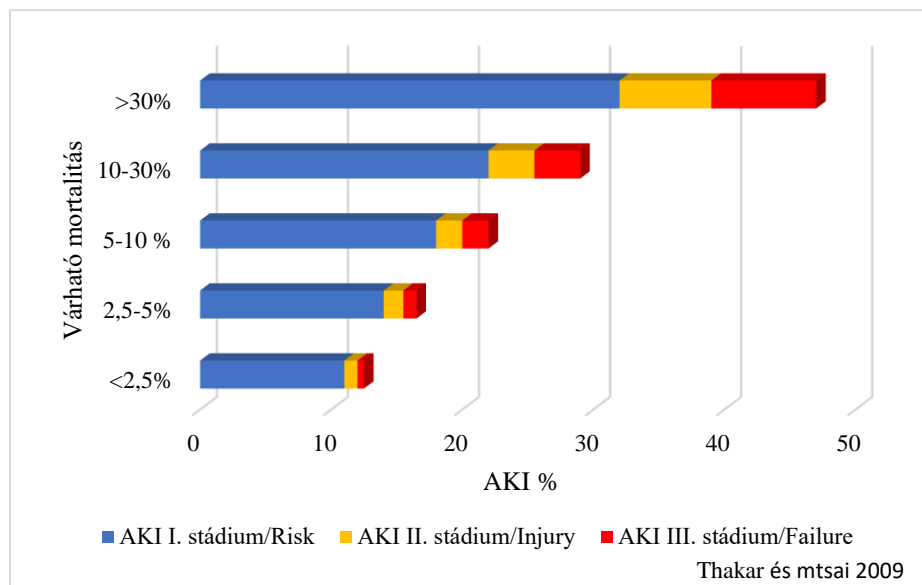
AKI szempontjából a RIFLE és KDIGO besorolás között 97,9%, az AKIN és KDIGO között 98,5% volt a konkordancia (Zeng és mtsai 2014; Rodrigo és mtsai 2016). Ugyanakkor, ha csupán a KDIGO kritériumok alapján állapítható meg az AKI, ez a mortalitás független prediktorának bizonyult mindkét másik rendszer esetében (RIFLE: OR: 4,498 (95% CI: 3,727-5,429),  $p < 0,001$ ; AKIN: OR: 1,963 (95% CI: 1,139-2,898),  $p < 0,001$ ) (Luo és mtsai 2014).

A földrajzi megoszlás jelentőségét az adja, hogy a kritériumrendszerek a magas nemzeti össztermékű országokban születtek, ahol az AKI háttérben egészen más kórok húzódnak meg és más a vesepótló kezelések elérhetősége, mint az alacsony nemzeti össztermékű országokban – ez módosíthatja pl. a KDIGO stádium besorolást, a mortalitást és a krónikus vesepótló kezelés iránti igényt (Hoste és mtsai 2018).

Gyermekgyógyászati betegpopulációban a heveny vesekárosodást szenvedett betegek 70%-át mind a három kritériumrendszer azonosította, 22%-t csak a RIFLE, 5,5%-t csak a RIFLE és a KDIGO, 2%-t csak az AKIN és a KDIGO, és 0,08%-t csak a KDIGO

diagnosztizálta (Sutherland és mtsai 2015). A gyermekgyógyászati epidemiológiai adatok jelentős része szívsebészeti vizsgálatokból származik. Egy nagyobb tanulmány szerint szívműtétet követően 52%-ban alakul ki AKI (AKI I: 31%, AKI II: 14%, AKI III: 7%) (Blinder és mtsai 2012). A diagnózishoz – főként AKI II-III. stádiumban – a betegek többségében nem a szérum kreatininszint változását, hanem a vizeletelválasztási kritériumokat használták. Magyar szerzők szintén szívsebészeti betegeknél jelentős különbséget találtak a súlyossági pontrendszerekben (Lex és mtsai 2014). Újszülött és csecsemőkorú betegeknél az AKIN kritériumok szerinti I. és II. stádiumú betegek 40-50%-át, a csecsemő és kisdedkorú Risk és Injury betegek 75-80%-át KDIGO 3. stádiumába lehetett besorolni.

A kiugró adatokat nyújtó vizsgálatokat szeptikus betegeknél folytatták. A súlyosabb általános állapottal megne az enyhébb vesekárosodás incidenciája is (5. ábra).



**5. ábra.** Az állapot súlyosságának és a heveny vesekárosodás gyakoriságának összefüggése.

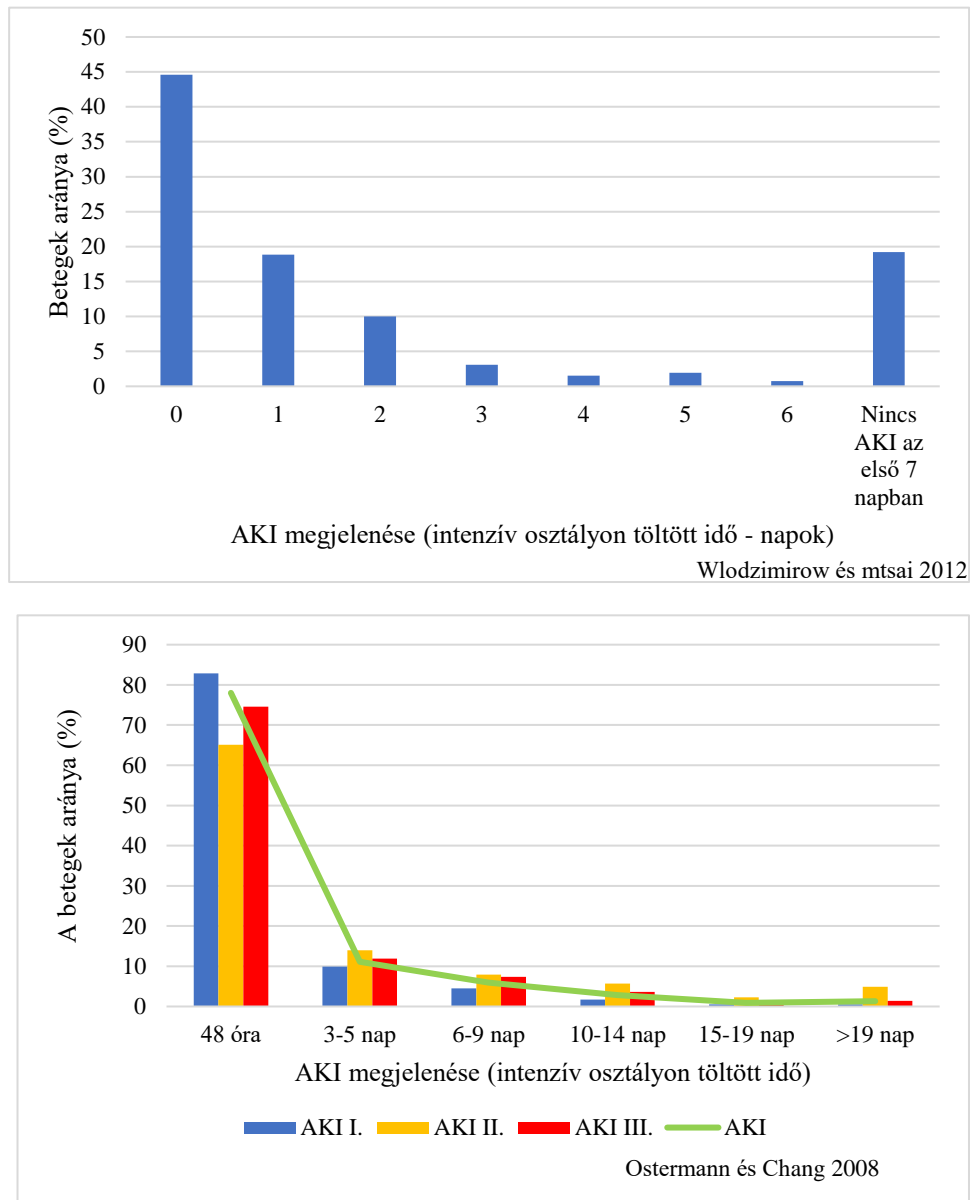
A kritériumrendszerek prediktivitása jelentős eltérést mutat a különböző tanulmányokban. Rodrigo és mtsai (2016) tanulmánya kivételével egyezés mutatkozik abban, hogy a legenyhébb vesekárosodás (Risk, AKI I., AKI 1. stádium) is a kórházi mortalitás tekintetében 1,4-8,9-szeres kockázatnövelő tényező (Bagshaw és mtsai 2008b, Roy és mtsai 2013, Zeng és mtsai 2014, Reddy és mtsai 2014). A különbségek elemzése túlnyúlik a jelen értekezés keretein, ezért csak röviden szeretném felhívni a figyelmet

Zeng és mtsai több, mint 25000 betegben folytatott tanulmányára, melyben a kor, a nem, a beavatkozások, a társuló betegségek és azok súlyosságának figyelembevétele jelentősen befolyásolta a mutatókat. Talán hasonló okok rejlenek a Roy és mtsai által végzett összehasonlító vizsgálat adatai mögött is, mely szerint a változtatások ellenére a veseelégtelenség prognosztikai mutatói nem javultak számottevően (4. táblázat).

**4. táblázat.** A különböző kritériumrendszerek szenzitivitása és specifitása

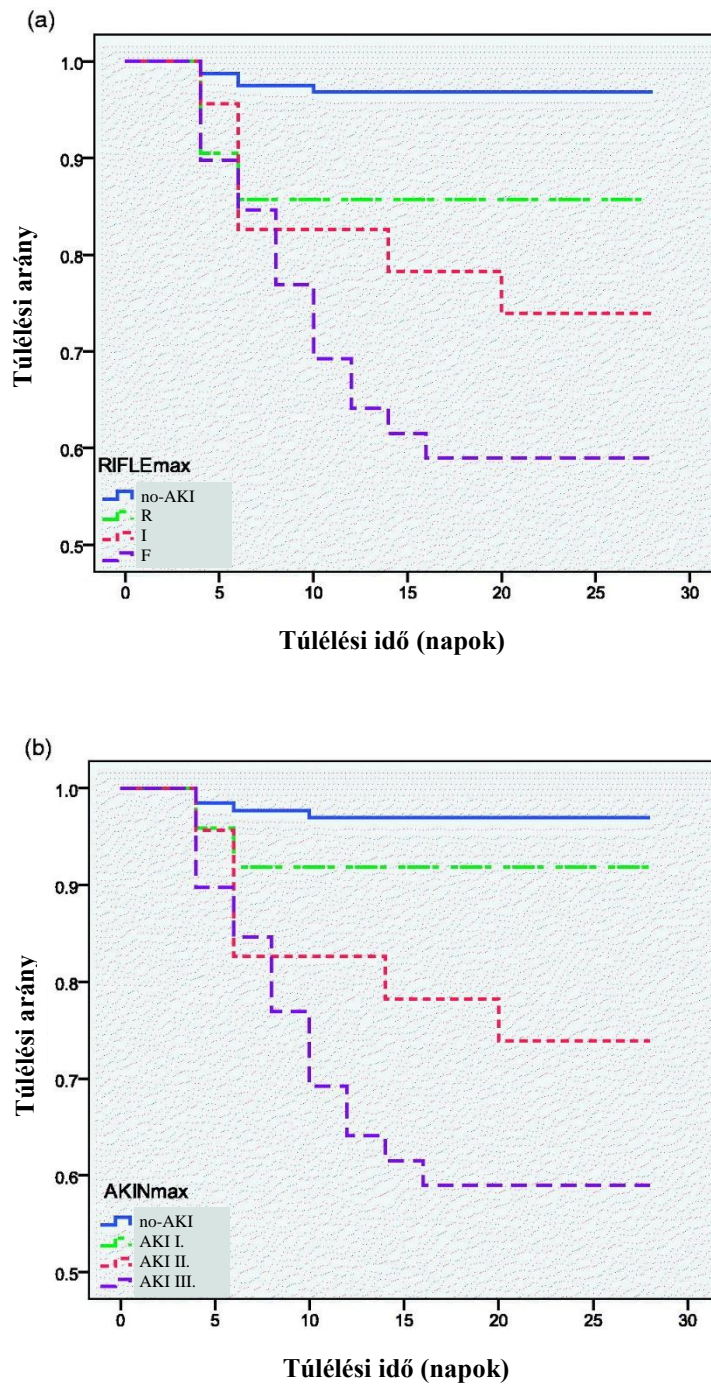
(AUC: Area Under the Curve, Worsening of Renal Function (WRF): a szérum kreatinin emelkedése a bazális szintről  $\geq 0,3$  mg/dl (26,5  $\mu$ mol/l)) (Roy és mtsai 2013, n =637)

	AUC (95% CI)	Szenzitivitás (%)	Specifitás (%)	Pozitív prediktív érték (%)	Negatív prediktív érték (%)
Nemkívánatos események 30 nap múlva (AKI/no-AKI: 21,5% vs 4,9% kórházi felvételt igénylő szívelégtelenség, 7,3% vs 1,3% mortalitás, 2,4% vs 0,3% vesepótló kezelés)					
<b>WRF</b>	0,72 (0,67-0,77)	69,8	74,3	35,2	92,5
<b>RIFLE</b>	0,76 (0,71-0,81)	44,4	92,8	55,3	89,3
<b>AKIN</b>	0,72 (0,66-0,77)	34,0	95,5	60,0	87,8
<b>KDIGO</b>	0,74 (0,69-0,79)	39,6	89,2	42,4	88,1
Nemkívánatos események 1 év múlva (AKI/no-AKI: 48,8% vs 24,3% kórházi felvételt igénylő szívelégtelenség, 12,6% vs 5,4% mortalitás, 4,5% vs 0,7% vesepótló kezelés)					
<b>WRF</b>	0,65 (0,62-0,69)	49,5	80,0	67,0	65,9
<b>RIFLE</b>	0,64 (0,60-0,68)	40,1	86,0	70,1	63,6
<b>AKIN</b>	0,64 (0,61-0,68)	42,5	83,7	68,2	64,0
<b>KDIGO</b>	0,66 (0,63-0,70)	54,4	77,1	66,1	67,3



**6. ábra.** A heveny vesekárosodás időbeli megjelenése.

Az AKI többségében az intenzív osztályra történt felvétel első 48 órájában jelenik meg (6. ábra). Ugyanakkor az is tény, hogy ha az első két nap után lép fel, mortalitása sokkal magasabb: 48 órán belüli AKI OR: 2,52 (2,4-2,60); 48 órán túli AKI OR: 4,66 (4,47-4,85) (Thakar és mtsai 2009). Részben ezzel is magyarázható, hogy jelentős különbség mutatkozik a túlélésben a vesekárosodás súlyossága szerint (7. ábra).

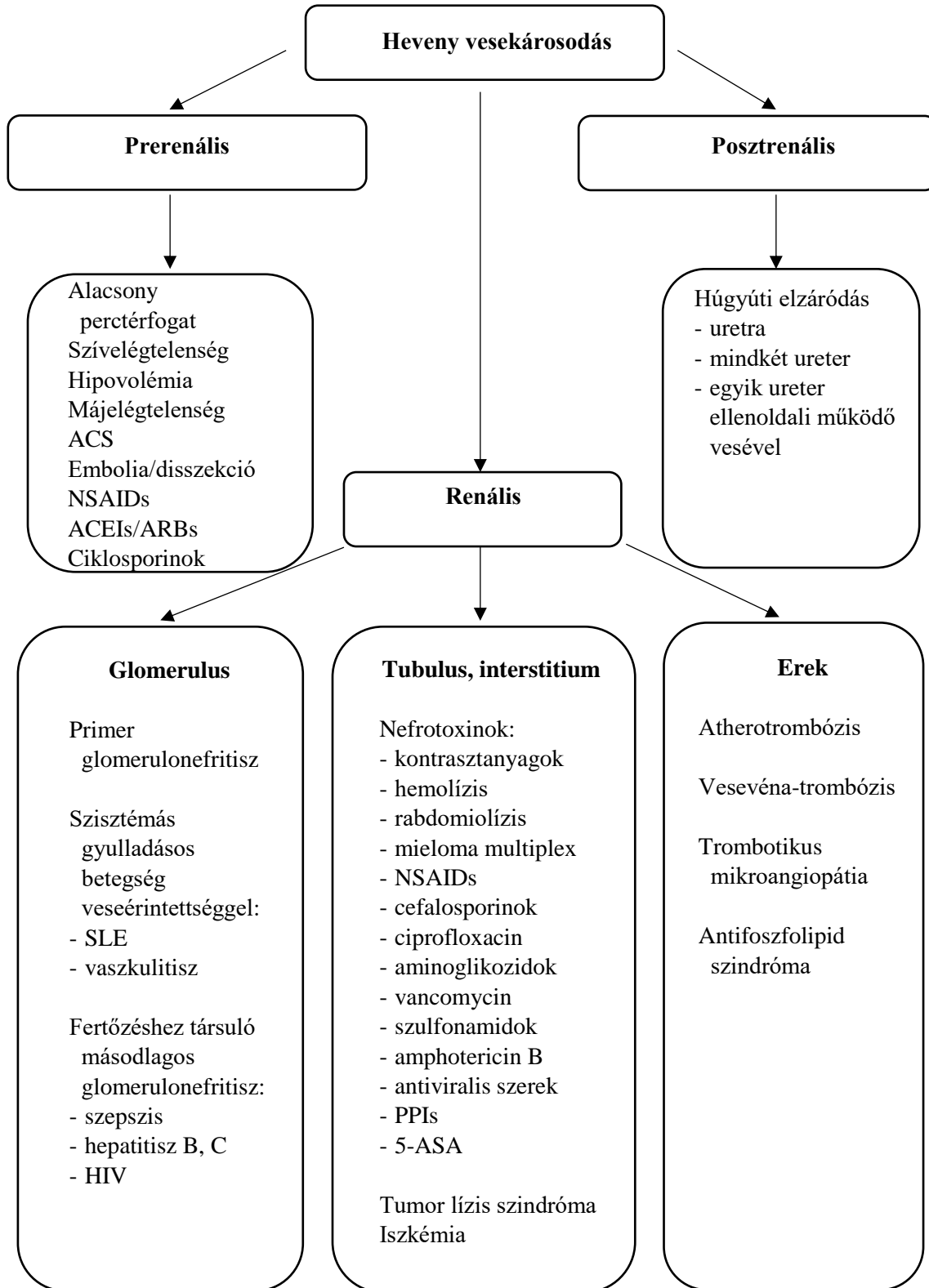


7. ábra. A betegek túlélése a Kaplan-Meier diagramon ábrázolva. (a) RIFLE (b) AKIN (Reddy és mtsai 2014).

#### 2.4 A HEVENY VESEKÁROSODÁS KÓRÉLETTANÁNAK ÁTTEKINTÉSE

Etiológiai szempontból beszélhetünk hepatorenális, kardiorenális szindróma következtében létrejövő, (égés, trauma stb. következtében kialakuló), valamint rhabdmiolízis-, gyógyszer-, illetve kontrasztanyag-indukálta vesekárosodásról (8. ábra) (Moore és mtsai 2012). Az AKI gyakori kiváltó okai között tartjuk számon a szepszist, bármilyen intenzív osztályos kezelést igénylő kórállapotot, bármilyen eredetű keringési sokkot, nagyobb szívsebészeti vagy nem-szívsebészeti műtétet. Hajlamosító tényezői közé soroljuk az előrehaladott életkort, a női nemet, a negrid rasszot, a krónikus vesebetegséget, a krónikus szív-, tüdő-, májbetegséget, az exsiccósist és dehidrációt, a diabetes mellitust, a daganatos megbetegedéseket és az anémiát (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012).

A hepatorenális szindrómák hátterében három lehetséges mechanizmust feltételeznek: 1. a splanchnikus rendszer vénás pangását, 2. az alultöltöttséget és a 3. perifériás artériás vazodilatációt (Leithead és mtsai 2014). Az első hipotézis szerint a portális rezisztencia fokozódása miatt megemelkedik a splanchnikus rendszer vénás nyomása, és a hepatorenális reflex révén renális vazokonstrikción lép fel. Az ennek következtében kialakult nátrium- és vízretenció a keringő térfogat megnövekedéséhez vezet, és ez elősegíti a peritoneális folyadékgyülem képződését (overflow mechanizmus). A második elmélet szerint a splanchnikus területen fokozott nyiroktermelés lép fel, míg szisztémásan csökken a térfogat, ezáltal aktiválódik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, mely renális vazokonstrikción eredményez (underfilling mechanizmus). A legáltalánosabban elfogadott a harmadik teória, mely szerint a kórfolyamat alapja a perifériás artériás értágulat, ez aktiválja szekunder módon vazokonstriktor anyagok felszabadulását, ezáltal okozva renális perfúzió zavart. A patomechanizmusban feltételezhetően szerepet kap még a szimpatikus idegrendszer és az indukálható nitrogén-monoxid-szintáz is. Az 1. típusú hepatorenális szindróma a májműködés súlyos zavarát követő 2 héten belül alakul ki, keringési elégtelenséggel, valamint a nagyfokú nátrium- és vízretenció következtében kialakuló hiponatrémiával jár. Kezelés nélkül az átlagos túlélés nem éri el a 2 hetet. A 2. típusú hepatorenális szindróma progressziója lassabb, átlagos túlélése eléri a 6 hónapot.



**8. ábra.** A heveny vesekárosodás formái.

ACS: Abdominális kompartment-szindróma; NSAIDs: nem-szteroid gyulladáscsökkentők; ACEIs: angiotenzin-konvertáló enzim gátlók; ARBs: angiotenzin receptor-blokkolók; SLE: szisztémás lupus erythematosus; HIV: humán immundeficiencia vírus; PPIs: protonpumpa-gátlók; 5-ASA: 5-aminoszalicilsav (Hertzberg nyomán).

A szív- és veseelégtelenség együttes megjelenésének öt típusát szokás megkülönböztetni: a heveny kardiorenális szindrómát (CRS 1), az idült kardiorenális szindrómát (CRS 2), a heveny renokardiális szindrómát (CRS 3), az idült renokardiális szindrómát (CRS 4), és a szekunder kardiorenális szindrómát (CRS 5) aszerint, hogy melyik szerv károsodása az elsődleges (Virzì és mtsai 2014). A dolgozat témája miatt csupán a heveny formák ismertetésére szorítkozom.

A CRS 1 típusa háttérben kardiogén sokk vagy heveny szívelégtelenség állhat. Az előbbiben szerepet játszik a szisztémás artériás középnyomás veseküszöb (65-70 Hgmm) alá történő csökkenése, a szimpatikus és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásának fokozódása következtében fellépő a. afferens és efferens konstriktió. Az utóbbi kórképben a vesefunkció romlása nem az artériás oldal, hanem egyértelműen a vénás pangás következménye (Nohria és mtsai 2008, Mullens és mtsai 2009, Guglin és mtsai 2011, Gnanaraj és mtsai 2013).

A nyomásviszonyok kedvezőtlen alakulásán kívül különböző neurohormonális változások is hozzájárulnak a vesefunkció romlásához. Aktiválódik a szimpatikus és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, melyek direkt módon befolyásolják a glomeruláris arteriolák (különösen az a. efferens) tónusát (Di Nicolò 2018). Ezzel párhuzamosan csökken a pitvari natriuretikus peptid szekrécója és effektivitása. Felszaporodik az adrenomodullin mennyisége, mely fokozza a nitrogén-monoxid szintézist és gátolja a szimpatikus és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert.

A CRS 3 típusában elsődleges a vese károsodása. Ennek számos oka lehet: gyógyszer/kontrasztanyag adása, nagyobb sebészeti/szívsebészeti beavatkozás, rhabdmiolízis, glomerulonefritisz, heveny pielonefritisz, posztobstrukciós uropátia stb. (Bagshaw és mtsai 2013). A vese iszkémiás/reperfúziós károsodása immunológiai reakciókat indukálhat, a pro- és antiinflammatorikus mediátorok koncentrációjának változásával (emelkedik pl. a TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 szintje) a leukociták extravazációját eredményezi mind a vesében, mind távoli szervekben, így pl. a szívben is. Az így aktivált leukociták az indukálható NO-szintáz aktivitásának megnövekedésével együtt felerősíthetik az esetleges iszkémiá/reperfúziós sérülés nagyságát (Turer és Hill 2010). Szerepet játszik még a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása (Bagshaw és mtsai 2013). A veseműködés romlásával párhuzamosan megjelenik a folyadék retenció, valamint ion- és sav-bázis háztartás



zavarok. A vénás visszaáramlás növekedése csak egy (individuális) határig emeli a keringési perctérfogatot, a Frank-Starling görbe ezen a pontján túllépve a perctérfogat csökken, ritmuszavarok léphetnek fel és károsodik a kamrai remodelling (Bagshaw és mtsai 2013). A hátraható szívelégtelenség megjelenésével együtt jár a vese vénás pangása, ezáltal önrontó kör alakulhat ki. A heveny megbetegedés előtt meglévő organikus szívbetegségek fokozzák a szív sebezhetőségét, azonban ezek részletes tárgyalása meghaladja jelen dolgozat kereteit.

A CRS 5 olyan kórfolyamatok következtében jön létre, melyek egyidejűleg károsítják a szív- és veseműködést, pl. szepszis, toxinok, kötőszöveti betegségek (SLE, Wegener-granulomatózis, szarkoidózis). Kinetikájára jellemző, hogy a folyamat egy ideig csak lassan, lappangva zajlik, majd egy kritikus pont elérését követően robbanásszerűen manifesztálódik (Mehta és mtsai 2013). Némileg önkényesen a diagnózis megszületését követő 72 órában hiperakut, 3-7 nap között akut, 7-28 nap között szubakut, 28 napon túl krónikus fázisról beszélünk.

A bármilyen okból (trauma, gyógyszerhatás, vérellátási zavar stb.) bekövetkező rhabdomyolízis során felszabaduló mioglobinnal akut tubuláris nekrotizációhoz vezet (Moore és mtsai 2012). Ennek hátterében három mechanizmus állhat: 1. renális vazokonstriktív hatás, 2. pigmentált cilinderek által okozott tubulus-elzáródás, 3. a haem direkt citotoxikus hatása (Huerta-Alardín és mtsai 2005). AKI csak dehidrált állapotban, hipovolémia és aciduria esetén jön létre. Számos gyógyszer (nem-szteroid gyulladáscsökkentők, angiotenzin-konvertáz enzim gátlók, ciklosporin, takrolimus, szirolimus, metotrexát, aminoglikozidok, szulfonamidok, amphotericin B, aciklovir, hidroxietil-keményítő stb) okozhat vesekárosodást. Ennek hátterében állhat az afferens arteriolák vazokonstriktív hatása (ciklosporin, takrolimus, szirolimus), a prosztaglandin hatás megszűnése következtében az afferens arteriolák dilatációjának csökkenése (nem-szteroid gyulladáscsökkentők), az efferens arteriola dilatációjának csökkenése (angiotenzin-konvertáz enzim gátlók), rhabdomyolízis (antipszichotikumok, szedatívumok, lipidszintcsökkentők, kábítószeres stb.), intersticiális nefritisz ( $\beta$ -laktámok) vagy egyéb mechanizmus (Huerta-Alardín és mtsai 2005, Moore és mtsai 2012, Ichai és mtsai 2016). A gyógyszerek között kitüntetett szerepet kapnak a röntgen kontrasztanyagok. Nem pontosan ismert, hogy vaszkuláris okok miatt fellépő medulláris iszkémia vagy direkt citotoxikus hatás következtében alakul ki a kontrasztanyag nefropátia – sőt egyes vélemények szerint még az is kérdéses, hogy indokolt-e külön entitásként beszélni róla (Wichmann és mtsai 2015).

## 2.5 A POSZTOPERATÍV HEVENY VESEKÁROSODÁS KÓRÉLETTANA

A műtéti beavatkozás után fellépő AKI jellemzően nagy hasi vagy szívsebészeti műtétek után jelentkezik. Létrejöttében szerepet játszhat a vese intraoperatív iszkémia/ reperfüziós károsodása és a társuló szepszis (Moore és mtsai 2012).

Állatkísérletek szerint a propofol és az inhalációs anesztetikumok (különösen az isoflurane) a vese iszkémia/ reperfüziós sérülésével szemben protektív hatásúak (Lee és mtsai 2004, Lee és mtsai 2007, Carraretto és mtsai 2013).

A beteg oldaláról kockázati faktorként értékelendő a férfi nem, a súlyos szív- és légzési elégtelenség (akár heveny, akár krónikus), a preoperatív fennálló veseelégtelenség, a 70 évesnél magasabb életkor, a masszív vérvesztés (>2,5 l), az intraabdominális kompartment szindróma, a pankreatitisz, valamilyen üreges szerv perforációja (Kirov és mtsai 2010, Romagnoli és mtsai 2018). A műtétek közül nagyobb rizikót hordoznak: bélanasztomózis készítésével járó daganat miatt végzett műtétek, pulmonektómia, komplex traumatológiai és ortopédiai műtétek, ér- és szívsebészeti műtétek, 2 óránál hosszabb, illetve sürgősségi beavatkozások. A preoperatív fennálló diabetes és a hiperglikémia is kockázati tényezőt jelent a posztoperatív AKI szempontjából, melynek gyakoriságát az intraoperatív intenzív inzulinterápia nem befolyásolta (Moore és mtsai 2012, Romagnoli és mtsai 2018).

### 2.5.1 A KERINGÉSI PARAMÉTEREK SZEREPE A POSZTOPERATÍV HEVENY VESEKÁROSODÁS KIALAKULÁSÁBAN

#### 2.5.1.1 Az artériás keringési paraméterek összefüggése az AKI kialakulásával

A posztoperatív AKI kialakulásának egyik kulcseleme a perioperatív időszakban fellépő artériás keringészavar (Ichai és mtsai 2016). A makrohemodinamika optimalizálása egyértelműen csökkenti az AKI incidenciáját és mortalitását mind szívsebészeti, mind nem-szívsebészeti betegekben (Brienza és mtsai 2009, Romagnoli és mtsai 2018). A

makrohemodinamika optimalizálása tekintetében viszont az irodalom rendkívül heterogén.

A MAP értékére vonatkozó ajánlások részben intraoperatív hemodinamikai tanulmányok eredményeiből (55-65 Hgmm fölött), részben a szeptikus sokk kezelésével kapcsolatos vizsgálatokból (65 Hgmm, hipertóniás betegekben 80-85 Hgmm fölött) származnak (Varpula és mtsai 2005, Dünser és mtsai 2009, Badin és mtsai 2011, Asfar és mtsai 2014, Rhodes és mtsai 2016, Romagnoli és mtsai 2018).

A szisztolés artériás vérnyomás szerepére utal az a tény, ami a mechanikus keringéstámogató eszközök alkalmazásával vált nyilvánvalóvá: a folyamatos és nem pulzatis véráramlás károsítja a szerveket. Ugyanakkor az eszköz által generált túl nagy amplitúdójú pulzatis áramlás (>80 Hgmm) is szignifikánsan növeli a vesekárosodás gyakoriságát (Saeed és mtsai 2015).

Számos vizsgálat történt – beleértve Shoemaker történelmi jelentőségű tanulmányát is – a perctérfogat, az oxigénszállító kapacitás, a stroke volumen variáció, a centrális vénás és a pulmonális kapilláris okklúziós nyomás figyelembevételével, melyek a műtét előtt néhány órával kezdődő és az első-második posztoperatív napig tartó időszakot tanulmányozták (Shoemaker és mtsai 1988, Brienza és mtsai 2009). Ezekben a vizsgálatokban többnyire egyedi módon definiálják az AKI-t, nem volumetriás monitorozást alkalmaznak, a katekolamin terápia döntően dopamin/dobutamin, viszont noradrenalin vagy vazopresszint nem használtak. Mindezeket tekintve eredményeik korlátozottan adaptálhatóak a jelenlegi viszonyokra.

#### 2.5.1.2 Az intraabdominális nyomás összefüggése az AKI kialakulásával

Az IAP a vese tokján kívül uralkodó, ún. extrakapszuláris nyomást reprezentálja, mely előre megjósolhatatlan módon befolyásolja a vesevénák illetve a veseparenchima nyomását. Az viszont tény, hogy az emelkedett IAP a hasi műtétek után kialakuló AKI független prediktora (OR: 3,627 (95% CI: 1,002-13,125), AUC: 0,669) (Demarchi és mtsai 2014). Ennek hátterében számos mechanizmus (a proximális tubuláris nyomás emelkedése, a vese vénás pangása, illetve a szív perctérfogatának a vénás visszaáramlás

csökkenéséből fakadó romlása) feltételezhető. Az IAP effektív artériás miogén válasz mellett kisebb mértékben befolyásolja a vesefunkciót, mint károsodott autoreguláció esetén (Villa és mtsai 2016).

A WSACS – the Abdominal Compartment Society a húgyhólyagban történő mérést javasolja az IAP meghatározására (Kirkpatrick és mtsai 2013). Élettani értéke intenzív osztályon fekvő betegekben 5-7 Hgmm. Az intraabdominális hipertenzió fokozatait a 5. táblázat mutatja be. Az artériás középnyomás és az IAP különbségét abdominális perfúziós nyomásnak nevezzük és abdominális kompartment szindrómáról beszélünk, ha értéke 60 Hgmm alá csökken. Korábban létezett a filtrációs gradiens fogalma, melyet a GFR és a proximális tubuláris nyomás különbségként határoztak meg. Kiszámításához az artériás középnyomás és az IAP kétszeresének különbségét ajánlották, de a definíciót a WSACS – the Abdominal Compartment Society 2013-ban indokolás nélkül visszavonta.

**5. táblázat.** Az intraabdominális hipertenzió fokozatai

Súlyossági fok	Intraabdominális nyomás (Hgmm)
<b>I.</b>	12-15
<b>II.</b>	16-20
<b>III.</b>	21-25
<b>IV.</b>	>25

Az intraabdominális hipertenzió (>12 Hgmm; IAH) az AKI független rizikófaktorának bizonyult kevert (belgyógyászati és sebészeti), intenzív osztályos kezelést igénylő betegpopulációban (AUC=0,85; n =250) (Dalfino és mtsai 2008). Az akut vesekárosodást a RIFLE kritériumok alapján határozták meg. Az intraabdominális hipertenzióban szenvedő csoportban magasabb volt az átlagéletkor (69,7 vs 59,1 év), kétszer gyakoribb volt a krónikus májbetegség előfordulása, és magasabb értékeket értek el a súlyossági pontrendszerek (vérképzőszervi, kardiovaszkuláris és renális SOFA) tekintetében, valamint szignifikánsan magasabb volt az intenzív osztályos és a kórházi mortalitás.

A laparoszkópos műtétek során létrehozott pneumoperitoneum nyomása I-II. stádiumú IAH-nak felel meg. A vese peritubuláris kapillárisaiban a keringés 7 Hgmm-s intraabdominális nyomásnál kezd csökkenni és 25 Hgmm elérése esetén meg is szűnik

(de Seigneux és mtsai 2011). Ez korábban fennálló krónikus vesekárosodás és több óráig tartó műtét esetén akár definitív, hemodialízist szükségessé tevő veseelégtelenséget eredményezhet. Élődonoros vesetranszplantációk tapasztalatai szerint laparoszkópos szervkivétel során 38-47%-ban foltokban tubuláris nekrozis és intersticiális bevérzés alakulhat ki, melyet nyílt műtét során sosem észleltek. Ezek az elváltozások az esetek 17%-ában 10 hónap múlva is kimutathatók a transzplantátumban.

Az IAP-t emelkedettnek találták a szívsebészeti beavatkozásokon átesett betegek egyharmadában (Czajkowski és mtsai 2006). Hajlamosító tényezőknek találták a preoperatív emelkedett IAP-t, a magasabb centrális vénás nyomást, a pozitív folyadékkegyensúlyt és a szívmotor alkalmazását. Az IAP kritikus értékének 8 Hgmm adódott (szenzitivitás: 63%, specificitás: 76%). Ugyanebben a vizsgálatban pozitív korreláció volt kimutatható az intraabdominális és a centrális vénás nyomás között ( $r = 0,388$ ,  $p < 0,0001$ ), azaz a két paraméter nem tekinthető egymástól teljesen függetlennek. Az elhízás szintén IAP növelő tényező, ez akár már 75 kg fölötti testsúlynál is jelentkezhet (Damman és mtsai 2007). A nyomásemelkedés kinetikáját érsebészeti beteganyagban vizsgálták: az IAP az aorta lefogása után kezdett emelkedni, a csúcserőérték a műtét után egy órával érte el és 18 órával később tért vissza a kiindulási szintre (Damman és mtsai 2007).

### 2.5.1.3 A centrális vénás nyomás összefüggése a heveny vesekárosodás kialakulásával

A glomerulusban a filtrációt vezérlő nyomásfő élettani értéke mindössze 10 Hgmm (Bradley és Bradley 1947, Maddox és mtsai 1992). Ez az első hallásra csekély nyomásérték nem is annyira meglepő, ha meggondoljuk, hogy a glomerulus kapilláris hidrosztatikai nyomásával (45 Hgmm) áll szemben a primer szűrlet hidrosztatikai nyomása (10 Hgmm) és az ozmotikus nyomásgrádiens (25 Hgmm). Az eredő filtrációs nyomás tehát ugyanabba a tartományba esik, mint akár a centrális vénás nyomás, akár az IAP, és bármelyik megemelkedése veseműködési zavart okozhat attól függően, hogy mennyiben tud áttevődni a glomerulusokra.

A glomeruláris perfúciónak tehát nem elhanyagolható tényezője a vénás elfolyás biztosítottasága. Az erre utaló első kísérletes adatok 1931-ből származnak. Ekkor kutya

szív-tüdő-vese modellen dolgozva azt találták, hogy a vénás nyomás 24 Hgmm-rel történő megemelése ugyanolyan mértékben rontja a veseműködést, mint az artériás középnyomás csökkentése 15 Hgmm-rel (Winton 1931). A hatás bizonyos mértékben ellensúlyozható volt azzal, ha a preparátumot egy kamrába tették és a kamrában uralkodó nyomást csökkentették (Herman és Winton 1936). A kiválasztott vizelet mennyiségének növekedése csak 10 Hgmm nyomáscsökkenésig volt észlelhető, azon túlmenően a negatív nyomás további javulást nem eredményezett. Jóllehet a vénás nyomásérték jelentősen meghaladta a centrális vénás nyomás élettani tartományát, a kísérlet mégis rávilágított az intrakapszuláris és extrakapszuláris nyomásviszonyok fontosságára, a rendszer komplexitására és arra, hogy a keringési tényezők közül nem elégséges csupán az artériás vérnyomás figyelembevétele – különösen az élettanitól eltérő állapotok esetén.

Szintén kutyákban a vena cava inferior szuprarenális lefogása során 50 Hgmm-nél nagyobb intrarenális nyomásértékeket mértek (Miles és de Wardener 1954). Később mások kimutatták, hogy a vénás nyomás emelkedése esetén az artériás középnyomás emelése szükséges a vesén átáramló vér mennyiségének fenntartásához, a vizeletelválasztás pedig elkezdett csökkenni, ha a vesevénákban uralkodó nyomás meghaladta a 15-20 Hgmm-t (Semple és de Wardener 1959, Hinshaw és mtsai 1963). A vénás nyomás emelkedésével egyidejűleg megemelkedett a veseparenchima nyomása is, a vesén átáramló vér mennyisége ugyanakkor csak a vénás nyomás 40 Hgmm fölé emelkedése esetén csökkent. Némi bizonytalanságot keltett az a vizsgálat, melyben folyadékbevitellel a renális vénás nyomás emelésére törekedtek (Blake és mtsai 1949). A várakozásokkal ellentétben a veseműködés nem minden állatban romlott annak ellenére sem, hogy a vénás nyomás a kiindulási nyomásérték 3-4-szeresére emelkedett. Szintén meglepő volt, hogy néhány állatban 5-6-szoros emelkedés esetén sem azonnal, hanem csak 15-20 perc elteltével csökkent a vizeletelválasztás mennyisége.

Nem szabad elfeledkeznünk a vese nyirokkeringéséről sem. Juhokban az egyik vese fő nyirokvezetékét kanülálva, a többit pedig lekötve a nyirokáramlást 0,5-3,0 ml/h-nak találták (McIntosh és Morris 1971). Mások kutyákban ennél jelentősebb, akár 150 ml/h-t elérő nyiroktermelést tudtak kimutatni (Rohn és mtsai 1996, Lote 2012). A vénás nyomás emelkedésével kimutatható ugyan a nyirokáramlás fokozódása, és a nyirokerek ellenállásának csökkenése, de ezzel együtt a vese intersticiális folyadéktartalmának és szöveti növekedése is (kutyakísérletekből származó adat) (Navar 1998). Ez azt jelenti,

hogy a nyirokrendszer nem képes teljes mértékben elvezetni a jelentősen emelkedett vénás nyomásból származó pangó folyadékot. Tekintettel a fajok között tapasztalható jelentős különbségre, nincs mód a humán nyirokelválasztás mértékének és jellemzőinek megbecsülésére, mérési adat pedig nem áll rendelkezésre.

A vénás pangásnak a vizeletelválasztásra gyakorolt hatásával kapcsolatban az első humán vizsgálatot 1947-ben közzétették (Bradley és Bradley 1947). Ennek során önkénteseken a hasat körülölelő ballonban 70-80 Hgmm nyomást hoztak létre, mely a hasüregben 20 Hgmm körüli nyomást eredményezett. Ezt a hasüreg több pontján is ellenőrizték. Röntgen képerősítő alatt a v. basilicán behatolva az egyik v. renalist katéterezték, paraaminohippursavval mérték az effektív renális véráramlást, a GFR-t inulin és mannitol clearance mérésével határozták meg. A leírt nyomásemelő manőver nem befolyásolta az artériás vérnyomást, ezzel szemben a vénás nyomást a kiindulási érték (5-6 Hgmm) 3-4-szeresére (18-20 Hgmm) emelte. A renális plazma áramlás és a GFR átlagosan 24,4% illetve 27,5%, vizeletkiválasztás 57,4% reverzibilis csökkenést mutatott, míg a filtrációs frakció változatlan maradt.

Egy három évvel későbbi vizsgálatban mások a vesevénákban mérhető nyomást jelentősen emelkedettnek találták pangásos szívelégtelenségben (0,9% sóoldattal mérték a folyadékoszlop magasságát, szívelégtelenségben mintegy 20 Hgmm-t, míg a kontroll csoportban csupán 11 Hgmm-t mértek) (Maxwell és mtsai 1950). Mindeközben a renális plazma áramlás kétharmadára, a filtrációs ráta egyharmadára csökkent, az arteriovenosus oxigénextrakció megnőtt.

Pulmonáris hipertenzió miatt tüdőtranszplantációra váró betegekben (n =51) szignifikánsan alacsonyabb GFR-t találtak azoknál, akiknél magas volt a jobb pitvari nyomás, függetlenül a vesén átáramló vér mennyiségétől (Renal Blood Flow – RBF) (Damman és mtsai 2007). A betegeket négy csoportba sorolták a jobb pitvari nyomás (magas/alacsony) és a RBF ( $400 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$ -nél több vagy kevesebb) függvényében. Magas RBF esetén a jobb pitvari nyomás 12 illetve 5 Hgmm-nek, alacsony RBF esetén 19 illetve 9 Hgmm-nek adódott.

Előrehaladott, dekompenzált szívelégtelenségben szignifikáns összefüggést találtak a felvételnél mért CVP és a vesekárosodás között (n =145; AUC: 0,734, p <0,0001) (Mullens és mtsai 2009). A vesefunkció romlását a szérum kreatinin emelkedésével

( $\geq 0,3$  mg/dl) definiálták. A veseperfúziós nyomást a MAP és a CVP különbségeként határozták meg, de ez megközelítőleg azonos volt a normális, illetve a károsodott vesefunkciójú betegek között. A többi hemodinamikai paraméterben (szívindex, szisztémás és pulmonális szisztolés artériás vérnyomás, pulmonális kapilláris okklúziós nyomás, szívfrekvencia) sem találtak eltérést. A hemodinamikai mérést naponta megismételték. A vizsgálat során a vesekárosodást szenvedett betegekben magasabb maradt mind a szívindex ( $2,7 \pm 0,7$  vs  $2,4 \pm 0,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ ), mind a CVP értéke is ( $11 \pm 8$  vs  $8 \pm 5$  Hgmm). Azokban a betegekben, akiknél a CVP 8 Hgmm felett volt a pulmonális artériás katéter eltávolításakor, sokkal gyakrabban tapasztalták a vesefunkció romlását (51 vs. 18%,  $p = 0,01$ ). Az elvégzett ROC analízis során csupán a CVP mutatott összefüggést a vesekárosodással, a szívindex nem.

Az ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) vizsgálatban a klinikai jelek alapján, illetve az arteria pulmonalisba helyezett (Swan-Ganz) katéter segítségével mért paraméterek által vezérelt terápia hatékonyságát hasonlították össze szívelégtelenségben (Nohria és mtsai 2008). Ebben a vizsgálatban gyenge, de szignifikáns összefüggést tudtak kimutatni a jobb pitvari nyomás és a bazális kreatinin, illetve a becsült GFR között ( $n = 433$ ,  $r = -0,195$ ,  $p = 0,01$ ). Hasonlóképp összefüggést tapasztaltak a bazális és a kórházi elbocsátáskor mért szérumszint kreatinin, valamint a 6-hónapos mortalitás között is. Az ESCAPE vizsgálat post hoc analízise is egyértelműen kizárta a szívindex és a vesefunkció romlásának összefüggését (Hanberg és mtsai 2016). A vénás pangás hatása különösen a vese vérellátási zavara esetén volt kifejezett, és statisztikailag szignifikánsabb változást eredményezett, mint a véráramlás csökkenése. A legalacsonyabb GFR-t az alacsony RBF-val és magas jobb pitvari nyomással rendelkező betegekben mérték.

Jobb szívfél katéterezéssel átesett kardiológiai betegekben a GFR jelentős csökkenését észlelték a CVP 6 Hgmm fölé emelkedése esetén ( $n = 2557$ ) (Damman és mtsai 2009). Ez különösen hangsúlyosan jelentkezett normális szívindex esetén, míg csökkent pumpafunkciónál a GFR és a centrális vénás nyomás közötti összefüggés mértéke kisebb volt.

Egy szívsebészeti beavatkozáson átesett betegekben folytatott vizsgálatban ( $n = 76$ ) az egyéb paraméterek követése mellett a perfúziós nyomások (SAP-CVP, MAP-CVP,



diasztolés artériás nyomás – CVP) deficitjét is számították (Saito és mtsai 2016). A CVP emelkedése, a diasztolés artériás nyomás, valamint a perfúziós nyomás deficitek szignifikáns összefüggést mutattak a vesefunkció romlásával (legalább 1 KDIGO-stádiumnyi romlás). Statisztikailag leginkább szignifikáns eltérést a diasztolés perfúziós nyomás deficit mutatta ( $p = 0,002$ ).

Szeptikus betegekben folytatott retrospektív vizsgálatban ( $n = 137$ ) az intenzív osztályos felvételt követő első 24 órában a szívindex, a SAP, a MAP hasonló volt a no-AKI és az AKI csoportban. Ugyanakkor a CVP különbözött: az átlagos CVP 8,5 vs. 11,0 Hgmm ( $p < 0,0005$ ), a napi legalacsonyabb CVP 4,5 vs 7,0 Hgmm ( $p < 0,005$ ), a CVP napi legmagasabb értéke 13,0 vs 15,0 Hgmm ( $p < 0,001$ ) volt (Legrand és mtsai 2013). A vizsgálatban az AKI-t az AKIN kritériumok alapján diagnosztizálták.

#### 2.5.1.4 A lélegeztetési paraméterek összefüggése a heveny vesekárosodás kialakulásával

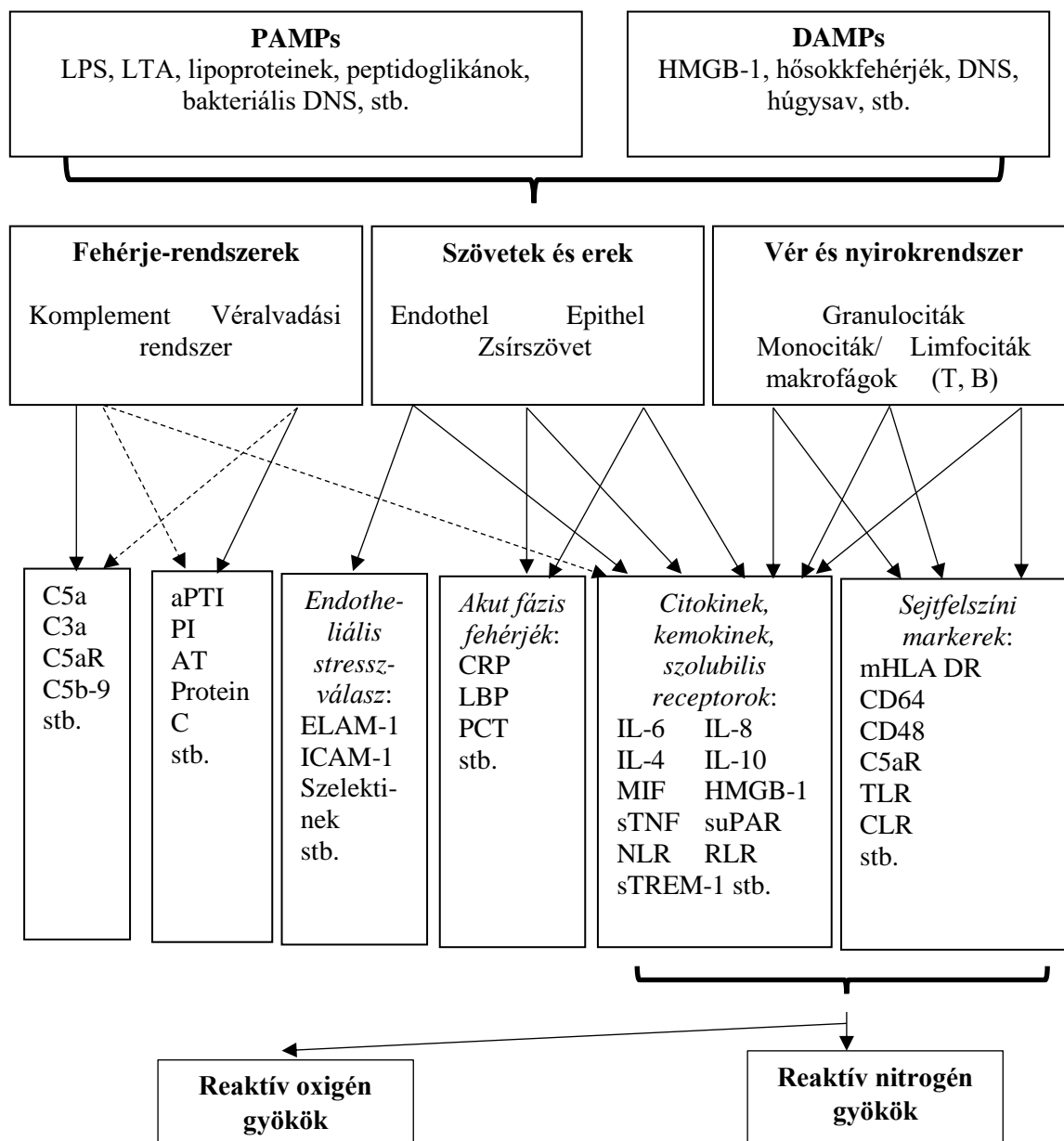
Az invazív gépi lélegeztetés szükségessége önmagában az AKI kockázatának emelkedésével társul. A pozitív nyomású lélegeztetés megemeli az intratorakális nyomást, és ez a vénás visszaáramlás akadályozásával állandó szívperctérfogat mellett is a GFR csökkenéséhez vezethet (Koyner és Murray 2010). Tovább ronthatja a renális perfúziót a jobb kamrai utóterhelés megemelése következtében csökkenő kardiális teljesítmény.

A lélegeztetés paramétereit közül eddig az egyszeri légzési térfogatot ( $V_t$ ) és a kilégzésvégi nyomást (PEEP) vizsgálták, de nem találtak összefüggést a kis/nagy  $V_t$  illetve az alacsony/magas PEEP és az AKI előfordulása között (van der Akker és mtsai 2013). A lélegeztetés által kiváltott neurohumorális hatások (a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása, a nem ozmotikus eredetű vazopresszin-felszabadulás, a pitvari nátriuretikus peptid szekréciója, gyulladáscitokinek felszaporodása) szintén nem magyarázzák meg az AKI kialakulásának gyakoriságát (Koyner és Murray 2009). Összességében tehát jelenleg feltáratlan a gépi lélegeztetéshez kétségtelenül társuló vesefunkcióromlás patofiziológiája.

## 2.6 A SZEPSZISHEZ TÁRSULÓ HEVENY VESEKÁROSODÁS KÓRÉLETTANA

Kiemelkedő szerepet játszik az AKI létrejöttében a szepszis. A szeptikus betegek 42%-ában fellép AKI, és megfordítva: a AKI-ban szenvedő betegek 32,4%-a szeptikus (Moore és mtsai 2012). A legutóbbi nagy epidemiológiai tanulmány (AKI-EPI study) adatai szerint AKI 40,7%-ban szepszis következményében alakul ki, ugyanakkor szeptikus sokk esetén a betegek közel 78%-ában fellép (Hoste és mtsai 2015). Megjelenése jelentősen emeli az intenzív osztályos és a kórházi mortalitást, és gyakran krónikus vesekárosodást eredményez. Patofiziológiája jelentősen eltér az AKI más formáitól. Nem magyarázható csupán keringési okokkal (normális makrocirkuláció mellett is kialakulhat) és nem tudható be az intenzív terápiás kezelés során alkalmazott potenciálisan nefrotoxikus gyógyszereknek sem, hanem jóval összetettebb folyamatról van szó.

A szervezetet ért sokfajta inzultus végső soron hasonló reakcióhoz vezet. Mind az infekció kiváltotta PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns), mind az egyéb szövetkárosodás (trauma, miokardiális infarktus, pankreatitisz, SLE, reumatoid arthritisz stb.) okozta DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns), és különösen a kettő együttes fellépése citokin-, illetve kemokin viharhoz, oxigén és nitrogén szabadgyökök felszabadulásához vezet (9. ábra) (Nathan és Shiloh 2000, Reinhart és mtsai 2012, Gomez és mtsai 2014, Land 2015a, Land 2015b). Ezek jelentős mértékben filtrálódnak a glomerulusokban, mivel a vesék a keringési perctérfogat akár 20-25%-ában is részesülhetnek, és kis molekulatömegük miatt részben reabszorbeálódnak a tubulusokban (Kumar és Molitoris 2015). A tubulushámot nemcsak a lumen felől éri inzultus, hanem az ellátó kapillárisok felől is, ahol szepszisben természetesen végbemennek ugyanazok a kóros folyamatok, mint a szervezet bármelyik részében. A kapillárisok endothelsejtjei a veleszületett immunitás aktiválódása révén adhéziós molekulákat expresszálnak, aminek következményeként a neutrofil granulociták és a trombociták kitapadnak az érfalhoz, gyulladáshoz vezető mediátorok szabadulnak fel és beindul a véralvadási kaskád (Mårtensson és Bellomo 2016). Ennek következtében lassul/megáll a véráramlás a peritubuláris kapillárisokban, ami kedvezőtlenül befolyásolja a medulla intersticiális milieu-jét. Tovább rontja a helyzetet a reaktív oxigén/nitrogén szabadgyökök felszabadulása, melyek



**9. ábra.** A gyulladós válasz.

*aPTI*: aktivált parciális trombin-idő; *AT*: antitrombin; *C5a* és *C3a*: komplement 5a és 3a; *C5aR*: C5a receptor; *C5b-9*: a komplement út aktiválódása során keletkező végső komplex; *CD64* és *CD48*: integráns membrán glikoproteinek; *CLR*: C-típusú lecitin-receptorok; *CRP*: C-reaktív protein; *ELAM-1*: endothelialis leukocita adhézions molekula 1; *HMGB1*: high-mobility-group protein B1; *ICAM-1*: intercelluláris adhézions molekula 1; *IL-6*: interleukin-6; *LBP*: LPS-kötő fehérje; *LPS*: lipopoliszacharid (Gram-negatív baktériumok sejtfalának alkotóeleme); *LTA*: lipoteichnénsav (Gram-pozitív baktériumok sejtfalának alkotóeleme); *mHLA-DR*: monocita humán leukocita antigén DR; *MIF*: makrofág migrációt gátló faktor; *NLR*: NOD-like (nukleotid-kötő oligomerizációs domain) receptorok; *PCT*: procalcitonin; *PI*: prothrombin-idő; *RLR*: retinoidsav-indukálta-gén-1-típusú receptorok; *sTNF*: szolubilis tumor nekrosis faktor; *sTREM-1*: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1; *suPAR*: szolubilis urokináz típusú plazminogén aktivátor receptor; *TLR*: Toll-like receptorok (Reinhart és Nathan nyomán)

roncsolják az endothelialis barrierért felelős glikokalix réteget, a sejtek közötti ún. „tight junction”-okat és a bazális membránt. Következésképpen megnő a vaszkuláris permeabilitás, és az intersticiumba kiáramló folyadék miatt intravazálisan hipovolémia, hemokoncentráció alakul ki. A reológiai viszonyok romlása mellett megnyúlik a proinflammatorikus és a véralvadási faktorok tranzit ideje is, megnő a koncentrációjuk, ezáltal hatásuk lokálisan fokozottan érvényesül (Mårtensson és Bellomo 2016). Az erekből kiáramló folyadék hatására extravazálisan intersticiális nyomásemelkedés, ödéma lép fel. A tokkal bíró vese esetében a nyomásemelkedés exponenciális kinetikát mutat (azaz kis ödémához is nagy parenchimas nyomásemelkedés társul), amely heveny renális kompartment szindróma kialakulásához is vezethet. A vese tokjának eltávolításával, dekapszulációval kísérletes körülmények között a kinetika lineárisra tehető (Cruces és mtsai 2014).

Az oxidatív stresszre válaszul a tubulushámból protektív fehérjék (pl. neutrofil gelatináz-asszociált lipokalin – NGAL, hepcidin) szabadulnak fel (Mårtensson és Bellomo 2016). Az NGAL megköti a szabadgyök képződésben kulcsszerepet játszó extracelluláris szabad vasat, és azt a sejten belülré transzportálja. A hepcidin kötődik a ferropontinhoz, a tubulushámsejtek külső sejthártyájában található vasexporterhez, és lebontja azt. Az NGAL és a hepcidin együttesen csökkentik az extracelluláris, és növelik az intracelluláris vas mennyiségét, ezáltal mérséklék a szabadgyökök képződésének eszkalálódását, valamint a lipidperoxidációt (Dixon és mtsai 2012). Számos molekula is ismert, amelyek ígéretesnek tűnnek a tubuláris károsodás korai biomarkereként, melyek azonban még nem terjedtek el a klinikai gyakorlatban.

A posztmortem vizsgálat során a kiterjedt, homogén tubuláris nekrozis helyett sokkal inkább a tubuláris sejtek helyenként megjelenő apikális vakuolizációját lehet látni (Gomez és mtsai 2014). In vivo biopsziás adat nem áll rendelkezésre.

A fent leírtaknak ellentmond az az összefoglaló tanulmány, amely 6 humán (2 posztmortem és 4 in vivo), és számos állatkísérletes (főemlős, rágcsáló, kutya, juh) közleményt tekintett át (Langenberg és mtsai 2008). Összességében a humán biopsziás anyagok csupán 22%-ában (az in vivo minták 24%, a posztmortem minták 11%-ában!) lehetett a klasszikus akut tubuláris nekrozisnak megfelelő képet kimutatni, a betegek többségében nonspecifikus szövettani elváltozások látszottak. A vizsgálatok ugyanakkor

nem tekinthetők homogénnek sem a betegbeválasztás, sem az AKI definíciója szempontjából, így bennük a nonspecifikus elváltozások aránya is többé-kevésbé eltér a fenti adattól. Az egyik vizsgálatban a vesekárosodásért a betegek 22,5%-ában vaszkuláris tényezőket tettek felelőssé (Diaz és mtsai 2006). Az állatkísérletes tanulmányokban valamelyest magasabb volt az akut tubuláris nekrozis gyakorisága (23-37%), amiben a szepszis indukció módjának, a szepszis kezdete és a mintavétel között eltelt időtartamnak, és a szepszis-menedzsmentnek tulajdonítottak jelentőséget (Langenberg és mtsai 2008).

A makrocirkulációt első közelítésben az artériás vérnyomással, pontosítva a MAP-al szokás jellemezni. A MAP csökkenése ellenére 65 Hgmm felett a vese perfúziója változatlan marad (autoreguláció), köszönhetően annak, hogy nagyobb mértékű vazodilatáció következik be az afferens, mint az efferens arteriolákon (Asfar és mtsai 2014). Ugyanakkor ismeretes, hogy a MAP nem reprezentálja sem a keringési perctérfogatot, sem a vesén átáramló vér mennyiségét. Szepszisben, állatkísérletes adatok szerint, a keringési perctérfogat akár 300%-kal megnőhet, miközben az artériás középnyomás változatlan marad vagy csökken (Langenberg és mtsai 2006, Bellomo és mtsai 2008, Calzavacca és mtsai 2014). Szeptikus betegeknél végzett humán vizsgálatokban a vesén átáramló plazma mennyiségének 100%-os emelkedését lehetett kimutatni (Langenberg és mtsai 2005). A megtartott, vagy akár a fokozott veseperfúzió ellenére a betegek felében veseelégtelenség alakul ki: a szepsziszhez társuló vesekárosodás tehát – legalábbis annak kezdeti fázisában – a korábbi nézőponttal szemben nem iszkémiás, hanem ún. „hiperémiás” veseelégtelenségnek tartható (Alobaidi és mtsai 2015, Prowle és Bellomo 2015). Az efferens arteriolák bazális izomtónusa fokozottabb, mint az afferenseké, a fő patomechanizmusnak tehát az efferens arteriolák dilatációja tűnik (Prowle és Bellomo 2015). A GFR ezáltal függetlenné válik a vese vérátáramlásától, és glomeruláris szinten bő véráramlású/alacsony nyomású állapot jön létre. Ennek a kezdeti fázisnak az időtartama bizonytalan, de az első 24-48 óra kritikusnak tartható (Wan és mtsai 2008, Moore és mtsai 2012).

Szepszisben a generalizáltan fokozódó shuntkeringés megnöveli a periglomeruláris és a peritubuláris shunt-ök áramlását (Bateman és mtsai 2003, Alobaidi és mtsai 2015, Prowle és Bellomo 2015, Verma és Molitoris 2015). A párhuzamosan fellépő intravaszkuláris trombólissal együtt ez rontja a glomeruláris perfúziót és a medulláris oxigénellátottságot (Bellomo és mtsai 2008, Østergaard és mtsai 2015). A juxtamedulláris glomerulusok

afferens arterioláiból származó érfonat (vasa recta) és a belőle szétoszló kapillárisok vérért összeszedő venulák a Henle-kacs leszálló szárát veszik körül szorosan, a felszálló vastag szegmentum – ahol a filtrált nátrium visszaszívásának jelentős oxigén- és energiaigényű folyamata történik – ebből az érfonatból kimarad, így hipoxia szempontjából különösen veszélyeztetett (Calzavacca és mtsai 2014, Sgouralis és mtsai 2017). Élettani körülményeik között a vese vérellátásának csupán 5-15%-a jut a vesevelőbe, ennek eloszlása is egyenetlen: az érfonatban megjelenő shunt-öknek köszönhetően élettani körülmények között a külső és a belső medullán átfolyó vér mennyiségében 5-6-szoros különbség mutatkozik (Calzavacca és mtsai 2014). A shuntkeringés fokozódásával a belső velőállomány oxigénellátása gyakorlatilag megszűnhet.

A mikrocirkuláció zavara és a gyulladós mediátorok együttesen a tubulussejtek energetikai zavarát, a sejtek hibernációját eredményezik. A felszálló vastag szegmentumban található  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -kotranszporter működészavara, és a  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPáz}$  átrendeződése (a basolateralisról a tubulussejt apikális vagy laterális membránjára) összességében a  $\text{Na}^+$ -reabszorpció csökkenéséhez vezetnek (Mårtensson és Bellomo 2016). A  $\text{Na}^+$ -visszaszívás biztosítása teszi ki csaknem teljes mértékben a medulla energiafogyasztását. A proximális tubulusban csökkenő  $\text{Na}^+$ -reabszorpció miatt megnövekszik a disztális tubulus  $\text{Na}^+$ -terhelése, ami aktiválja a tubuloglomeruláris feedback mechanizmust (a  $\text{Na}^+$ -terhelés növekedésére az afferens arteriola vasoconstrictiója következik be) (Kumar és Molitoris 2015).

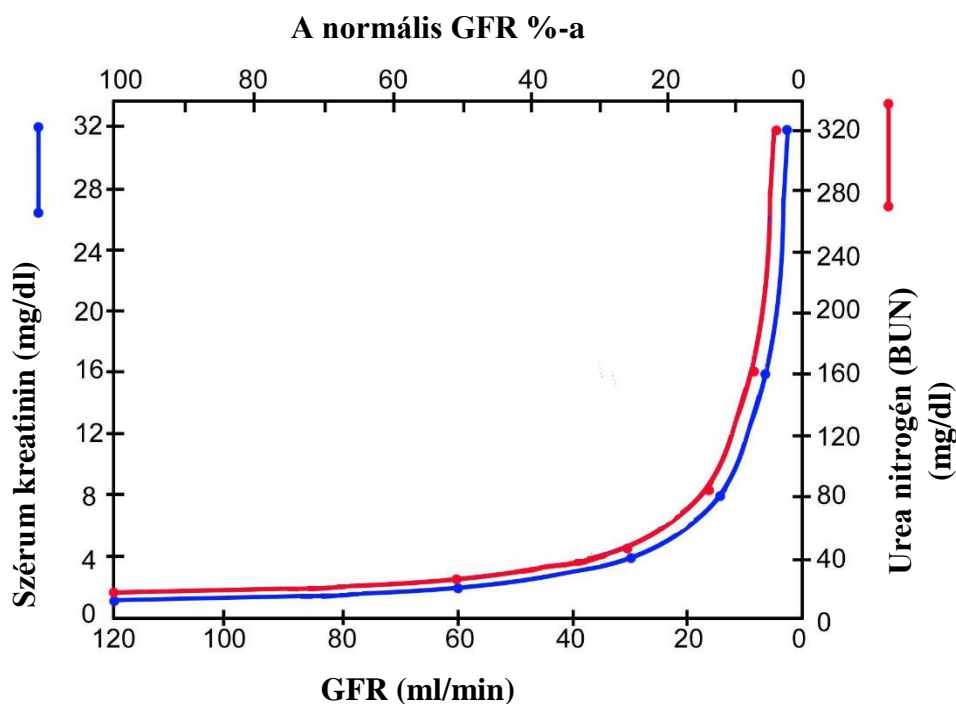
A szimpatikus idegrendszer aktivitása szepszisben fokozott. Ez kezdetben elsősorban a kardiális szimpatikus rostokat érinti, a renális rostok ekkor még gátlás alá kerülnek (Calzavacca és mtsai 2014). A renális szimpatikus aktivitás növekedése az afferens arteriolák összehúzódásához (ezáltal a GFR csökkenéséhez), a juxtaglomeruláris apparátusban pedig renin felszabadulásához vezet, melyek a tubuláris nátrium-reabszorpció fokozódását eredményezi.

## 2.7 A HEVENY VESEKÁROSODÁS DIAGNÓZISA

### 2.7.1 SZÉRUM KREATININ: A GOLD STANDARD

A vesekárosodás osztályozása alapvetően a szérum kreatinin meghatározásán alapul, melyhez az újabb osztályozások az időegység alatt elválasztott vizelet mennyiségét is hozzáteszik. Idült veseelégtelenségben a kreatinin koncentrációjának mérése megfelelő lehet, azonban számos nehézséget vet fel, ha az AKI diagnózisára szeretnénk használni.

A kreatinin az izomszövetben található energiatároló szerepű kreatin metabolitja. A kreatint a máj, a hasnyálmirigy és a vese szintetizálja glicinből és argininből. A termelődő kreatinin mennyisége függ az egyén izomtömegétől, életkorától, nemétől, etnikai hovatartozásától (ld. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI formulák). Különösen nagy variabilitást mutathat gyermekkorban és időseknél. Befolyásolhatja bármilyen okból bekövetkező immobilizáció, táplálkozási hiányosság (pl. műtéti előkészítés miatt vagy a posztoperatív szakban elrendelt karencia) különösen, ha ez intenzív osztályos kezelést igénylő kórképpel társul (De Rosa és mtsai 2016). Mint



**10. ábra.** A retenciós értékek emelkedése vesefunkció romlásával.

minden egyéb koncentrációt, a szérum kreatininszintet is befolyásolhatja a hidráltsági viszonyok változása. A kreatinin a glomerulusban filtrálódik (molekulatömege 113 Da), de a vesefunkció romlásával a tubuláris szekréció is szerepet kap.

A szérum kreatinin emelkedése a vesefunkció lassú romlásakor sem lineáris: a nefrontömeg kb. 50%-ának elvesztéséig változatlan marad, utána pedig exponenciálisan növekszik (10. ábra).

AKI esetén további hátrányt jelent, hogy a kreatinin féléletideje 4 órától 24-72 órára növekedhet (Ostermann és Joannidis 2016). Más módon fogalmazva: a szérum kreatinin lassú paraméter, a vesekárosodást csupán 24-36 órával annak fellépése után jelzi. A bazális kreatininszint meghatározásának nehézségeit korábban ismertettem.

Összességében tehát a szérum kreatinin koncentráció meghatározása nem ideális az AKI diagnózisára, mivel kinetikája miatt nem tesz lehetővé érdemi intervenciót a károsodás mérséklésére. Mind a három (RIFLE, AKIN, KDIGO) kritériumrendszerben megjelenik a vizeletválasztás üteme, mint diagnosztikus kritérium. Bár ez bizonyos betegcsoportokban (pl. szívsebészet) nem használható, általános intenzív osztályos betegpopuláció esetén nagy a jelentősége. Az intenzív osztályos felvételkor csupán a szérum kreatininszint alapján (RIFLE kritériumok szerint) a betegek 24%-ánál lehetett AKI-t megállapítani, de ez az arány 45%-ra nőtt, ha a vizeletválasztást is figyelembe vették (Wlodzimirow és mtsai 2012). Azoknál a betegeknél pedig, akiknél a felvétel után alakult ki AKI, a vizeletválasztás csökkenése egy-két nappal korábban jelezte azt. Az intenzív osztályon töltött első héten a betegek 24%-ában az AKI nem járt szérum kreatininszint emelkedéssel. A meghalt betegek között a vizeletválasztás alapján diagnosztizált AKI aránya főként a Risk és az Injury stádiumban különbözött jelentősen.



## 2.7.2 BIOMARKEREK

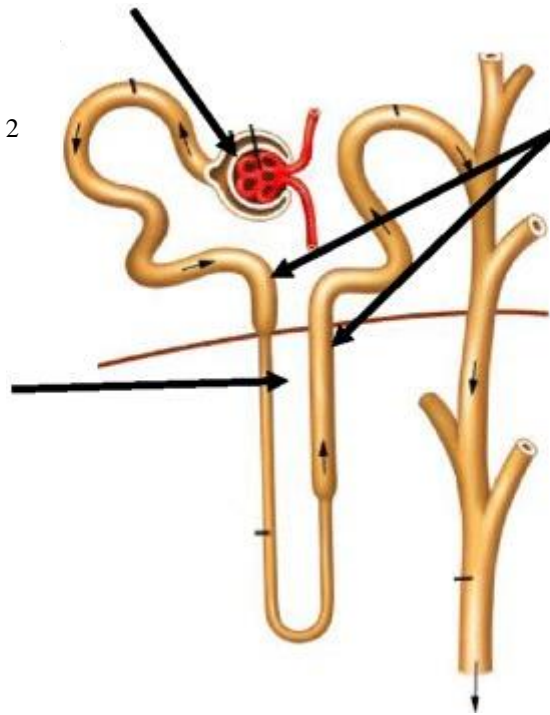
A kreatinin kiváltására számos biomarker vizsgálatára került sor (11. ábra).

**A glomeruláris funkció  
markerei**

kreatinin  
cystatin C  
hepcidin  
angiopoietin 1 / 2  
MCP-1

**A gyulladás/  
regeneráció  
markerei**

kalprotektin  
IL-18  
HGF  
proenkefalin  
sTREM-1



**A tubuláris funkció/  
károsodás markerei**

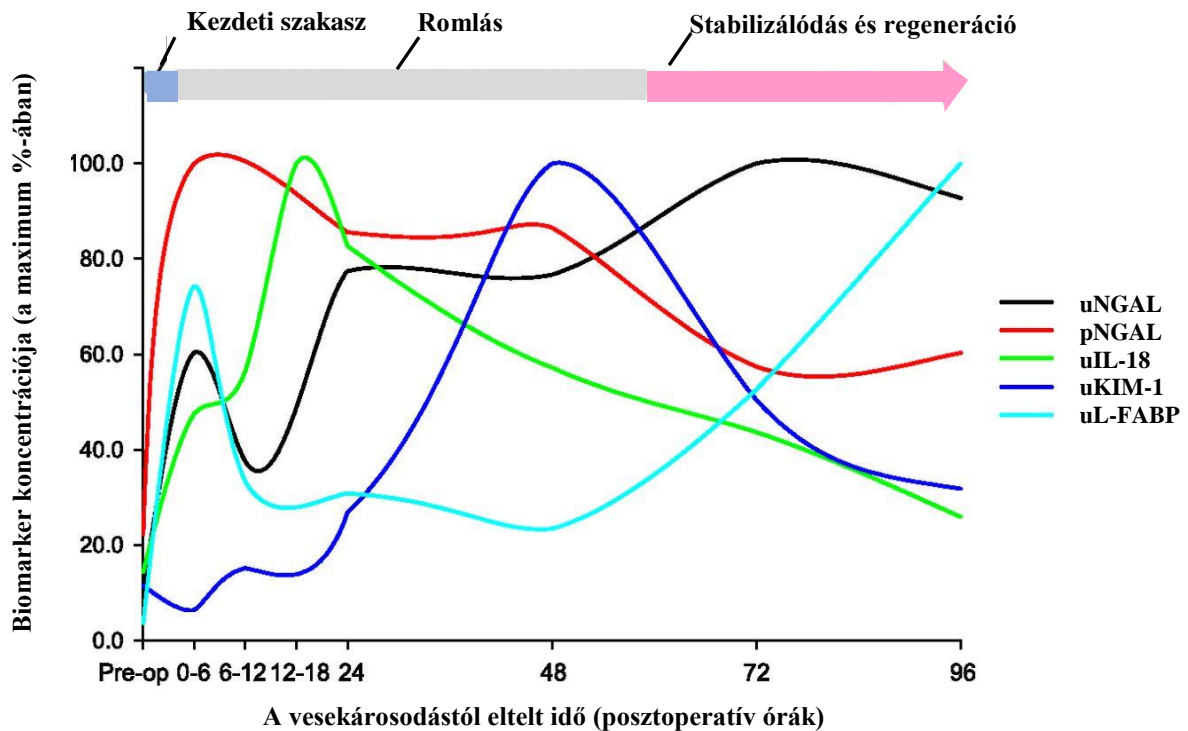
AAP  
ALP  
 $\alpha$ -GST  
 $\pi$ -GST  
 $\gamma$ -GT  
hepcidin  
IGFBP-7  
KIM-1  
L-FABP  
 $\alpha_1/\beta_1$  mikroglobulin  
mikroRNS  
NAG  
Netrin-1  
NGAL  
RBP  
TIMP-2

**11. ábra.** A heveny vesekárosodás biomarkerei. (Ostermann és Joannidis 2016 nyomán)

$\alpha$ -GST:  $\alpha$ -glutathion S-transzferáz, AAP: alanin aminorpeptidáz, ALP: alkalikus foszfatáz,  $\gamma$ -GT:  $\gamma$ -glutamyl transzpeptidáz,  $\pi$ -GST:  $\pi$ -glutathion S-transzferáz, HGF: hepatocita növekedési faktor, IGFBP-7: insulin-like growth factor-binding protein-7, IL-18: interleukin-18, KIM-1: kidney injury molecule-1, L-FABP: liver fatty acid-binding protein, MCP-1: Monocytá kemoattraktáns peptid-1, NAG: N-acetil- $\beta$ -D-glukózaminidáz, NGAL: neutrophil gelatináz asszociált lipokalin, RBP: retinolkötő fehérje, sTREM-1: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinase 2.

A legtöbbet vizsgált biomarker az NGAL. A vizeletből történő meghatározása az AKI diagnózisa szempontjából hasznosabbnak bizonyult a plazmában mért koncentrációjánál (12. ábra). Jó prediktora továbbá – a pulmonális szepszis kivételével – a vesepótló kezelés iránti igénynek, valamint a mortalitásnak (Bagshaw és mtsai 2007, Zhang és mtsai 2016). Egy 2009-ben publikált vizsgálat szerint az NGAL koncentrációja különbözik szeptikus

és nem szeptikus AKI esetében. Szeptikus betegekben ugyanis a plazmában magasabb koncentrációkat lehetett detektálni – azonban ez a különbség csak a beteg felvételét követő 12 óra múlva volt mérhető (vizelet esetén 24 óra múlva is), utána eltűnt (Bagshaw és mtsai 2010).

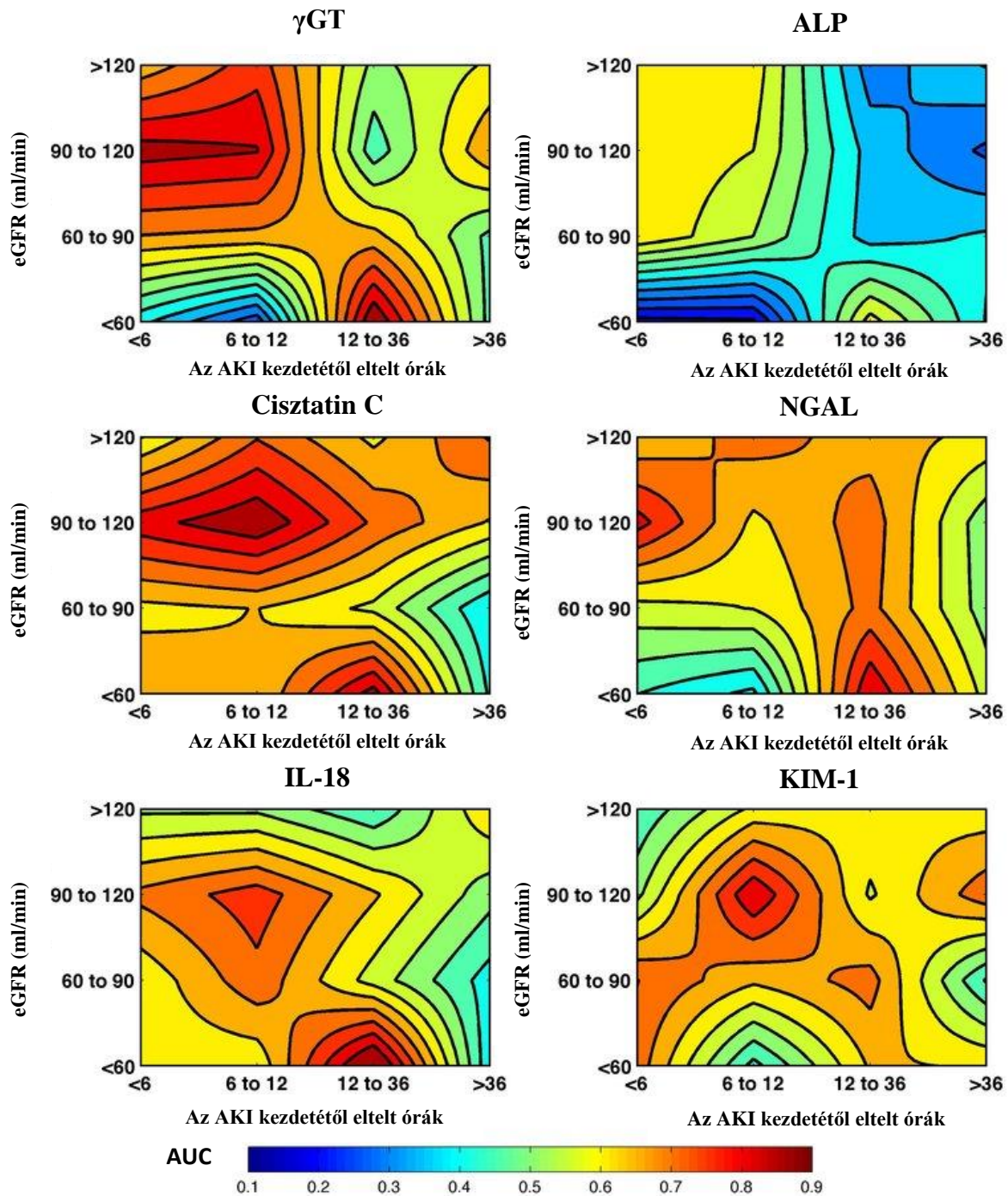


12. ábra. Néhány biomarker kinetikája (Alge és Arthur 2014).

*u*: vizeletben, *p*: plazmában mért koncentráció;

*IL-18*: interleukin-18, *KIM-1*: kidney injury molecule-1, *L-FABP*: liver fatty acid-binding protein, *NGAL*: neutrophil gelatináz asszociált lipokalin

Sajnálatos módon az eddig ismert biomarkerek egyike sem alkalmas az AKI korai diagnózisára (szensitivitásuk 70-92%, specificitásuk 70-95%), sem a vesepótló kezelés megkezdése optimális idejének meghatározására (Ichai és mtsai 2016, Klein és mtsai 2018). A biomarkerek integrált modellje szerint az IL-18, az IGFBP-7 az enyhe károsodás progresszióját jelezhetné, míg az NGAL, az L-FABP, a TIMP-2 az ezzel szembeni protektív hatást tükrözhetné, míg a KIM-1, az NGAL és a TIMP-2 prediktív lehetne a veseműködés visszatérésére vagy a krónikus károsodás kialakulására (Alge és Arthur 2015). A 12. ábrán a színskála meleg vége jelzi, a biomarker emelkedett értéke diagnosztikus, a hideg vége pedig, ha a biomarker alacsony szintje az.



13. ábra. A biomarkerek diagnosztikus használhatósága (Endre és mtsai 2011).

ALP: alkalikus foszfatáz,  $\gamma$ -GT:  $\gamma$ -glutamyl transzpeptidáz, IL-18: interleukin-18, KIM-1: kidney injury molecule-1, NGAL: neutrophil gelatináz asszociált lipokalin.

A szóbjáhető több mint 300 biomarkerből a Sapphire-tanulmány a sejtciklus  $G_1$ -fázisban történő megállását tükröző tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) és az insulinlike growth factor binding protein-7 (IGFBP-7) szerepét emelte ki (cell cycle arrest biomarkers) (Kashani és mtsai 2013). A sejtciklus leállása állatkísérletes adatok szerint

mind szepszis, mind iszkémia létrejöttét követően rövid idő alatt bekövetkezik. Ha egy epiteliális sejt megreked a G<sub>1</sub> vagy a G<sub>2</sub> fázisban, hipertrófia vagy fibrózis alakul ki, illetőleg, ha a késői G<sub>1</sub> fázisban lép ki a sejtciklusból, apoptózis következik be (Kellum és mtsai 2016). A sejtciklus ilyen módon történő leállása a sérült sejtek további osztódásának megakadályozása miatt protektív mechanizmusnak is tekinthető. A Sapphire-vizsgálat adatai alapján a TIMP-2 és a IGFBP-7 a beteg felvétele után 12-36 órával nyert vizeletmintában meghatározva a II-III. stádiumú AKI jó prediktorainak bizonyultak (Bihorac és mtsai 2014). Hasonlóképp jól megjósolható volt ezen paraméterek segítségével a MAKE<sub>30</sub> (major adverse kidney events: a 30. napon mért halálozást, vesepótló kezelést, vagy tartós renális diszfunkciót (a referencia kreatinin érték  $\geq 200\%$ -a) összesítő paraméter) is. A prediktivitást tovább javította, ha ezen biomarkerek egy időben mért koncentrációjának szorzatát vették tekintetbe. A (TIMP-2)×(IGFBP-7) index alkalmas az AKI-rizikóbesorolásra (0,4 (ng/ml)<sup>2</sup>/1000 alatt nincs, 0,4-0,8 (ng/ml)<sup>2</sup>/1000 között magas kockázat vesepótló kezelési igény nélkül, és 0,8 (ng/ml)<sup>2</sup>/1000 fölött igen magas kockázat, vesepótló kezelés szükséges) (Cuartero és mtsai 2017). A Sapphire- és a megerősítésére végzett OPAL-, illetve Topaz-vizsgálatban ezeket a küszöbértékeket 0,3 és 2 (ng/ml)<sup>2</sup>/1000-ként határozták meg (Kashani és mtsai 2013, Hoste és mtsai 2014, Bihorac és mtsai 2014). A (TIMP-2)×(IGFBP-7) index kinetikája némiképp eltér különböző inzultusok (sebészi beavatkozás, intravénás kontrasztanyag, vancomycin, NSAIDs, piperacillin/tazobactam) esetén (Ostermann és mtsai 2018).

### 2.7.3 KÉPALKOTÓ ÉS EGYÉB MÓDSZEREK

A vesekeringés mérésére számos módszer ismert (para-aminohippursav clearance, vese vénás termodilúció, xenon kimosási technika; izotópos technikák: szcintigráfia, <sup>51</sup>króm-etiléndiamintetraecetsav renális kiválasztása, pozitron emissziós tomográfia; mágneses rezonanciás vizsgálat – MRI; ultrahangos technikák: hagyományos és intravaszkuláris Doppler, contrast-enhanced ultrasound – CEUS) (Ricksten és mtsai 2013, Schneider és mtsai 2013a). Ezek a vizsgálmódszerek részben bonyolultak (para-aminohippursav clearance), részben a beteg számára kockázattal járnak (vese vénás termodilúció),

valamint az intenzív osztályos kezelést igénylő beteg számára elérhetetlenek (izotópos technikák, MRI) és így nem alkalmasak a veseperfúzió folyamatos követésére.

Az eszközös vizsgálatok közül felmerült a veseartéria ultrahangos vizsgálata és a rezisztencia index mérése a vese véráramlásának és oxigenizációjának, valamint a folyadékbevitelre adott válaszána k meghatározására. A szeptikus sokk első 24 órájában a renális rezisztencia index megemelkedése prediktív ugyan az AKI tekintetében, de nem alkalmas a prerenális (volumen-reszponzív) és a renális (volumen-rezisztens) komponens elkülönítésére (Dewitte és mtsai 2012). Kontrasztanyag adása mellett végzett vizsgálattal (CEUS) a kortikális véráramlás jobban ábrázolható, ugyanakkor jelenleg csak kis esetszámú tanulmányokban vizsgálták a prediktivitását AKI szempontjából (Schneider és mtsai 2013b). Az intenzív osztályokon egyre terjedő ultrahangkészülékek ellenére ez a vizsgálat speciális felszereltséget és szaktudást igényel, ráadásul nem teszi lehetővé a vesék keringésének folyamatos monitorozását.

A pontrendszerek hatékonyságát növelendő kifejlesztettek elektronikus AKI kockázatjelző rendszereket („AKI-sniffers”), azonban ezek még nem kellően validáltak és így nem terjedtek el széles körben.

### 3 CÉLKITŰZÉSEK

#### 3.1 A TÉMA INDOKOLÁSA

Az AKI incidenciája emelkedő tendenciát mutat, jelentősen növeli az intenzív osztályos mortalitást. Korai diagnosztikája nem megoldott, a kórisme megállapítása még mindig a lassú kinetikájú szérum kreatinin meghatározásán és a vizeletválasztás ütemén alapul. A biomarkerek nem váltották be a hozzájuk fűzött reményt, használatuk nem terjedt el a klinikai gyakorlatban.

Az AKI kockázati tényezői között fontos helyet foglal el a nagy hasi sebészeti beavatkozás. A posztoperatív AKI létrejöttében elsősorban keringési okok játszanak szerepet: a betegek 80%-ában kimutatható volt hemodinamikai instabilitás a perioperatív időszakban (Brienza és mtsai 2009). A makrohemodinamika (ezen az irodalomban elsősorban a MAP-t és/vagy az APP-t értik) optimalizálásával csökkenthető az AKI incidenciája. Az IAP az extrakapszuláris nyomást reprezentálja, ami jelen ismereteink szerint befolyásolja ugyan a vese intersticiális nyomását és a glomeruláris perfúziót, de ennek mértéke nem jósolható meg. Elsősorban kardiológiai betegekben szerzett tapasztalatok vetették fel a vese intrakapszuláris nyomását jobban megközelítő centrális vénás nyomás patofiziológiai jelentőségét.

Mind a veseműködés heveny romlása egy folyamat, ezért minél korábbi felismeréssel lehetőségünk van annak befolyásolására: a progresszió lassítására, esetlegesen a folyamat megfordítására. Ehhez a klinikai gyakorlatban egy szenzitív, könnyen és folyamatosan mérhető paraméterre van szükség, amelynek alapján meghatározhatjuk a beavatkozás optimális idejét, jellegét, mértékét és időtartamát.

Ismert tény, hogy a MAP és a keringő perctérfogat közötti kapcsolat nem korrelál szorosan, főként nem septicus betegekben. A rutinszerű veseprotectív monitorozás céljára ugyanakkor a perctérfogat pontos monitorozása túlságosan invazív és költséges lenne.

A keringés optimalizálása azt is jelenti, hogy nemcsak biztosítjuk a megfelelő perfúziót, de kerüljük a szupranormális paraméterek alkalmazását. A Surviving Sepsis Guideline a CVP célértékét 8-12 Hgmm között határozta meg (Dellinger és mtsai 2013). Nohria és

mtsai (2008) kardiológiai betegekben végzett vizsgálatából az sejthető, hogy ez a tartomány az AKI megelőzése szempontjából nem kedvező. A Surviving Sepsis Guideline CVP céltartományának elérése egy újabb vizsgálatban nem bizonyult kedvezőnek a vesekárosodás szempontjából (Pérez-Fernández és mtsai 2017).

Jelenleg nincs egyetlen olyan közvetlenül mérhető hemodinamikai paraméter sem, ami lehetővé tenné az AKI korai felismerését. Számos kérdés vetődik fel ezzel kapcsolatban:

- Nem ismert, hogy a vese perfúziós nyomásának kiszámítására az irodalomban előforduló MAP-IAP vagy az átlagos perfúziós nyomásként (mean perfusion pressure) említett MAP-CVP a megfelelőbb hasi műtéten átesett betegekben. Létezik-e ezeknél szenzitívebb, könnyen monitorozható származtatott hemodinamikai paraméter?
- Nem ismert, hogy melyik lélegeztetési paraméter befolyásolja elsősorban az AKI kialakulását.
- Nem ismert a terápiás időablak, amelyen belül lehetséges lenne befolyásolni az AKI kialakulását.

### 3.2 CÉLKITŰZÉS

Vizsgálatunk célja az volt, hogy reprezentatív minta kiválasztása után meghatározzuk:

- azt az APP-t, amely mellett az aktuális hemodinamikai konstellációban nem alakul ki heveny vesekárosodás,
- a CVP hatását az AKI kialakulására,
- az invazív lélegeztetés hatását az AKI kialakulására, különös tekintettel az irodalomban már vizsgált pozitív kilégzésvégi nyomásra (positive end expiratory pressure – PEEP) és a tudomásunk szerint még nem vizsgált légúti középnyomásra (Pmean),
- a RPP kiszámításának optimális módját a fenti paraméterek felhasználásával,
- melyik időablakban jelent kockázatot a perfúzió csökkenése az AKI kialakulása szempontjából,
- mennyire prediktívek a fent felsorolt paraméterek az intenzív osztályos tartózkodás időtartamára és a halálózásra.



## 4 MÓDSZEREK

### 4.1 BETEGEK ÉS ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

#### 4.1.1 A VIZSGÁLATBAN RÉSZTVEVŐK

A fenti kérdések megválaszolására multicentrikus, prospektív tanulmányt végeztünk. A vizsgálatban 4 egyetemi klinika, 4 megyei kórház és 1 városi kórház intenzív osztálya vett részt. Az előzetes felmérések alapján a vizsgálatot 2 hónaposra terveztük, de mivel ennyi idő alatt statisztikailag értékelhető számú beteg bevonása nem történt meg, a vizsgálati periódus meghosszabbítására kényszerültünk, de nem módosítottuk a vizsgálat többi, alább felsorolt jellemzőit. A vizsgálatot a vonatkozó magyar és nemzetközi szabályozóknak megfelelően, a Helsinki nyilatkozattal összhangban folytattuk.

A vizsgálatban részt vevő centrumok:

**1. Szegedi Tudományegyetem, Szent Györgyi Albert Klinikai Központ**

A kutatás vezetője: Prof. Dr. Molnár Zsolt, egyetemi tanár

**2. Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum**

A kutatás vezetője: Prof. Dr. Fülesdi Béla, egyetemi tanár

**3. Pécsi Tudományegyetem**

A kutatás vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos, egyetemi tanár

**4. Állami Egészségügyi Központ**

A kutatás vezetője: Dr. Nagy László, osztályvezető főorvos

**5. Petz Aladár Megyei Kórház, Győr**

A kutatás vezetője: Dr. Gartner Béla, osztályvezető főorvos

**6. Jósa András Oktató Kórház, Nyíregyháza**

A kutatás vezetője: Dr. Antek Csaba, osztályvezető főorvos

**7. Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét**

A kutatás vezetője: Dr. Fülep Zoltán, osztályvezető főorvos

**8. Hetényi Géza Kórház, Szolnok**

A kutatás vezetője: Dr. Bencsik Gábor, mb. osztályvezető főorvos

**9. Dr. Kenessey Albert Kórház, Balassagyarmat**

A kutatás vezetője: Dr. Kopitkó Csaba, adjunktus

Valamennyi vizsgálati hely rendelkezett a megfelelő minőségirányítási tanúsítványokkal és érvényes felelősségbiztosítási kötvénnyel a vizsgálat időpontjában.

#### 4.1.2 ADATGYŰJTÉS

A vizsgálatba 2015. január 5. és 2015. október 15. között a közvetlen posztoperatív időszakban intenzív osztályra felvett, hasüregi műtéten átesett, legalább 48 órán át az intenzív osztályon ápolt, 18 életév feletti betegeket vontunk be. A vizsgálatot az Egészségügyi Engedélyezési és Közigazgatási Hivatal 039320/2014/OTIG számú határozatával engedélyezte. A vizsgálatba történő bevonás előtt a betegektől/törvényes képviselőjüktől írásos tájékozott beleegyezést nyertünk.

A betegeket az adatgyűjtés lezárulása után két nagy csoportba soroltuk attól függően, hogy intenzív osztályos felvételt követő 48 órán belül szenvedtek-e AKI-t vagy sem.

Amennyiben a beteget egy kórházi bentfekvés során több alkalommal is felvették az intenzív osztályra, csak az első műtét utáni intenzív osztályos felvételt vettük figyelembe.

Munkánk a korábbi hazai reprezentatív felmérés folytatásának tekinthető, ezért besorolásukhoz a korábbi felmérés során használt definíciót (AKIN) alkalmaztuk (Medve és mtsai 2011). Heveny vesekárosodottnak tekintettük a beteget, ha szérum kreatinin emelkedése nagyobb volt, mint  $26,4 \mu\text{mol/l}$ , vagy az indulási értékhez képest a növekedése 150-200% volt 6 órán keresztül. Vizelet ürítés alapján ez  $0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$  alatti diurézist jelentett, legalább 6 órán át. AKI I. súlyosságúnak tekintettük a beteget, ha a szérum kreatinin szint emelkedése  $26,4 \mu\text{mol/l}$  vagy annál nagyobb volt, vagy a kiindulási értékhez képest a növekedés 150-200% volt, vagy a diurézis  $0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ -nál kisebbnek bizonyult 6 órán át. AKI II. esetében a szérum kreatinin emelkedése az alap értéket tekintve, nagyobb volt, mint 200-300% vagy a diurézis kisebb volt, mint  $0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$  12 órán át. AKI III. besorolás a szérum kreatinin szintnek a kiindulási értékről történő nagyobb, mint 300%-os vagy  $354 \mu\text{mol/l}$  fölé emelkedését jelentette.

Kizártuk a vizsgálatból azokat,

- a. akik az intenzív osztályra történő felvételük alkalmával végstádiumú (dialízis függő) veseelégtelenségben szenvedtek,
- b. akiknél a műtét során szuprarenális kirekesztés vált szükségessé,
- c. akiknél a műtét a vesét is érintette, ezáltal a nefrons szám csökkent, megghiúsítva a szérum kreatinin diagnosztikus használhatóságát,
- d. akiknél a műtét a húgyhólyagot is érintette, így az IAP mérése bizonytalanná vált.

A vesekárosodás tényét csak az adatfeldolgozáskor definiáltuk. A vizsgálatba vont betegek névtelenek voltak, minden beteghez egy azonosító számot rendeltünk.

A következő adatokat rögzítettük prospektív módon, az intenzív osztályos felvétel időpontjában:

- nem,
- életkor,

- testsúly és testmagasság (mért vagy becsült),
- a kórházi felvétel ideje,
- az intenzív osztályos felvétel ideje,
- a műtét akut vagy elektív volta,
- a SAPS II („Simplified Acute Physiology Score”) és
- a SOFA („Sequential Organ Failure Assessment”) számításához szükséges paraméterek,
- a vér urea és kreatinin szintje,
- a szisztolés artériás nyomás (SAP),
- az artériás középnyomás (MAP),
- az intraabdominális nyomás (IAP),
- a centrális vénás nyomás (CVP),
- lélegeztetett betegekben az átlagos légúti nyomás (Pmean) és
- a kilégzésvégi nyomás (PEEP),
- valamint az elsődleges diagnózis(ok) – különös tekintettel a szepszisre. A szepszist a Surviving Sepsis Campaign 2012 definíciója alapján határoztuk meg.

A vizeletmennyiséget, a MAP-t, az IAP-t és CVP-t, lélegeztetett betegekben a Pmean-t és a PEEP-t 6, 12, 24, és 48 órával a felvételt követően is rögzítettük. A vér urea és kreatinin szintjét 24 és 48 óra múlva mértük.

Az IAP-t a húgyhólyagban mértük hanyattfekvő testhelyzetben a kilégzés végén. Nullapontnak a csípőlapát és a középső hónaljvonal metszéspontját tekintettük. A mérést 30-60 másodperccel 25 ml fiziológiás sóoldat beadása után végeztük úgy, hogy aktív hasizom tevékenység eközben ne legyen. Az eredményt Hgmm-ben adtuk meg (1 Hgmm = 1,36 vízcmm).

A méréseket kereskedelmi forgalomban levő intenzív osztályos monitorok ill. lélegeztetőgépek segítségével végeztük.

A betegek utánkövetése során rögzítettük az intenzív osztályos elbocsátásának idejét, esetleges elhalálózását.

Az adatokat elektronikusan, Excel-alapú adatgyűjtő rendszerben rögzítettük. Minden centrum a bevitt adatokat e-mailben továbbította az adott beteg vizsgálatának végét követő 48 órán belül a szervező központnak. A betegeket az ITO felvétel után 28 napon át követtük, rögzítettük az intenzív osztályos kimenetelt, az intenzív osztályos elbocsátás időpontját, a kórházi kimenetelt, valamint a kórházi elbocsátás időpontját.

#### 4.1.3 STATISZTIKAI ANALÍZIS

Az adatok analízisét az adatgyűjtés lezárulta után végeztük. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány (interquartile range – IQR) formában adtuk meg. A különböző csoportok adatainak mediánjait Mann-Whitney U-teszt segítségével, az előfordulási gyakoriságokat  $\chi^2$ -teszttel hasonlítottuk össze. A 95%-s konfidencia intervallumot (CI) Hosmer és Lemeshow módszerével állapítottuk meg. Statisztikailag szignifikánsnak fogadtuk el a csoportok közötti különbséget, ha  $p < 0,05$  értékű volt.

Szignifikáns különbség esetén ROC-analízist (Receiver Operating Characteristic) végeztünk. Az optimális küszöbértéket mind a Youden-index, mind az átlagos négyzetes hiba négyzetgyöke (RMSE – root mean squared error) alapján határoztuk meg (Bewick és mtsai 2004, Schisterman és mtsai 2005). A változók prediktivitását a pozitív és negatív valószínűségi hányados (likelihood ratio; LR+ illetve LR–) megadásával jellemeztük (15. ábra).

	LR	A probabilitás változása	Elfogadott minősítés
$LR+ = \frac{\text{szenzitivitás}}{1 - \text{specificitás}}$	A kóros állapot valószínűségének a <u>növekedése</u>		
	1	0	
	<b>2</b>	<b>≈ +15%</b>	<b>Kisfokú</b>
	<b>5</b>	<b>≈ +30%</b>	<b>Mérsékelt</b>
	<b>10</b>	<b>≈ +45%</b>	<b>Jelentős</b>
$LR- = \frac{1 - \text{szenzitivitás}}{\text{specificitás}}$	A kóros állapot valószínűségének a <u>csökkenése</u>		
	<b>0,1</b>	<b>≈ -45%</b>	<b>Jelentős</b>
	<b>0,2</b>	<b>≈ -30%</b>	<b>Mérsékelt</b>
	<b>0,5</b>	<b>≈ -15%</b>	<b>Kisfokú</b>
	1	0	

Vizsgálatunk a hemodinamikai változók tekintetében 25% különbséget 5%-s elsőfajú hibával legalább 80%-s statisztikai erővel tudott kimutatni ( $\alpha = 0,05$ ,  $\beta \geq 0,8$ ). Többszörös összehasonlításokor a Bonferroni-korrekción alkalmaztuk (Dunn 1961).

Mivel elméleti alapon nem lehet kizárni, hogy a CVP, a légúti nyomások és az IAP egymásra közvetlen hatással vannak, ezért függetlenségi vizsgálatként lineáris regressziós analízist végeztünk. Függetlennek fogadtuk el, és további analízisre csak akkor bocsátottuk a változókat, ha  $r < 0,3$  volt. A Pearson korrelációs  $r$  értékei alapján (IAP vs. CVP 0,225, IAP vs. PEEP -0,103, IAP vs. Pmean 0,174, CVP vs. PEEP 0,269, CVP vs. Pmean -0,300, PEEP vs. Pmean 0,096) ezeket a paramétereket egymástól függetlennek tekintettük és bevontuk a további vizsgálatokba.

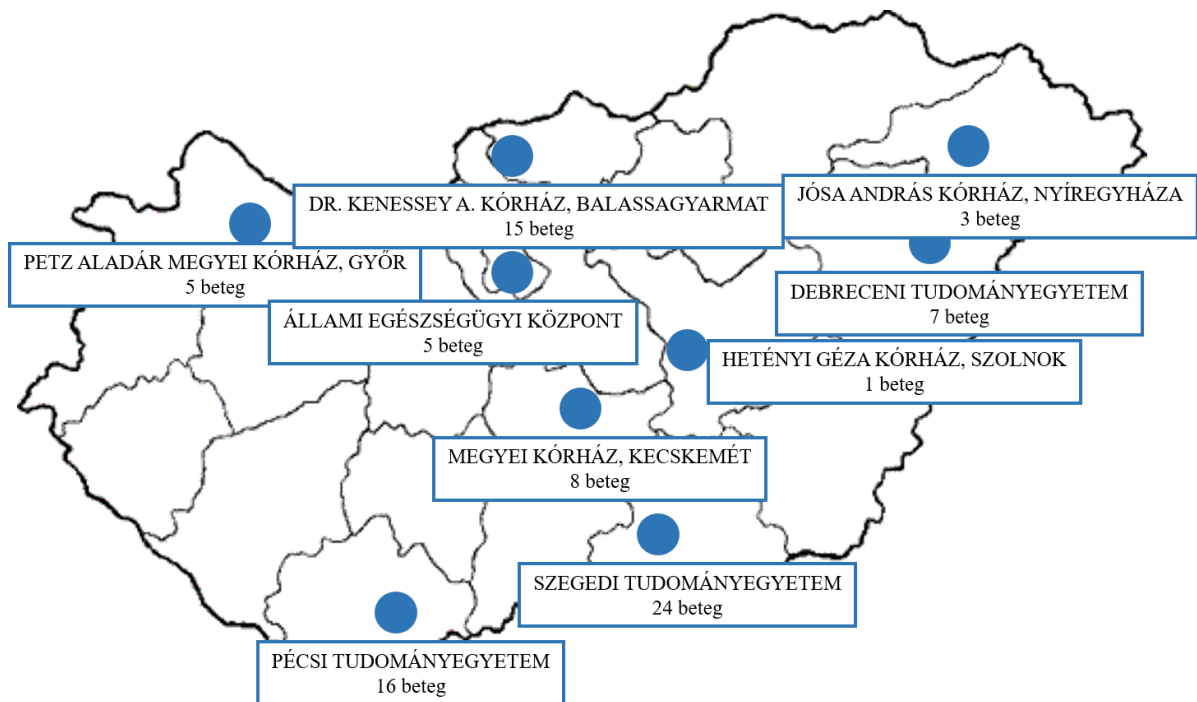
A statisztikai elemzést az International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS, 2015., Armonk, NY, US) for Windows 23.0 szoftvercsomaggal végeztük.

## 5 EREDMÉNYEK

### 5.1 DEMOGRÁFIAI ADATOK

A vizsgálatban 84 beteg (normál vesefunkciójú: 45 fő – 53,6%, veseelégtelen: 39 fő – 46,4%, ebből AKI I: 21 fő – 25%, AKI II: 9 fő – 10,7%, AKI III: 9 fő – 10,7%) adatait lehetett értékelni (16. ábra). Demográfiai adataikat a 6. táblázat mutatja be.

A műtéttípusok megoszlása a következő volt: gyomorrezekció – 9 (10,7%), bélműtét – 28 (33,3%), rektumrezekció – 19 (22,6%) (összesen – 56 [66,7%]), májrezekció – 3 (3,6%), hasnyálmirigy rezekció – 4 (4,8%), aortán végzett beavatkozás – 13 (15,5%), trauma – 5 (6,0%), egyéb – 3 (3,6%).



**15. ábra.** A betegek centrumonkénti megoszlása.

6. táblázat. A betegek demográfiai adatai (esetszám és %-os gyakoriság, ill. medián és IQR).

	Normális vesefunkció (n =45)	AKI (összes) (n =39)	AKI I (n =9)	AKI II (n =9)	AKI I+II (n =18)	AKI III (n =21)	
<b>Férfi/nő</b>	30/15 (66,7/33,3%)	19/20 (48,7/51,3%)	3/6 (33,3/66,6%)	5/4 (55,6/44,4%)	8/10 (44,4/55,6%)	11/10 (52,4/47,6%)	
<b>Életkor (év)</b>	65,0 (60,0-76,5)	68,0 (59,0-79,0)	63,0 (53,5-73,5)	79,0 (66,0-85,5) <sup>a,f,k</sup>	69,5 (58,5-82,3)	64,0 (57,0-74,5)	
<b>Szeepszis</b>	3 (6,7%)	16 (41,0%) <sup>e</sup>	1 (11,1%)	4 (44,4%)	5 (27,8%) <sup>a</sup>	11 (52,4%) <sup>f</sup>	
<b>SAPS II</b>	33,0 (22,0-40,0)	49,5 (32,8-65,3) <sup>c</sup>	20,0 (17,0-38,5) <sup>j</sup>	49,0 (35,0-78,5) <sup>b</sup>	35,5 (19,8-52,5) <sup>g</sup>	59,5 (49,3-66,0) <sup>e</sup>	
<b>SOFA</b>	5,0 (2,0-10,0)	10,0 (5,8-11,8) <sup>d</sup>	4,0 (3,0-9,0) <sup>g</sup>	7,5 (4,5-9,8)	6,5 (3,0-10,0) <sup>h</sup>	11,0 (9,3-14,0) <sup>e</sup>	
<b>Non-renal SOFA</b>	3,0 (1,0-7,0)	7,0 (4,0-9,0) <sup>b</sup>	4,0 (2,0-8,5)	6,0 (3,5-8,0)	4,5 (3,0-8,0)	8,0 (4,0-10,5) <sup>e</sup>	
<b>Szérum albumin (g/l)</b>	29,4 (24,0-35,5)	26,9 (22,1-32,1)	29,0 (22,5-33,1)	26,0 (23,0-33,8)	27,0 (23,-33,0)	26,3 (20,5-30,5)	
<b>Szérum laktát (mmol/l)</b>	1,5 (1,1-2,4)	2,4 (1,8-3,5) <sup>b</sup>	2,0 (1,3-2,6)	3,2 (1,8-6,0) <sup>a</sup>	2,3 (1,5-3,4)	2,4 (1,6-3,7) <sup>a</sup>	
<b>BUN (mmol/l)</b>	<b>Preope- rative</b>	7,0 (4,5-9,0)	8,7 (5,1-14,8)	6,8 (5,7-20,7)	7,5 (5,8-9,7)	6,9 (5,9-10,3)	10,0 (4,5-20,4)
	<b>Felvételkor</b>	5,1 (3,9-7,3)	10,0 (5,5-15,9) <sup>e</sup>	6,0 (4,4-15,7)	7,1 (6,2-10,5)	6,8 (5,6-10,4) <sup>a</sup>	10,8 (5,3-18,2) <sup>d</sup>
	<b>24 óra múlva</b>	5,7 (4,2-8,4)	11,2 (6,9-17,1) <sup>e</sup>	6,9 (4,9-14,3)	10,5 (7,1-14,9) <sup>b</sup>	9,0 (5,5-14,0) <sup>b</sup>	12,8 (9,2-20,7) <sup>e</sup>
	<b>48 óra múlva</b>	5,3 (3,4-8,2)	12,7 (6,1-17,3) <sup>e</sup>	6,3 (4,2-14,4) <sup>f</sup>	10,5 (8,1-14,7) <sup>b</sup>	10,4 (5,5-15,0) <sup>b,f</sup>	14,4 (9,6-22,4) <sup>e</sup>

A 6. táblázat folytatása az 56. oldalon található.



A 6. táblázat folytatása.

		<b>Normális vesefunkció (n =45)</b>	<b>AKI (összes) (n =39)</b>	<b>AKI I (n =9)</b>	<b>AKI II (n =9)</b>	<b>AKI I+II (n =18)</b>	<b>AKI III (n =21)</b>
<b>Szérum kreatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	<b>Preope- rative</b>	84,5 (70,0-104,0)	95,5 (72,5-137,0)	89,0 (72,5-117,5)	77,0 (71,3-120,5)	81,0 (71,8-117,3)	107,0 (81,0-211,5) <sup>a</sup>
	<b>Felvételkor</b>	73,0 (56,0-89,5)	127,0 (71,8-212,5) <sup>d</sup>	88,0 (62,5-149,0)	77,0 (66,0-127,0) <sup>f</sup>	79,5 (65,3-141,5) <sup>g</sup>	160,0 (96,5-306,5) <sup>e</sup>
	<b>24 óra múlva</b>	76,0 (57,8-97,3)	120,0 (70,5-263,0) <sup>e</sup>	111,0 (60,0-117,5) <sup>h</sup>	88,0 (60,5-153,5) <sup>g</sup>	88,0 (61,8-123,0) <sup>i</sup>	248,5 (124,5-356,5) <sup>e</sup>
	<b>48 óra múlva</b>	61,0 (53,8-81,5)	113,0 (62,0-294,0) <sup>d</sup>	90,0 (40,0-104,5) <sup>i</sup>	80,0 (52,0-106,5) <sup>h</sup>	82,5 (47,8-103,8) <sup>j</sup>	281,0 (136,8-375,5) <sup>e</sup>
<b>Lélegeztetett</b>	19 (42,2%)	25 (64,1%) <sup>a</sup>	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9 (50,0%)	16 (76,2%) <sup>b</sup>	
<b>Intenzív osztályos mortalitás</b>	2 (4,4%)	9 (24%) <sup>b</sup>	0 (0%)	1 (11,1%)	1 (5,6%) <sup>f</sup>	8 (38,1%) <sup>c</sup>	
<b>Kórházi mortalitás</b>	5 (11,1%)	13 (33,3%) <sup>a</sup>	1 (11%)	2 (22,2%)	3 (16,7%) <sup>f</sup>	10 (47,6%) <sup>c</sup>	
<b>Intenzív osztályos tartózkodás (nap)</b>	2,0 (2,0-4,0)	5,0 (2,0-11,5) <sup>d</sup>	3,0 (3,0-12,0)	5,5 (2,0-28,8)	3,0 (2,0-12,0) <sup>a</sup>	6,5 (2,0-11,5) <sup>c</sup>	
<b>Kórházi tartózkodás (nap)</b>	11,0 (9,0-14,0)	13,0 (8,0-18,5)	13,0 (8,0-30,0)	9,0 (8,0-26,0)	11,5 (8,0-27,0)	13,0 (7,3-16,0)	

<sup>a</sup>:  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>:  $p \leq 0,01$ ; <sup>c</sup>:  $p \leq 0,005$ ; <sup>d</sup>:  $p \leq 0,001$ ; <sup>e</sup>:  $p \leq 0,0001$  a normális vesefunkciójú csoporthoz; <sup>f</sup>:  $p \leq 0,05$ ; <sup>g</sup>:  $p \leq 0,01$ ; <sup>h</sup>:  $p \leq 0,005$ ; <sup>i</sup>:  $p \leq 0,001$ ;

<sup>j</sup>:  $p \leq 0,0001$  az AKI III csoporthoz; <sup>k</sup>:  $p \leq 0,05$  az AKI I csoporthoz viszonyítva. A szignifikáns eltérések háttere kiemelve.

Az AKI-t szenvedett betegek között nagyobb arányban fordult elő szepszis, intenzív osztályra történt felvételükkor magasabb értékeket értek el a súlyossági pontrendszerekben, emelkedettebb volt a szérum laktátszintjük és nagyobb arányban igényeltek gépi lélegeztetést. Szignifikánsan nagyobb volt körükben az intenzív osztályos és a kórházi mortalitás, valamint hosszabb ideig igényeltek intenzív osztályos kezelést. Nem találtunk ugyanakkor statisztikailag szignifikáns különbséget a betegek életkorában, nemi megoszlásában, szérum albumin szintjében, de az intenzív osztályos felvételkor tapasztalt BUN és szérum kreatinin értékekben sem.

Tekintettel arra, hogy az AKI III súlyosságú csoport adatai statisztikailag szignifikánsan eltértek a többi vesekárosodott betegétől, valamint ebbe a csoportba annyi beteget lehetett besorolni, mint az AKI I és II csoportba együttesen, a legsúlyosabb AKI-t szenvedő betegek adatait összehasonlítottuk a többi vesekárosodott betegével. Az AKI III. csoportban szignifikánsan magasabbak voltak a SAPS II és SOFA (de nem a non-renal SOFA) pontszámok, gyakoribb volt a szepszis, több volt a lélegeztetésre szoruló betegek aránya, magasabb volt az intenzív osztályos és a kórházi mortalitás.

## 5.2 A FELVÉTELKOR MÉRT PARAMÉTEREK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL

Az intenzív osztályra történő felvételkor az AKI csoportban a SAP és a MAP szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a no-AKI csoportban (7. táblázat). Ez a különbség szignifikáns maradt az AKI III csoportban is.

Nem volt szignifikáns különbség az IAP tekintetében az AKI II csoportot leszámítva. Ebben a csoportban a medián elérte az intraabdominális hipertenzió I. stádiumát, de az adatok felső kvartilise már a IV. stádiumnak felelt meg. A jelenség csak ebben a betegpopulációban jelentkezett, a többi alcsoportban a medián a normális tartományba, míg a felső kvartilis az IAH I. stádiumát jelentő 12-15 Hgmm tartományba vagy csupán kicsivel efölé esett. Ugyanakkor IAH II. stádiumban és afölött szignifikánsan gyakoribb volt az AKI (8. táblázat).

A CVP nem különbözött a normális vesefunkciójú és az AKI csoport között, ugyanakkor az AKI III csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az AKI I csoporthoz viszonyítva (9. táblázat). A két csoport értékei csak egymáshoz képest különböztek, a normális vesefunkciójú csoporthoz viszonyítva szignifikáns eltérés nem volt.

A PEEP nem különbözött a normális vesefunkciójú és az AKI csoport között, ugyanakkor mind az AKI I, mind az AKI I+II csoportban magasabb volt, mint akár a normál vesefunkciójú, akár az AKI III csoportban.

A Pmean tekintetében nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a csoportok között.

**7. táblázat.** A betegek elsődleges hemodinamikai adatai az intenzív osztályra történt felvételkor (medián és IQR).

Hemodinamikai és lélegeztetési paraméterek (Hgmm)	Normális vesefunkció (n=45)	AKI (összes) (n=39)	AKI I (n=9)	AKI II (n=9)	AKI I+II (n=18)	AKI III (n=21)
SAP	138 (116-152)	129 (98-132) <sup>b</sup>	131 (111-144)	115 (85-130)	129 (98-132)	129 (94-130) <sup>b</sup>
MAP	89 (77-100)	82 (65-91) <sup>a</sup>	82 (72-92)	81 (65-95)	82 (65-91)	80 (60-88) <sup>a</sup>
IAP	10,0 (6,3-13,3)	11,0 (6,9-15,7)	7,4 (5,8-15,0)	14,0 (10,0-25,6) <sup>a,d</sup>	11,0 (6,9-15,7)	11,0 (5,8-14,7)
CVP	5,8 (2,0-9,5)	6,0 (4,0-8,2)	7,0 (5,6-10,5) <sup>c</sup>	7,0 (5,6-10,5)	6,0 (4,0-8,8)	5,0 (3,5-7,5)
PEEP	3,8 (3,7-4,4)	4,0 (3,8-5,9)	6,7 (4,3-11,6) <sup>a,c</sup>	4,0 (3,8-4,0)	4,0 (3,8-5,9) <sup>a,c</sup>	3,8 (3,7-5,0)
Pmean	8,6 (7,0-10,3)	9,0 (7,5-11,4)	9,0 (7,6-10,4)	8,5 (6,3-10,8)	9,5 (7,5-11,8)	9,0 (7,9-13,0)

<sup>a</sup>:  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>:  $p \leq 0,01$  a normális vesefunkciójú csoporthoz; <sup>c</sup>:  $p \leq 0,05$  az AKI III csoporthoz;

<sup>d</sup>:  $p \leq 0,05$  az AKI I csoporthoz viszonyítva. A szignifikáns eltérések háttere kiemelve.

**8. táblázat.** Az intraabdominális nyomás megoszlása az intraabdominális hipertenzió stádiumainak megfelelően normál vesefunkciójú és heveny vesekárosodást szenvedett betegekben felvételkor.

IAP	AKI nincs	AKI van	p
<12 Hgmm	31 (69%)	22 (31%)	NS
>12 Hgmm	14 (47%)	16 (53%)	
<16 Hgmm	43 (60%)	29 (40%)	<0,01
>16 Hgmm	2 (18%)	9 (82%)	
<20 Hgmm	45 (57%)	34 (43%)	<0,05
>20 Hgmm	0 (0%)	4 (100%)	
<25 Hgmm	45 (57%)	35 (43%)	0,055
>25 Hgmm	0 (0%)	3 (100%)	

**9. táblázat.** A centrális vénás nyomás megoszlása normál vesefunkciójú és heveny vesekárosodást szenvedett betegekben felvételkor.

CVP	AKI nincs	AKI van	p
<5 Hgmm	22 (61%)	14 (39%)	NS
>5 Hgmm	23 (48%)	25 (52%)	
<10 Hgmm	34 (52%)	32 (48%)	NS
>10 Hgmm	11 (61%)	7 (39%)	
<15 Hgmm	42 (53%)	38 (47%)	NS
>15 Hgmm	3 (75%)	1 (25%)	

### 5.3 A FELVÉTELKOR MÉRT PARAMÉTEREKBŐL SZÁRMAZTATOTT VÁLTOZÓK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL

A RPP optimális kiszámítási módjának megtalálásához a MAP értékéből levontuk a vese vénás nyomását növelő valamennyi szóba jöhető paramétert, illetve ezek összes lehetséges kombinációját. Megvizsgáltuk azt a lehetőséget is, hogy nem a MAP, hanem a SAP lenne az artériás oldal meghatározó paramétere. A vénás oldal tényezőinél figyelembe vettük az azóta visszavont filtrációs gradiens létjogosultságának lehetőségét, és ebből is származtattunk paramétereket (10-11. táblázat).

Az abdominális (MAP-IAP) és szisztémás perfúziós (MAP-CVP) nyomás közül az előbbi mutatott statisztikailag nagyobb szignifikanciát a no-AKI/AKI csoportok között. Az IAP kétszeres szorzóval történő figyelembevétele nem eredményezett nagyobb különbséget AKI tekintetében a teljes (lélegeztetett és nem lélegeztetett) betegpopulációban. A no-AKI és AKI csoport között a legnagyobb szignifikanciával rendelkező paraméterek a  $MAP-(2 \times IAP + P_{mean})$  és a  $MAP-(2 \times IAP + CVP + P_{mean})$  voltak. Ezeknél a paramétereknél minden AKI stádiumban is szignifikáns csökkenés volt kimutatható az AKI-t nem szenvedett betegek értékeihez viszonyítva.

Magas szignifikanciájú különbséget találtunk a  $SAP-(2 \times IAP)$ , a  $SAP-(IAP + CVP)$  és a  $SAP-(2 \times IAP + CVP)$  esetében. Ezeknél a változóknál az AKI I csoportban nem volt szignifikáns csökkenés a normális vesefunkciójú csoporthoz képest.

A diasztolés nyomás segítségével számított RPP-k mind a MAP-nál, mind a SAP-nál rosszabb szignifikancia mellett különítették el az AKI csoportot. Ez alól a megállapítás alól csupán az jelent kivételt, ha az IAP-t kétszeres szorzóval vettük tekintetbe.

A pulzusnyomásból származtatott paraméterek csak igen alacsony szignifikanciaszint mellett tudták elkülöníteni a vesekárosodást szenvedő betegeket, a ROC analízis során kapott görbe alatti területek 0,6-0,7 közé estek.

A légúti nyomások közül a PEEP figyelembevétele nem javította, hanem ellenkezőleg: csökkentette a statisztikai szignifikancia szintet minden paraméternél. A  $P_{mean}$ -t az APP-ből levonva romlott a szignifikancia szintje. Ha a CVP-t is szerepeltettük az egyenletben, a  $p$  értéke megegyezett a lélegeztetés nélkül tapasztalt értékkel, és tovább javult, amikor az IAP-t kétszeres szorzóval vettük figyelembe – CVP-vel és anélkül egyaránt. A felsorolt

jelenségek csupán a MAP-ból származtatott paraméterek esetén voltak megfigyelhetőek, SAP esetén a szignifikancia jelentősen romlott.

ROC analízist végeztünk a különböző paraméterek optimális küszöbértékének, szenzitivitásának, specificitásának és valószínűségi hányadosának meghatározására (12. táblázat, 15-19. ábra). A MAP-(IAP+Pmean), a MAP-(IAP+CVP+Pmean) és a MAP-(2×IAP+CVP+Pmean) mind az AUC, mind az egyéb statisztikai mutatók tekintetében egyenrangúaknak bizonyultak a súlyossági pontrendszerekkel. A szisztolés és diasztolés nyomásból származtatott paraméterek prediktivitása jelentősen elmaradt a MAP felhasználásával számított változókénál.

**10. táblázat.** A betegek MAP-ból származtatott hemodinamikai adatai az intenzív osztályra történt felvételkor (medián és IQR).

Hemodinamikai és lélegeztetési paraméterek (Hgmm)	Normális vesefunkció (n =45, lélegeztetett n =18)	AKI (összes) (n =39, lélegeztetett n =24)	AKI I (n =9, lélegeztetett n =4)	AKI II (n =9, lélegeztetett n =5)	AKI I+II (n =18, lélegeztetett n =9)	AKI III (n =21, lélegeztetett n =15)
MAP-IAP	78 (69-93)	65 (49-85) <sup>c</sup>	66 (60-86)	59 (47-81)	65 (49-85) <sup>a,f</sup>	65 (46-81) <sup>b</sup>
MAP-(2×IAP)	66 (59-87)	53 (38-75) <sup>c</sup>	54 (45-79)	33 (30-77)	53 (38-75) <sup>a,f</sup>	50 (39-74) <sup>b</sup>
MAP-CVP	83 (71-95)	73 (57-85) <sup>b</sup>	73 (62-89)	83 (58-86)	75 (60-86)	72 (53-83) <sup>b</sup>
MAP-(IAP+CVP)	71 (62-87)	56 (42-77) <sup>c</sup>	55 (51-81)	55 (40-81)	56 (42-77) <sup>a,f</sup>	58 (41-77) <sup>b</sup>
MAP-(2×IAP+CVP)	62 (52-80)	45 (31-68) <sup>c</sup>	47 (35-73)	27 (24-71)	45 (31-68) <sup>a,f</sup>	45 (32-70) <sup>b</sup>
MAP-(IAP+PEEP)	67 (63-94)	58 (42-69) <sup>b</sup>	56 (39-61) <sup>a</sup>	44 (40-57) <sup>a</sup>	58 (42-69) <sup>c</sup>	65 (43-72)
MAP-(2×IAP+PEEP)	59 (52-84)	46 (30-61) <sup>b</sup>	45 (33-47) <sup>b</sup>	29 (29-48)	46 (30-61) <sup>b</sup>	52 (34-67)
MAP-(CVP+PEEP)	83 (70-94)	72 (56-85) <sup>c</sup>	83 (70-94)	82 (57-85)	74 (59-86) <sup>a</sup>	71 (52-82) <sup>b</sup>
MAP-(IAP+CVP+PEEP)	69 (54-82)	49 (37-65) <sup>b</sup>	46 (30-50) <sup>b</sup>	36 (33-52)	49 (37-65) <sup>c</sup>	55 (37-68)
MAP-(2×IAP+CVP+PEEP)	51 (43-73)	40 (21-57) <sup>a</sup>	33 (23-39) <sup>b</sup>	23 (18-62) <sup>a</sup>	40 (21-57) <sup>b</sup>	42 (28-63)
MAP-(IAP+Pmean)	62 (56-93)	50 (37-59) <sup>b</sup>	53 (41-58) <sup>a</sup>	40 (36-53)	50 (37-59) <sup>b</sup>	47 (37-62) <sup>a</sup>
MAP-(2×IAP+Pmean)	53 (47-88)	36 (27-48) <sup>d</sup>	42 (34-45) <sup>b</sup>	26 (22-67) <sup>a</sup>	36 (27-48) <sup>a</sup>	32 (29-51) <sup>c</sup>
MAP-(CVP+Pmean)	65 (60-87)	57 (42-68) <sup>a</sup>	53 (38-63)	58 (47-83)	54 (47-72)	58 (41-68) <sup>a</sup>
MAP-(IAP+CVP+Pmean)	55 (50-82)	41 (30-52) <sup>c</sup>	43 (31-47) <sup>a</sup>	33 (29-46)	41 (30-52) <sup>b</sup>	40 (31-57) <sup>a</sup>
MAP-(2×IAP+CVP+Pmean)	45 (39-76)	30 (20-40) <sup>d</sup>	30 (25-36) <sup>b</sup>	20 (14-56) <sup>a</sup>	30 (20-40) <sup>b</sup>	30 (20-44) <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: p ≤0,05; <sup>b</sup>: p ≤0,01; <sup>c</sup>: p ≤0,005; <sup>d</sup>: p ≤0,001 a normális vesefunkciójú csoporthoz; <sup>e</sup>: p ≤0,05;

<sup>f</sup>: p ≤0,01 az AKI III csoporthoz; <sup>g</sup>: p ≤0,05 az AKI I csoporthoz viszonyítva.

A szignifikáns eltérések háttere kiemelve.

**11. táblázat.** A betegek SAP-ból származtatott hemodinamikai adatai intenzív osztályra történt felvételkor (medián és IQR).

Hemodinamika i és lélegeztetési paraméterek (Hgmm)	Normális vesefunkció (n =45, lélegeztetett n =18)	AKI (összes) (n =39, lélegeztetett n =24)	AKI I (n =9, lélegeztetett n =4)	AKI II (n =9, lélegeztetett n =5)	AKI I+II (n =18, lélegeztetett n =9)	AKI III (n =21, lélegeztetett n =15)
SAP-IAP	130 (107-142)	112 (86-124) <sup>c</sup>	123 (105-130)	96 (73-115) <sup>b</sup>	112 (88-124) <sup>a</sup>	114 (80-123) <sup>b</sup>
SAP-(2×IAP)	118 (100-131)	99 (72-115) <sup>d</sup>	108 (92-120)	69 (60-104) <sup>b</sup>	94 (69-115) <sup>b,g</sup>	100 (69-114) <sup>b</sup>
SAP-CVP	132 (112-151)	120 (92-128) <sup>c</sup>	126 (107-133)	113 (82-141)	123 (95-132) <sup>a</sup>	117 (90-127) <sup>b</sup>
SAP-(IAP+CVP)	123 (99-135)	104 (79-117) <sup>d</sup>	113 (96-121)	88 (66-112) <sup>b</sup>	102 (79-118) <sup>b</sup>	106 (75-119) <sup>b</sup>
SAP-(2×IAP+CVP)	116 (88-130)	93 (67-109) <sup>d</sup>	108 (84-111)	64 (53-100) <sup>b</sup>	85 (64-110) <sup>b</sup>	95 (66-109) <sup>b</sup>
SAP-(IAP+PEEP)	119 (97-143)	100 (75-116) <sup>a</sup>	106 (77-126)	72 (59-92) <sup>b</sup>	84 (68-114) <sup>a,e</sup>	103 (84-116)
SAP-(2×IAP+PEEP)	105 (86-133)	92 (64-103) <sup>a</sup>	94 (71-113)	58 (43-81) <sup>a</sup>	79 (57-99) <sup>a,e</sup>	94 (76-106)
SAP-(CVP+PEEP)	132 (112-151)	120 (91-127) <sup>c</sup>	126 (106-132)	112 (81-141)	123 (94-131) <sup>a</sup>	116 (89-127) <sup>b</sup>
SAP-(IAP+CVP+PEEP)	105 (87-134)	90 (68-109) <sup>a</sup>	97 (68-114)	65 (52-85) <sup>a</sup>	77 (61-104) <sup>a,e</sup>	95 (79-110)
SAP-(2×IAP+CVP+PEEP)	98 (76-124)	81 (55-96)	85 (63-100)	51 (35-74) <sup>a</sup>	68 (51-89) <sup>a,e</sup>	89 (70-99)
SAP-(IAP+Pmean)	116 (92-156)	90 (69-109) <sup>a</sup>	103 (79-123)	69 (54-86) <sup>b</sup>	82 (66-110) <sup>a</sup>	102 (67-109)
SAP-(2×IAP+Pmean)	105 (81-147)	83 (56-98) <sup>a</sup>	91 (73-110)	56 (38-75) <sup>b,g</sup>	76 (54-95) <sup>a</sup>	88 (58-98)
SAP-(CVP+Pmean)	110 (93-150)	98 (77-118) <sup>a</sup>	106 (76-124)	92 (67-128)	92 (71-125)	99 (79-112)
SAP-(IAP+CVP+Pmean)	107 (82-145)	83 (62-102) <sup>a</sup>	94 (70-111)	62 (47-79) <sup>b</sup>	75 (54-95) <sup>a</sup>	90 (63-102)
SAP-(2×IAP+CVP+Pmean)	101 (72-137)	77 (51-89) <sup>a</sup>	82 (65-97)	49 (31-68) <sup>b,e,g</sup>	68 (48-85) <sup>a</sup>	79 (55-92)

a:  $p \leq 0,05$ ; b:  $p \leq 0,01$ ; c:  $p \leq 0,005$ ; d:  $p \leq 0,001$  a normális vesefunkciójú csoporthoz; e:  $p \leq 0,05$ ;

f:  $p \leq 0,01$  az AKI III csoporthoz; g:  $p \leq 0,05$  az AKI I csoporthoz viszonyítva.

A szignifikáns eltérések háttere kiemelve.



12. táblázat. A felvételkor mért paraméterek optimális küszöbértékei, prediktivitásuk.

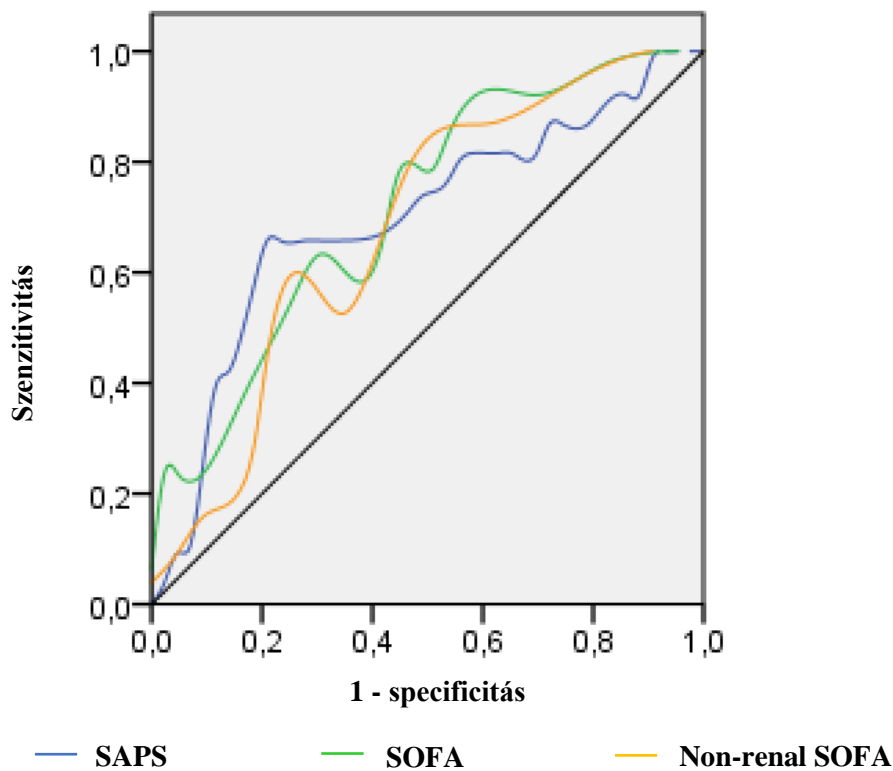
	ROC AUC (95% CI)	Küszöb- érték (pont, Hgmm)	Szenzi- tivitás	Speci- ficitás	LR+	LR-
SAPS II	0,696 (0,577-0,814)	41,5 <sup>a, b</sup>	0,658 <sup>a, b</sup>	0,791 <sup>a, b</sup>	3,143	0,433
SOFA	0,717 (0,607-0,827)	7,5 <sup>a, b</sup>	0,632 <sup>a, b</sup>	0,698 <sup>a, b</sup>	2,089	0,528
Nem-renális SOFA	0,670 (0,554-0,785)	3,5 <sup>a, b</sup>	0,769 <sup>a, b</sup>	0,556 <sup>a, b</sup>	1,731	0,415
Szérum laktát	0,665 (0,546-0,785)	1,95 <sup>a, b</sup>	0,684 <sup>a, b</sup>	0,689 <sup>a, b</sup>	2,199	0,458
MAP	0,625 <sup>†</sup> (0,535-0,769)	86,5 <sup>a, b</sup>	0,556 <sup>a, b</sup>	0,692 <sup>a, b</sup>	1,806	0,642
MAP-IAP	0,688 <sup>†</sup> (0,572-10,804)	67,5 <sup>a, b</sup>	0,822 <sup>a, b</sup>	0,564 <sup>a, b</sup>	1,886	0,315
MAP-(2×IAP)	0,690 <sup>†</sup> (0,572-0,807)	48,5 <sup>a</sup> 58,5 <sup>b</sup>	0,933 <sup>a</sup> 0,756 <sup>b</sup>	0,462 <sup>a</sup> 0,615 <sup>b</sup>	1,733 1,964	0,144 0,397
MAP-CVP	0,723 <sup>†</sup> (0,565-0,881)	65,5 <sup>a</sup> 69,5 <sup>b</sup>	0,889 <sup>a</sup> 0,778 <sup>b</sup>	0,500 <sup>a</sup> 0,583 <sup>b</sup>	1,778 <sup>a</sup> 1,867 <sup>b</sup>	0,222 <sup>a</sup> 0,381 <sup>b</sup>
MAP-(IAP+CVP)	0,695 <sup>†</sup> (0,580-0,810)	56,5 <sup>a</sup> 61,0 <sup>b</sup>	0,889 <sup>a</sup> 0,778 <sup>b</sup>	0,513 <sup>a</sup> 0,590 <sup>b</sup>	1,825 1,896	0,217 0,377
MAP- (2×IAP+CVP)	0,697 <sup>†</sup> (0,579-0,815)	48,5 <sup>a, b</sup>	0,844 <sup>a, b</sup>	0,590 <sup>a, b</sup>	2,058	0,264
MAP- (IAP+Pmean)	0,796 <sup>†</sup> (0,641-0,950)	58,7 <sup>a, b</sup>	0,733 <sup>a, b</sup>	0,792 <sup>a, b</sup>	3,520	0,337
MAP- (2×IAP+Pmean)	0,782 <sup>†</sup> (0,617-0,948)	48,0 <sup>a, b</sup>	0,786 <sup>a, b</sup>	0,773 <sup>a, b</sup>	3,457	0,277
MAP-(IAP+CVP+ Pmean)	0,794 <sup>†</sup> (0,640-0,949)	50,0 <sup>a, b</sup>	0,800 <sup>a, b</sup>	0,708 <sup>a, b</sup>	2,743	0,282
MAP-(2×IAP+ CVP+Pmean)	0,791 <sup>†</sup> (0,627-0,954)	40,8 <sup>a, b</sup>	0,786 <sup>a, b</sup>	0,818 <sup>a, b</sup>	4,321	0,262
SAP-IAP	0,701 <sup>†</sup> (0,588-0,813)	65,3 <sup>a</sup> 108,4 <sup>b</sup>	0,947 0,553	0,022 0,267	0,969 0,754	2,368 1,678
SAP-(2×IAP)	0,708 <sup>†</sup> (0,596-0,819)	50,6 <sup>a</sup> 90,3 <sup>b</sup>	0,947 0,658	0,022 0,200	0,969 0,822	2,368 1,711
SAP-CVP	0,681 <sup>†</sup> (0,567-0,795)	76,6 115,0	0,872 0,564	0,022 0,289	0,892 0,793	5,769 1,509
SAP-(IAP+CVP)	0,708 <sup>†</sup> (0,596-0,820)	60,2 99,4	0,921 0,579	0,022 0,267	0,942 0,789	3,553 1,579
SAP- (2×IAP+CVP)	0,709 <sup>†</sup> (0,597-0,820)	48,4 82,3	0,921 0,684	0,022 0,200	0,942 0,855	3,553 1,579
SAP-(IAP+PEEP)	0,714 <sup>†</sup> (0,547-0,882)	62,1 110,7	0,952 0,381	0,059 0,471	1,012 0,720	0,810 1,315
SAP-(2×IAP+ PEEP)	0,689 <sup>†</sup> (0,516-0,862)	46,8 87,8	0,952 0,571	0,059 0,353	1,012 0,883	0,810 1,214
SAP-(CVP+PEEP)	0,684 <sup>†</sup> (0,570-0,798)	76,1 119,5	0,872 0,513	0,022 0,333	0,892 0,769	5,769 1,462
SAP-(IAP+CVP+ PEEP)	0,699 <sup>†</sup> (0,530-0,868)	57,7 107,0	0,905 0,333	0,059 0,529	0,961 0,708	1,619 1,259
SAP-(2×IAP+ CVP+PEEP)	0,669 <sup>†</sup> (0,492-0,847)	77,5	0,667	0,353	1,030	0,944

A 12. táblázat folytatása.

	ROC AUC (95% CI)	Küszöb- érték (pont, Hgmm)	Szenzi- tivitás	Speci- ficitás	LR+	LR-
<b>SAP-(IAP+Pmean)</b>	0,714 <sup>†</sup> (0,531-0,898)	54,1 96,3	0,952 0,476	0,071 0,429	1,026 0,833	0,667 1,222
<b>SAP-(2×IAP+ Pmean)</b>	0,714 <sup>†</sup> (0,530-0,899)	40,7 91,3	0,952 0,381	0,071 0,500	1,026 0,762	0,667 1,238
<b>SAP-(CVP+ Pmean)</b>	0,688 <sup>†</sup> (0,515-0,861)	64,0 104,7	0,920 0,440	0,067 0,467	0,986 0,825	1,200
<b>SAP-(IAP+CVP+ Pmean)</b>	0,721 <sup>†</sup> (0,539-0,903)	48,7 87,3	0,952 0,476	0,071 0,357	1,026 0,741	0,667 1,467
<b>SAP- (2×IAP+CVP+ Pmean)</b>	0,711 <sup>†</sup> (0,524-0,898)	33,6 75,3	0,952 0,571	0,071 0,357	1,026 0,889	0,667 1,200

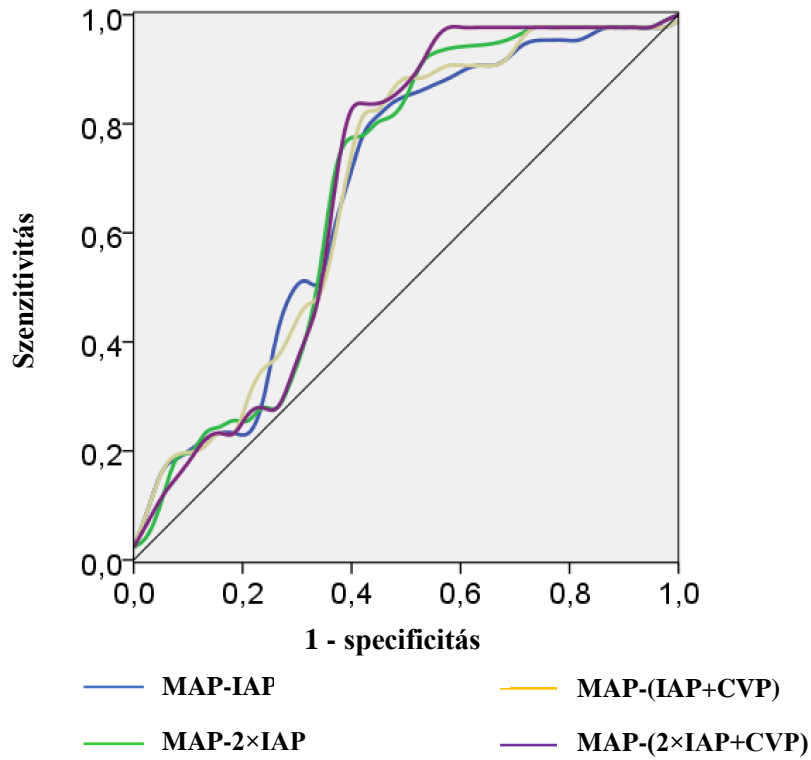
<sup>a</sup> Youden-index alapján; <sup>b</sup> RMSE alapján számolva; <sup>†</sup>1-AUC; LR: likelihood ratio.

A leginkább prediktív változók háttére kiemelve.

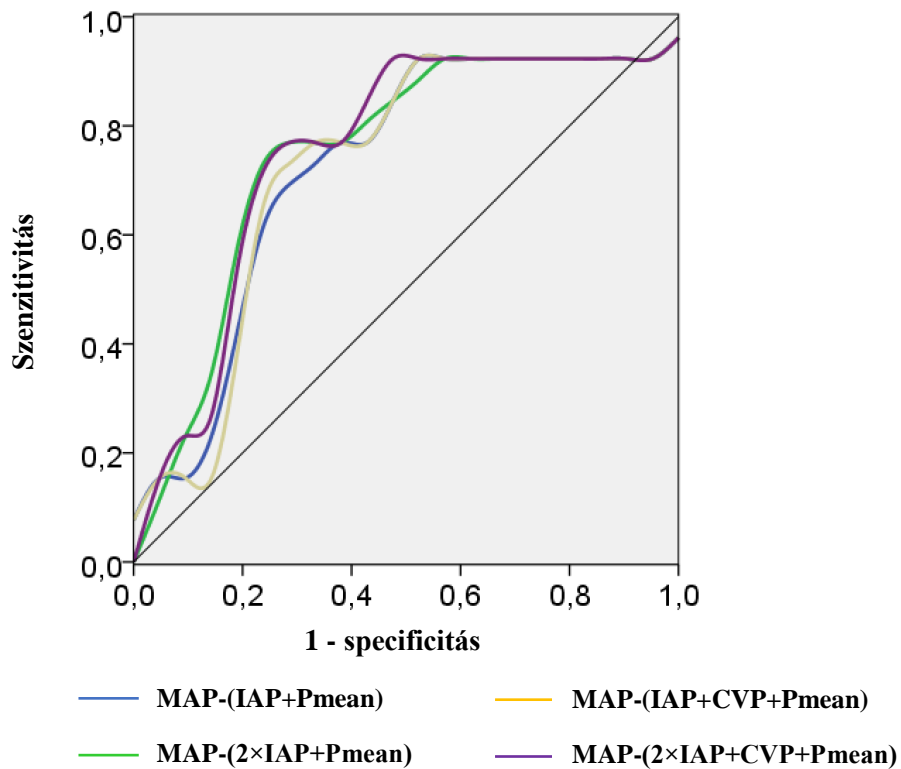


16. ábra. A súlyossági pontrendszerek AKI-ra vonatkoztatott ROC analízise.

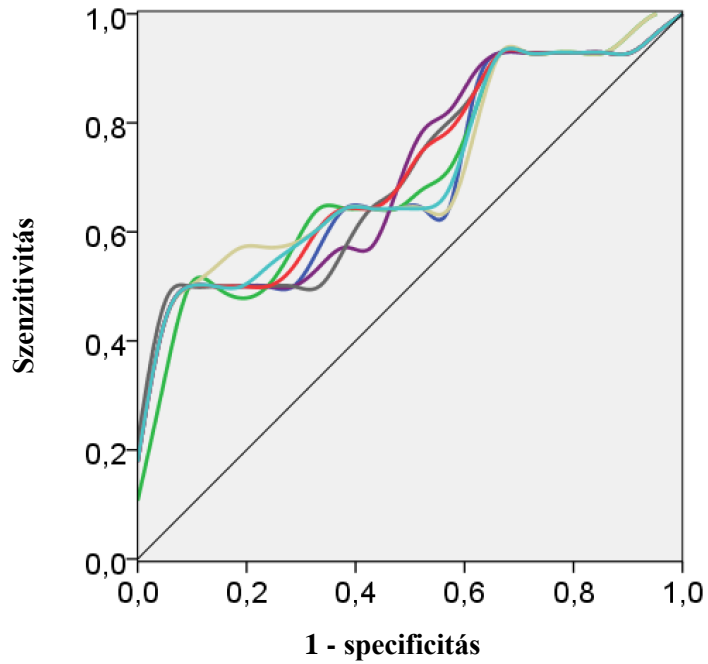
a)



b)



**17. ábra.** Az artériás középnyomásból származtatott paraméterek no-AKI-ra vonatkoztatott ROC analízise **a)** légúti nyomások nélkül, **b)** az átlagos légúti nyomás figyelembevételével.

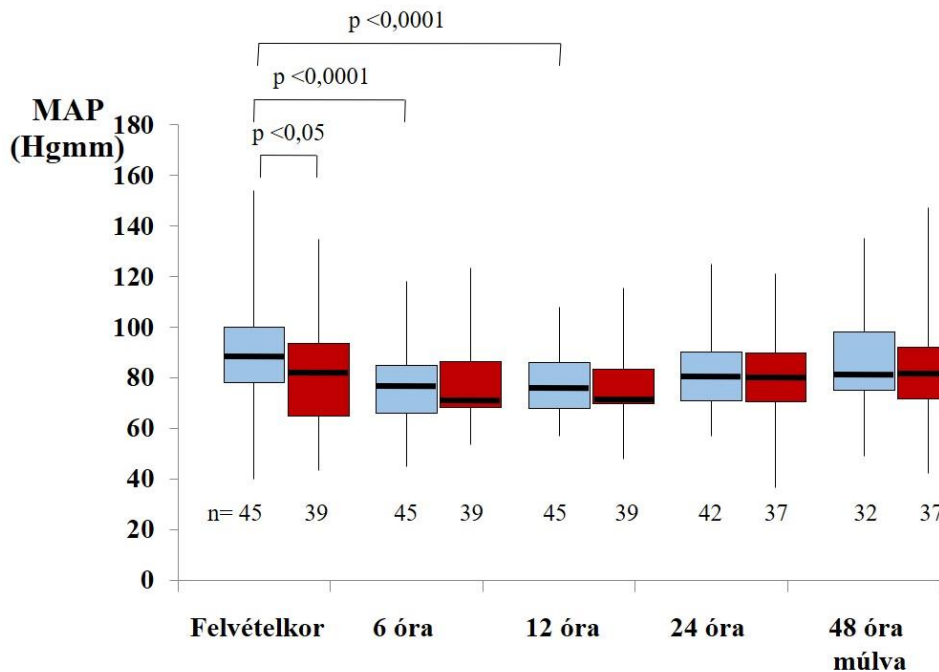


- |                 |                     |                         |
|-----------------|---------------------|-------------------------|
| — SAP-2×IAP     | — SAP-(2×IAP+CVP)   | — SAP-(IAP+CVP+Pmean)   |
| — SAP-(IAP+CVP) | — SAP-(IAP+Pmean)   | — SAP-(2×IAP+CVP+Pmean) |
|                 | — SAP-(2×IAP+Pmean) |                         |

**18. ábra.** A szisztolés artériás vérnyomásból származtatott paraméterek no-AKI-ra vonatkoztatott ROC analízise.

#### 5.4 AZ ELSŐ 48 ÓRÁBAN MÉRT PARAMÉTEREK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL

A méréseket a beteg intenzív osztályos felvétele után 6, 12, 24, 48 óra múlva végeztük. A MAP mind a normál vesefunkciójú, mind az AKI csoportban csökkent az első 12 órában, majd emelkedni kezdett (19. ábra). A két csoport között kezdetben meglévő statisztikailag szignifikáns különbség már a 6 órás mérési pontban megszűnt.



**19. ábra.** A MAP változása az intenzív osztályos tartózkodás első 48 órájában.

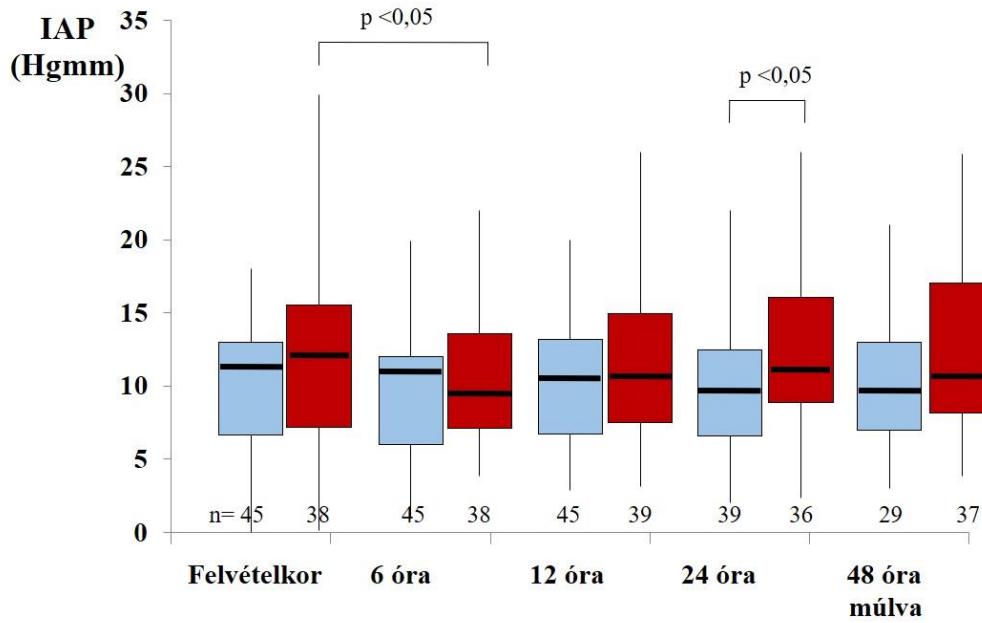
(kék: normális vesefunkció, piros: AKI)

Az IAP a 24 órás mérési pontban statisztikailag szignifikáns mértékben magasabb volt az AKI és no-AKI csoport között (20. ábra, 13. táblázat). A 7. és a 13. táblázat adatait összevetve látható, hogy az AKI II alcsoportban már ennél korábban, a felvétel után 12 órával mind a no-AKI, mind az AKI III (!) csoportban magasabb értékeket tapasztaltunk, és ez a különbség a no-AKI csoporttal szemben minden további mérésnél megmaradt.

**13. táblázat.** Az intraabdominális nyomás megoszlása normál vesefunkciójú és heveny vesekárosodást szenvedett betegekben a felvétel utáni időpontokban.

A felvétel után eltelt idő	IAP	AKI nincs	AKI van	p
6 óra	<12 Hgmm	30 (55%)	25 (45%)	NS
	>12 Hgmm	15 (54%)	13 (46%)	
	<16 Hgmm	42 (57%)	32 (43%)	NS
	>16 Hgmm	3 (33%)	6 (66%)	
	<20 Hgmm	45 (55%)	37 (45%)	NS
	>20 Hgmm	0 (0%)	1 (100%)	
	<25 Hgmm	45 (54%)	38 (46%)	NS
	>25 Hgmm	0	0	
12 óra	<12 Hgmm	26 (53%)	23 (47%)	NS
	>12 Hgmm	19 (54%)	16 (46%)	NS
	<16 Hgmm	40 (56%)	32 (44%)	NS
	>16 Hgmm	5 (42%)	7 (58%)	NS
	<20 Hgmm	44 (56%)	35 (44%)	NS
	>20 Hgmm	1 (20%)	4 (80%)	NS
	<25 Hgmm	45 (54%)	38 (46%)	NS
	>25 Hgmm	0 (0%)	1 (100%)	NS
24 óra	<12 Hgmm	27 (60%)	18 (40%)	NS
	>12 Hgmm	12 (40%)	18 (60%)	NS
	<16 Hgmm	34 (59%)	24 (41%)	<0,05
	>16 Hgmm	5 (29%)	12 (71%)	
	<20 Hgmm	38 (55%)	31 (45%)	NS
	>20 Hgmm	1 (17%)	5 (83%)	
	<25 Hgmm	39 (53%)	35 (47%)	NS
	>25 Hgmm	0 (0%)	1 (100%)	
48 óra	<12 Hgmm	19 (51%)	18 (49%)	NS
	>12 Hgmm	10 (35%)	19 (65%)	NS
	<16 Hgmm	23 (50%)	23 (50%)	NS
	>16 Hgmm	6 (30%)	14 (70%)	NS
	<20 Hgmm	26 (44%)	33 (56%)	NS
	>20 Hgmm	3 (43%)	4 (57%)	NS
	<25 Hgmm	29 (45%)	35 (55%)	NS
	>25 Hgmm	0 (0%)	2 (100%)	NS

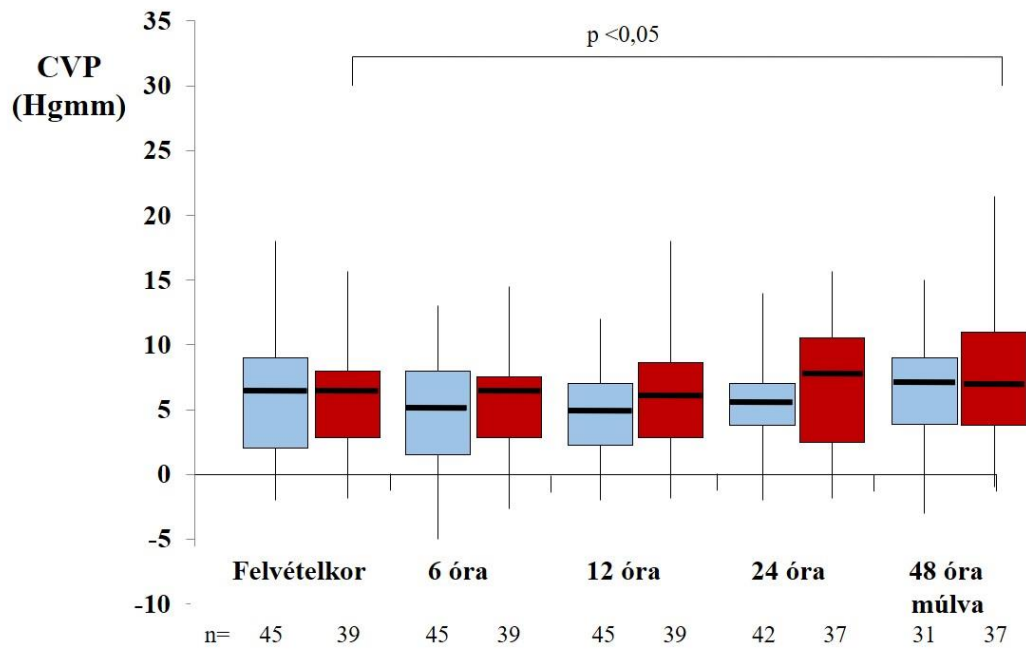
A szignifikáns eltérések hátere kiemelve.



**20. ábra.** Az IAP változása az intenzív osztályos tartózkodás első 48 órájában.

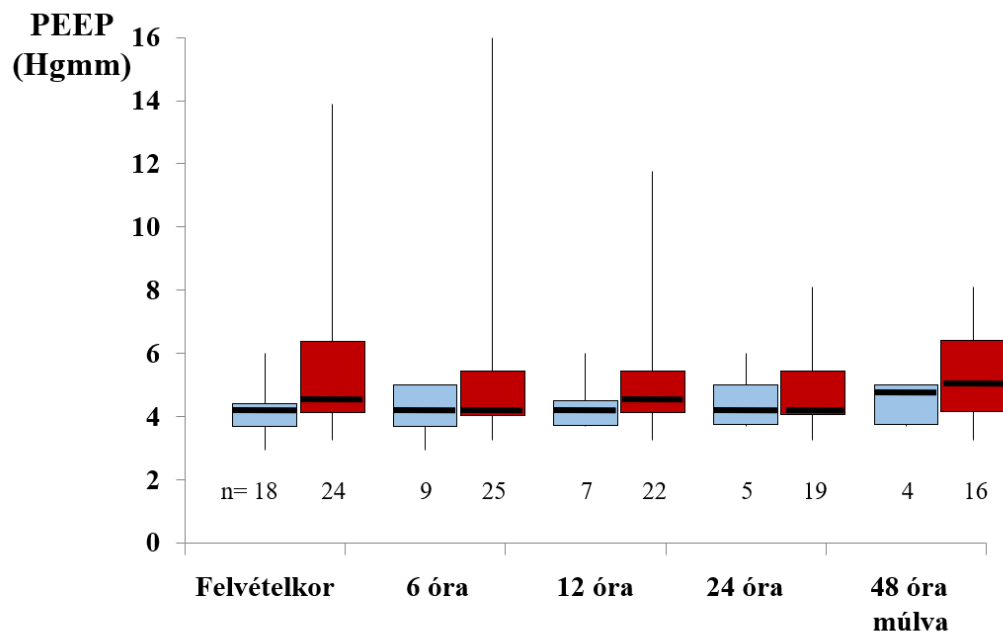
(kék: normális vesefunkció, piros: AKI)

A CVP nem különbözött szignifikáns mértékben a két csoport között, ugyanakkor az AKI csoportban a 48 órás mérési pontra szignifikáns mértékben emelkedett (21. ábra, 14. táblázat).



21. ábra. A CVP változása az intenzív osztályos tartózkodás első 48 órájában.

(kék: normális vesefunkció, piros: AKI)



22. ábra. A PEEP változása az intenzív osztályos tartózkodás első 48 órájában.

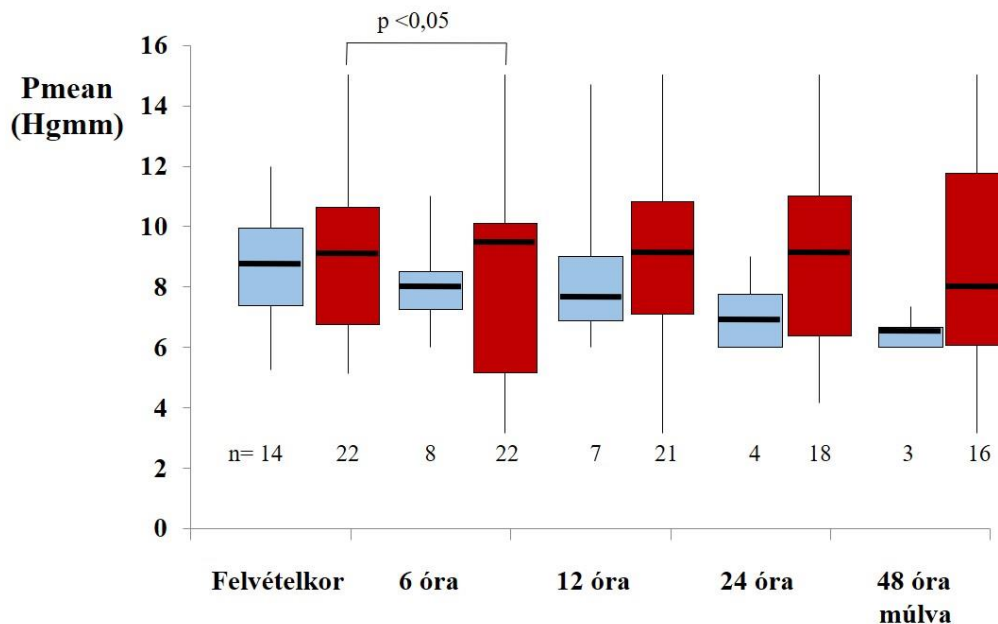
(kék: normális vesefunkció, piros: AKI).



A PEEP tekintetében egyik mérési időpontban sem tudunk statisztikailag szignifikáns különbséget kimutatni (22. ábra). A mért adatok számszerűsítve a 15. táblázatban található.

A Pmean a felvételt követően az AKI csoportban minden mérési pontban magasabbnak bizonyult a no-AKI csoportnál, ugyanakkor a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (23. ábra).

A lélegeztetett betegek aránya a no-AKI csoportban a vizsgálati periódusban jelentősen csökkent, ezért ebben a szubpopulációban csak az első 12 óra adatait dolgoztuk fel további statisztikai módszerekkel.



**23. ábra.** A Pmean változása az intenzív osztályos tartózkodás első 48 órájában.

(kék: normális vesefunkció, piros: AKI)

**14. táblázat.** A centrális vénás nyomás megoszlása normál vesefunkciójú és heveny vesekárosodást szenvedett betegekben a felvétel utáni időpontokban.

A felvétel után eltelt idő	CVP	AKI nincs	AKI van	p
6 óra	<5 Hgmm	23 (62%)	14 (38%)	NS
	>5 Hgmm	22 (47%)	25 (53%)	
	<10 Hgmm	40 (55%)	33 (45%)	NS
	>10 Hgmm	5 (45%)	6 (55%)	
12 óra	<15 Hgmm	45 (54%)	39 (46%)	NS
	>15 Hgmm	0	0	
	<5 Hgmm	26 (62%)	16 (38%)	NS
	>5 Hgmm	19 (45%)	23 (55%)	
24 óra	<10 Hgmm	39 (56%)	31 (44%)	NS
	>10 Hgmm	6 (43%)	8 (57%)	
	<15 Hgmm	45 (55%)	37 (45%)	NS
	>15 Hgmm	0 (0%)	2 (100%)	
48 óra	<5 Hgmm	20 (59%)	14 (41%)	NS
	>5 Hgmm	22 (49%)	23 (51%)	
	<10 Hgmm	38 (58%)	27 (42%)	<0,05
	>10 Hgmm	4 (29%)	10 (71%)	
48 óra	<15 Hgmm	42 (55%)	35 (45%)	NS
	>15 Hgmm	0 (0%)	2 (100%)	
	<5 Hgmm	11 (55%)	9 (45%)	NS
	>5 Hgmm	20 (42%)	28 (58%)	
48 óra	<10 Hgmm	26 (52%)	24 (48%)	NS
	>10 Hgmm	5 (28%)	13 (72%)	
	<15 Hgmm	30 (46%)	35 (54%)	NS
	>15 Hgmm	1 (33%)	2 (67%)	

A szignifikáns eltérések háttere kiemelve.

15. táblázat. A betegek alapvető hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvétele után (medián és IQR).

Hemodinamikai és lélegeztetési paraméterek (Hgmm)		Normális vesefunkció		AKI (összes)		AKI I		AKI II		AKI I+II		AKI III	
		n		n		n		n		n		n	
<b>MAP</b>	<b>6 óra</b>	45	77 (66-85)	39	72 (67-85)	9	72 (68-95)	9	70 (70-85)	18	72 (67-85)	21	72 (66-84)
	<b>12 óra</b>	45	76 (68-87)	39	72 (69-82)	9	73 (71-97)	9	71 (63-86)	18	72 (69-82)	21	71 (67-79)
	<b>24 óra</b>	42	81 (71-91)	37	80 (70-88)	9	80 (70-85)	9	81 (73-95)	18	80 (70-88)	19	80 (67-90)
	<b>48 óra</b>	32	81 (75-101)	37	82 (70-90)	9	88 (71-92)	9	84 (73-99)	18	81 (71-90)	19	80 (65-88)
<b>IAP</b>	<b>6 óra</b>	45	10,2 (6,0-12,4)	39	8,6 (7,0-13,9)	9	8,0 (6,5-11,0)	9	13,3 (8,0-16,5)	18	8,6 (7,0-13,9)	21	8,2 (6,3-13,4)
	<b>12 óra</b>	45	11,0 (6,7-13,3)	39	11,0 (7,4-15,0)	9	11,0 (7,0-14,5)	9	15,0 (9,9-21,1) <sup>a,d</sup>	18	11,0 (7,4-15,0)	21	8,9 (6,8-13,3)
	<b>24 óra</b>	39	9,0 (6,6-13,0)	36	11,9 (8,4-16,0) <sup>a</sup>	9	11,0 (7,2-17,0)	9	15,0 (11,1-22,5) <sup>c</sup>	18	11,9 (8,4-16,0) <sup>a</sup>	18	11,8 (7,7-15,4)
	<b>48 óra</b>	29	9,6 (7,0-14,0)	37	11,6 (7,6-17,0)	9	12,0 (6,3-17,5)	9	14,6 (11,0-22,0) <sup>a</sup>	18	12,0 (7,7-17,0)	19	10,0 (7,4-16,1)
<b>CVP</b>	<b>6 óra</b>	45	5,1 (1,1-8,0)	39	6,3 (3,9-8,0)	9	7,0 (4,0-8,5)	9	6,3 (2,9-8,5)	18	6,6 (4,0-8,1)	21	6,0 (3,9-8,1)
	<b>12 óra</b>	45	5,0 (2,1-7,0)	39	6,0 (3,8-8,9)	9	6,0 (5,0-11,5) <sup>a</sup>	9	7,0 (2,8-9,8)	18	6,0 (4,0-9,0) <sup>a,d</sup>	21	5,0 (2,6-8,1)
	<b>24 óra</b>	42	5,6 (3,7-7,1)	37	7,7 (3,2-10,6)	9	8,0 (4,5-9,0)	9	6,4 (3,2-13,4)	18	8,0 (3,3-10,5)	19	7,0 (3,0-11,0)
	<b>48 óra</b>	31	7,0 (3,7-9,0)	37	7,0 (4,8-11,0)	9	8,0 (6,3-11,5)	9	9,0 (3,9-14,2)	18	7,0 (5,2-11,0)	19	7,0 (3,7-10,0)

A 15. táblázat folytatása a 75. oldalon található.

A 15. táblázat folytatása.

Hemodinamikai és lélegeztetési paraméterek (Hgmm)		Normális vesefunkció		AKI (összes)		AKI I		AKI II		AKI I+II		AKI III	
		n		n		n		n		n		n	
<b>PEEP</b>	<b>6 óra</b>	9	3,8 (3,7-5,0)	25	3,8 (3,7-4,9)	3	7,5 (3,8-15,0)	7	3,9 (3,7-5,2)	10	3,8 (3,7-5,0)	15	3,8 (3,7-4,4)
	<b>12 óra</b>	7	3,8 (3,7-5,0)	22	4,0 (3,7-5,0)	3	5,0 (3,8-6,0)	6	5,0 (3,9-5,9) <sup>d</sup>	9	4,0 (3,7-5,2) <sup>d</sup>	13	3,8 (3,7-4,3)
	<b>24 óra</b>	5	3,8 (3,7-5,0)	19	4,0 (3,7-5,0)	2	5,5 (5,0-6,0)	5	5,0 (3,9-6,6)	7	4,0 (3,7-5,0) <sup>a</sup>	12	3,8 (3,7-4,4)
	<b>48 óra</b>	4	4,4 (3,7-5,0)	16	4,5 (3,8-6,0)	2	5,5 (5,0-6,0)	4	5,0 (4,1-6,8)	6	4,5 (3,8-6,0)	10	4,0 (3,7-5,9)
<b>Pmean</b>	<b>6 óra</b>	8	7,8 (7,1-9,5)	23	10,0 (6,0-11,0)	3	10,0 (4,5-10,5)	7	10,5 (6,0-11,3)	10	10,0 (6,0-11,0)	13	8,3 (6,0-11,5)
	<b>12 óra</b>	7	7,4 (6,8-10,0)	21	9,4 (7,1-11,6)	3	8,3 (4,5-9,0)	6	11,0 (7,4-12,1)	9	9,8 (7,4-12,5)	12	10,0 (6,8-14,9)
	<b>24 óra</b>	4	6,7 (6,0-8,6)	18	9,5 (6,9-12,4)	2	9,8 (9,0-10,5)	5	8,1 (7,4-12,4)	7	9,5 (7,0-12,4)	11	10,3 (6,8-13,5)
	<b>48 óra</b>	3	6,0 (6,0-7,4)	16	8,1 (6,9-14,0)	2	8,1 (8,0-8,3)	4	6,9 (6,2-15,5)	6	8,2 (6,9-14,0)	10	11,2 (7,0-14,8)

<sup>a</sup>: p ≤ 0,05; <sup>b</sup>: p ≤ 0,01; <sup>c</sup>: p ≤ 0,005 a normális vesefunkciójú csoporthoz; <sup>d</sup>: p ≤ 0,05 az AKI III csoporthoz viszonyítva.

A szignifikáns eltérések háttere kiemelve.

## 5.5 AZ ELSŐ 48 ÓRÁBAN MÉRT PARAMÉTEREKBŐL SZÁRMAZTATOTT VÁLTOZÓK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL

A hasi/renális perfúziós nyomás kiszámítására az irodalomban elfogadott (MAP-IAP, MAP-CVP) egyik paraméter tekintetében sem tudunk a no-AKI/AKI, valamint az AKI I, II csoportok között szignifikáns különbséget kimutatni (16-18. táblázat). Egyedül az AKI III csoport 48 órás mérési pontjában találtunk eltérést a no-AKI csoporthoz képest. Hasonló különbségeket tapasztaltunk a MAP-(IAP+CVP) paraméter vizsgálatakor.

A beteg felvétele után 24 órával alacsonyabb volt a MAP-(2×IAP+CVP) értéke az AKI, az AKI II és AKI I+II csoportban a no-AKI, és az AKI I+II csoportnál az AKI III csoporthoz viszonyítva is.

A lélegeztetett betegek adatait elemezve elmondhatjuk, hogy a korábbi irodalmi adatokkal összhangban a PEEP figyelembevételével a renális perfúziós nyomás kiszámítását célzó paraméterekben a no-AKI/AKI csoportok között mutatkozó eltérések nem váltak statisztikailag szignifikánssá.

Minden olyan vizsgált egyenlet esetén szignifikáns különbséget lehetett detektálni a no-AKI/AKI csoport között az intenzív osztályos felvétel után 12 órával, ha a Pmean szerepelt a képletben. Ez a különbség minden AKI stádiumban megjelent a MAP-(IAP+Pmean) és a MAP-(CVP+Pmean), valamint a MAP-(IAP+CVP+Pmean) esetében.

**16. táblázat.** A betegek származtatott hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvétele után a légúti nyomások nélkül (medián és IQR).

Hemodinamikai és lélegeztetési paraméterek (Hgmm)		Normális vesefunkció		AKI (összes)		AKI I		AKI II		AKI I+II		AKI III	
		n		n		n		n		n		n	
MAP-IAP	6 óra	145	66 (56-74)	39	62 (55-77)	9	62 (57-88)	9	62 (49-73)	18	63 (55-77)	21	63 (55-78)
	12 óra	45	66 (57-77)	39	61 (53-76)	9	62 (58-87)	9	57 (44-75)	18	62 (53-75)	21	64 (53-73)
	24 óra	41	72 (60-84)	37	64 (57-77)	9	64 (57-76)	9	65 (56-76)	18	64 (57-77)	19	65 (54-83)
	48 óra	32	72 (63-91)	37	69 (57-82)	9	72 (63-83)	9	71 (57-87)	18	69 (57-82)	19	66 (50-75) <sup>a</sup>
MAP-(2×IAP)	6 óra	45	57 (46-66)	39	54 (46-69)	9	55 (46-81)	9	53 (32-61)	18	55 (46-69)	21	55 (45-70)
	12 óra	45	55 (46-66)	39	51 (37-68)	9	54 (45-78)	9	37 (23-65)	18	53 (37-68)	21	53 (40-68)
	24 óra	41	63 (47-76)	37	50 (41-66) <sup>a</sup>	9	50 (44-66)	9	50 (35-59) <sup>a</sup>	18	50 (41-66)	19	56 (40-71)
	48 óra	32	65 (51-84)	37	56 (41-72) <sup>a</sup>	9	60 (50-73)	9	60 (38-76)	18	56 (41-72)	19	53 (31-70) <sup>a</sup>
MAP-CVP	6 óra	45	72 (59-80)	39	68 (60-78)	9	69 (61-87)	9	68 (61-79)	18	68 (61-77)	21	65 (60-78)
	12 óra	45	72 (61-80)	39	68 (58-77)	9	67 (60-90)	9	68 (56-79)	18	68 (59-86)	21	66 (57-75)
	24 óra	41	74 (66-86)	37	71 (63-81)	9	68 (64-81)	9	73 (64-85)	18	71 (64-80)	19	73 (58-82)
	48 óra	32	76 (68-93)	37	72 (63-83)	9	78 (64-82)	9	73 (63-86)	18	78 (64-84)	19	67 (62-83) <sup>a</sup>

A 16. táblázat folytatása a 78. oldalon található.

A 16. táblázat folytatása.

Hemodinamikai és lélegeztetési paraméterek (Hgmm)		Normális vesefunkció		AKI (összes)		AKI I		AKI II		AKI I+II		AKI III	
		n		n		n		n		n		n	
MAP-(IAP+CVP)	6 óra	45	62 (51-69)	39	56 (48-70)	9	57 (48-80)	9	57 (46-68)	18	57 (48-70)	21	56 (48-71)
	12 óra	45	61 (53-73)	39	52 (46-71)	9	59 (46-81)	9	50 (38-69)	18	52 (46-71)	21	52 (47-69)
	24 óra	41	63 (56-79)	37	58 (51-71) <sup>a</sup>	9	61 (51-67)	9	56 (48-73)	18	58 (51-71)	19	60 (51-76)
	48 óra	32	67 (55-83)	37	58 (49-72) <sup>a</sup>	9	63 (57-73)	9	62 (54-78)	18	58 (49-72)	19	57 (46-68) <sup>a</sup>
MAP-(2×IAP+CVP)	6 óra	45	53 (39-63)	39	49 (36-61)	9	45 (41-73)	9	46 (25-56)	18	49 (37-61)	21	50 (36-63)
	12 óra	45	50 (41-62)	39	43 (32-61)	9	51 (33-71)	9	34 (19-53) <sup>a</sup>	18	43 (32-61)	21	43 (36-61)
	24 óra	41	54 (44-73)	37	44 (36-58) <sup>b</sup>	9	45 (38-71)	9	40 (31-55) <sup>a</sup>	18	44 (36-58) <sup>b,c</sup>	19	49 (35-60)
	48 óra	32	60 (41-76)	37	48 (32-62) <sup>a</sup>	9	54 (42-66)	9	51 (34-70)	18	48 (32-62)	19	46 (29-62) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>:  $p \leq 0,01$  a normális vesefunkciójú csoporthoz; <sup>c</sup>:  $p \leq 0,05$  az AKI III csoporthoz viszonyítva.

A szignifikáns eltérések háttere kiemelve.

**17. táblázat.** A betegek származtatott hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvétele után a kilégzésvégi nyomás figyelembevételével (medián és IQR)

Hemodinamikai és lélegeztetési paraméterek (Hgmm)		Normális vesefunkció		AKI (összes)		AKI I		AKI II		AKI I+II		AKI III	
		n		n		n		n		n		n	
MAP-(IAP+PEEP)	6 óra	9	56 (52-68)	25	57 (48-73)	3	51 (48-83)	7	54 (42-64)	10	59 (48-73)	15	60 (51-74)
	12 óra	7	66 (52-76)	22	52 (48-67)	3	52 (48-86)	6	41 (36-67)	9	52 (48-67)	13	52 (49-67)
	24 óra	5	56 (51-68)	19	61 (47-75)	2	60	5	57 (43-74)	7	61 (47-75)	12	68 (47-76)
	48 óra	4	65 (63-92)	16	63 (45-73)	2	63	4	67 (48-80)	6	63 (45-73)	10	60 (41-73)
MAP-(CVP+PEEP)	6 óra	9	58 (53-66)	25	62 (56-75)	3	61 (49-69)	7	59 (55-74)	10	62 (56-75)	15	65 (56-75)
	12 óra	7	74 (55-77)	22	61 (51-69)	3	63 (51-72)	6	58 (50-77)	9	61 (51-69)	13	61 (51-69)
	24 óra	5	64 (58-71)	19	66 (55-74)	2	61	5	69 (56-76)	7	66 (55-74)	12	69 (51-74)
	48 óra	4	63 (59-69)	16	66 (55-74)	2	62	4	68 (55-75)	6	67 (55-74)	10	62 (46-72)
MAP-(2×IAP+PEEP)	6 óra	9	45 (42-57)	25	48 (35-66)	3	39 (34-77)	7	40 (25-53)	10	48 (35-65)	15	55 (41-67)
	12 óra	7	51 (41-69)	22	40 (31-62)	3	40 (27-81)	6	26 (13-57)	9	41 (32-61)	13	41 (33-62)
	24 óra	5	42 (36-60)	19	48 (35-62)	2	48	5	46 (21-60)	7	48 (35-62)	12	53 (35-70)
	48 óra	4	57 (56-84)	16	51 (24-66)	2	52	4	55 (30-67)	6	51 (24-66)	10	48 (23-68)

A 17. táblázat folytatása a 80. oldalon található.



A 17. táblázat folytatása.

Hemodinamikai és lélegeztetési paraméterek (Hgmm)		Normális vesefunkció		AKI (összes)		AKI I		AKI II		AKI I+II		AKI III	
		n		n		n		n		n		n	
MAP-(IAP+CVP+PEEP)	6 óra	9	51 (43-60)	25	51 (42-67)	3	44 (40-76)	7	46 (38-58)	10	52 (42-67)	15	58 (44-68)
	12 óra	7	59 (46-70)	22	44 (40-63)	3	42 (39-79)	6	36 (26-59)	9	45 (40-63)	13	45 (42-63)
	24 óra	5	52 (44-61)	19	54 (42-62)	2	50	5	45 (33-64)	7	54 (42-62)	12	57 (41-68)
	48 óra	4	59 (54-84)	16	55 (37-65)	2	52	4	57 (37-67)	6	55 (37-65)	10	51 (34-65)
MAP-(2×IAP+CVP+PEEP)	6 óra	9	45 (33-51)	25	43 (27-57)	3	31 (27-70)	7	34 (17-45)	10	43 (27-56)	15	52 (31-59)
	12 óra	7	46 (36-64)	22	33 (26-57)	3	27 (21-74)	6	18 (5-49)	9	33 (26-57)	13	33 (30-58)
	24 óra	5	35 (31-53)	19	39 (27-55)	2	38	5	31 (12-51)	7	39 (27-55)	12	47 (28-64)
	48 óra	4	51 (48-78)	16	45 (19-56)	2	41	4	46 (19-53)	6	45 (19-56)	10	42 (15-60)

**18. táblázat.** A betegek származtatott hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvétele után a légúti középnyomás figyelembevételével (medián és IQR).

		Normális vesefunkció		AKI (összes)		AKI I		AKI II		AKI I+II		AKI III	
		n		n		n		n		n		n	
<b>MAP-(IAP+Pmean)</b>	<b>6 óra</b>	8	53 (48-62)	23	51 (40-65)	3	51 (45-88)	7	47 (36-62)	10	51 (41-64)	13	51 (40-67)
	<b>12 óra</b>	7	63 (50-70)	21	48 (37-53) <sup>a</sup>	3	50 (48-82) <sup>a</sup>	6	37 (30-62) <sup>a</sup>	9	47 (37-53) <sup>a</sup>	12	47 (37-54) <sup>a</sup>
	<b>24 óra</b>	4	59 (51-67)	18	54 (43-63)	2	55	5	52 (39-70)	7	55 (43-63)	11	57 (41-63)
	<b>48 óra</b>	3	63 (62-63)	16	53 (27-46)	2	60	4	64 (39-78)	6	53 (32-68)	10	47 (28-64)
<b>MAP-(CVP+Pmean)</b>	<b>6 óra</b>	8	54 (49-63)	23	58 (50-70)	3	61 (46-77)	7	51 (50-72)	10	58 (50-70)	13	58 (50-70)
	<b>12 óra</b>	7	71 (52-73)	21	49 (47-63) <sup>a</sup>	3	63 (49-75) <sup>a</sup>	6	53 (45-74) <sup>a</sup>	9	49 (47-63) <sup>a</sup>	12	49 (46-61) <sup>a</sup>
	<b>24 óra</b>	4	65 (59-69)	18	60 (48-68)	2	57	5	65 (48-73)	7	60 (48-68)	11	61 (42-68)
	<b>48 óra</b>	3	60 (58-64)	16	61 (48-69)	2	59	4	66 (61-72)	6	61 (48-69)	10	55 (37-64)
<b>MAP-(2×IAP+Pmean)</b>	<b>6 óra</b>	8	45 (38-53)	23	39 (23-53)	3	36 (34-82)	7	35 (18-49)	10	40 (24-56)	13	40 (25-58)
	<b>12 óra</b>	7	49 (39-60)	21	36 (22-46) <sup>a</sup>	3	38 (27-77)	6	22 (7-52)	9	38 (22-46)	12	36 (23-46) <sup>a</sup>
	<b>24 óra</b>	4	42 (34-60)	18	42 (24-53)	2	44	5	41 (16-57)	7	42 (24-53)	11	43 (25-51)
	<b>48 óra</b>	3	55 (53-57)	16	41 (14-60)	2	49	4	53 (22-64)	6	41 (30-52)	10	33 (7-55)

A 18. táblázat folytatása a 82. oldalon található.

A 18. táblázat folytatása.

<b>MAP-(IAP+CVP+ Pmean)</b>	<b>6 óra</b>	8	49 (39-57)	23	43 (34-58)	3	44 (37-81)	7	39 (31-56)	10	44 (35-57)	13	43 (37-59)
	<b>12 óra</b>	7	57 (42-67)	21	37 (32-44) <sup>a</sup>	3	42 (37-75) <sup>a</sup>	6	31 (21-54) <sup>a</sup>	9	37 (32-44) <sup>a</sup>	12	37 (33-44) <sup>b</sup>
	<b>24 óra</b>	4	53 (45-58)	18	46 (36-54)	2	45	5	43 (26-61)	7	46 (36-54)	11	48 (32-56)
	<b>48 óra</b>	3	55 (52-59)	16	47 (23-59)	2	49	4	55 (28-64)	6	47 (23-59)	10	42 (20-56)
<b>MAP-(2×IAP+CVP+ Pmean)</b>	<b>6 óra</b>	8	43 (32-55)	23	33 (17-50)	3	28 (27-75)	7	27 (12-43)	10	35 (18-50)	13	35 (19-50)
	<b>12 óra</b>	7	44 (32-55)	21	26 (20-33) <sup>a</sup>	3	25 (21-70)	6	14 (-2-44)	9	26 (17-33)	12	26 (20-33) <sup>a</sup>
	<b>24 óra</b>	4	39 (28-51)	18	31 (18-46)	2	34	5	26 (7-48)	7	31 (18-46)	11	36 (16-47)
	<b>48 óra</b>	3	48 (46-49)	16	36 (3-50)	2	38	4	44 (10-50)	6	36 (3-50)	10	30 (-3-45)

<sup>a</sup>:  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>:  $p \leq 0,01$  a normális vesefunkciójú csoporthoz; <sup>c</sup>:  $p \leq 0,05$  az AKI III csoporthoz viszonyítva.

A szignifikáns eltérések háttere kiemelve.

## 5.6 AZ ELSŐ 12 ÓRÁBAN MÉRT PARAMÉTEREK VÁLTOZÁSÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL

Paradoxnak tűnő módon az artériás középnyomás az első 12 óra alatt kisebb mértékben csökkent az AKI, mint a no-AKI csoportban (19. táblázat). Érthetővé válik a jelenség, ha tekintetbe vesszük a két csoport között az intenzív osztályos felvétel idején mért különbséget ( $MAP_{no-AKI} > MAP_{AKI}$ ) és azt, hogy ez a különbség a 6 órás mérési pontra eltűnt. A többi paraméterben – az IAP-nak az AKI csoportban tapasztalt, klinikailag nem jelentős mértékű csökkenését leszámítva – szignifikáns különbséget nem regisztráltunk a no-AKI/AKI csoportok között.

**19. táblázat.** A betegek alapvető hemodinamikai adatainak változása a beteg intenzív osztályra történt felvétele után 6 és 12 órával (Hgmm, medián és IQR).

			Normális vesefunkció (n =45)		AKI (n =39)	
Hemodinamikai paraméterek	$\Delta MAP$	0-6 óra	-12 (-28-3)		-5 (-17-8) <sup>a</sup>	
		6-12 óra	3 (-10-14)		0 (-7-6)	
		0-12 óra	-13 (-27-3)		-6 (-16-8) <sup>a</sup>	
	$\Delta IAP$	0-6 óra	0 (-2,1-1,7)		-1,5 (-3,5-1,3) <sup>a</sup>	
		6-12 óra	1,0 (-0,7-2,6)		1,2 (-1,0-3,0)	
		0-12 óra	1,0 (-1,5-3,0)		0 (-3,0-2,4)	
	$\Delta CVP$	0-6 óra	0 (-3,0-1,7)		0 (-3,0-2,0)	
		6-12 óra	0 (-2,0-2,0)		0 (-1,5-1,0)	
		0-12 óra	-1,0 (-3,7-2,0)		0 (-2,0-2,0)	
			<b>n</b>	<b>n</b>		
Légúti nyomások	$\Delta PEEP$	0-6 óra	9	0 (-0,5-1,5)	25	0 (0-0)
		6-12 óra	7	0 (0-0)	22	0 (0-0)
		0-12 óra	7	0 (0-3,0)	22	0 (0-0)
	$\Delta P_{mean}$	0-6 óra	8	0,4 (0-1,8)	23	0 (-1,5-0,8)
		6-12 óra	7	0 (0-0,8)	21	0,7 (-0,4-2,1)
		0-12 óra	7	1,0 (-1,5-2,0)	21	0 (-1,5-3,0)

<sup>a</sup>:  $p \leq 0,05$ . A szignifikáns eltérések háttére kiemelve.

## 5.7 AZ ELSŐ 12 ÓRÁBAN MÉRT PARAMÉTEREKBŐL SZÁRMAZTATOTT VÁLTOZÓK TENDENCIÁJÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE A HEVENY VESEKÁROSODÁSSAL

A MAP, IAP és CVP fent említett változásaiból következik, hogy az abdominális perfúziós nyomás és a MAP-(IAP+CVP) az első 12 órában a no-AKI csoportban szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent (20. táblázat).

Lélegeztetett betegekben a veseperfúziós paraméterek a no-AKI csoportban az első 6 órában csökkentek, majd a következő 6 órában többségében a csökkenéssel azonos vagy azt meghaladó mértékben növekedtek. Az AKI csoportban ezzel szemben az első 6 órában növekedés, azt követően stagnálás vagy a növekedésnél kisebb mértékű csökkenés volt megfigyelhető.

Az elvégzett ROC analízis során a legnagyobb görbe alatti területet az intenzív osztályos felvétel után 12 órával regisztrált MAP-(IAP+CVP+Pmean) mutatta (21. táblázat). A pozitív likelihood ratio a MAP-(IAP+CVP+PEEP) és a MAP-(IAP+Pmean) 6-12 óra között mért változása, a negatív LR pedig több paraméter (12 óránál mért MAP-(IAP+PEEP), MAP-(2×IAP+PEEP), MAP-(2×IAP+Pmean), MAP-(IAP+CVP+Pmean), MAP-(IAP+CVP+Pmean); valamint a MAP-(IAP+Pmean), MAP-(2×IAP+Pmean), MAP-(IAP+CVP+Pmean), MAP-(2×IAP+CVP+Pmean) 6-12 óra között mért változása) esetében mutatott jelentős hatást (22. táblázat).

Az eredményeket összesítve a MAP-(IAP+CVP+Pmean) monitorozása tükrözi a legjobban a veseperfúzió változását. A betegek adatait felosztottuk ezen paraméter felvételkor mért értékeinek mediánja (40,7 Hgmm) alapján. A medián alatti betegeknel kivétel nélkül AKI alakult ki (23. és 26. ábra). A medián feletti betegek esetében az AKI kialakulása a renális perfúzió tendenciájával mutatott összefüggést: az első 12 órában (de különösen 6-12 óra között) emelkedő perfúziós nyomás esetén senkinél nem lépett fel AKI, míg csökkenő perfúziós nyomásnál a betegek többségénél vesekárosodást tapasztaltunk. A perfúziós nyomás és a MAP ROC görbéje a 25. ábrán látható.

**20. táblázat.** A betegek származtatott hemodinamikai adatainak változása a beteg intenzív osztályra történt felvétele után 6 és 12 órával (Hgmm, medián és IQR).

			Normális vesefunkció (n =45)		AKI (n =39)			
Hemodinamikai paraméterek	$\Delta$ (MAP-IAP)	0-6 óra	-10 (-31-4)		-1 (-15-11) <sup>a</sup>			
		6-12 óra	2 (-11-12)		-3 (-7-6)			
		0-12 óra	-13 (-26-2)		-5 (-17-9) <sup>a</sup>			
	$\Delta$ (MAP-CVP)	0-6 óra	-9 (-30-4)		-6 (-15-11)			
		6-12 óra	2 (-9-12)		0 (-6-8)			
		0-12 óra	-11 (-28-5)		-6 (-15-8)			
	$\Delta$ [MAP-(IAP+CVP)]	0-6 óra	-10 (-31-5)		-5 (-17-14) <sup>a</sup>			
		6-12 óra	1 (-10-11)		-2 (-7-7)			
		0-12 óra	-12 (-25-2)		-7 (-18-8)			
			<b>n</b>		<b>n</b>			
Légúti nyomásokkal kiegészítve	$\Delta$ [MAP-(IAP+PEEP)]	0-6 óra	9	-10 (-40-4)		25	6 (-11-15) <sup>a</sup>	
		6-12 óra	7	13 (-1-14)		22	-3 (-9-5) <sup>a</sup>	
		0-12 óra	7	3 (-33-15)		22	-5 (-9-10)	
	$\Delta$ [MAP-(CVP+PEEP)]	0-6 óra	9	-13 (-38-2)		25	5 (-8-14) <sup>a</sup>	
		6-12 óra	7	12 (-3-20)		22	0 (-10-4) <sup>a</sup>	
		0-12 óra	7	-2 (-28-15)		22	-5 (-10-9)	
	$\Delta$ [MAP-(2×IAP+PEEP)]	0-6 óra	9	-15 (-44-1)		25	8 (-10-20) <sup>a</sup>	
		6-12 óra	7	5 (-5-8)		22	-5 (-14-6)	
		0-12 óra	7	-9 (-35-5)		22	-3 (-6-9)	
	$\Delta$ [MAP-(IAP+CVP+PEEP)]	0-6 óra	9	-7 (-39-5)		25	5 (-9-16) <sup>a</sup>	
		6-12 óra	7	8 (2-13)		22	-3 (-11-5) <sup>a</sup>	
		0-12 óra	7	1 (-27-16)		22	-5 (-10-10)	
	$\Delta$ [MAP-(2×IAP+CVP+PEEP)]	0-6 óra	9	-11 (-41-3)		25	9 (-7-20) <sup>a</sup>	
		6-12 óra	7	3 (-4-8)		22	-4 (-15-6)	
		0-12 óra	7	-9 (-29-5)		22	-5 (-8-8)	
	$\Delta$ [MAP-(IAP+Pmean)]	0-6 óra	8	-7 (-41-4)		23	6 (-10-16) <sup>a</sup>	
		6-12 óra	7	9 (-1-15)		21	-4 (-8-4) <sup>a</sup>	
		0-12 óra	7	5 (-35-13)		21	-5 (-12-11)	
	$\Delta$ [MAP-(CVP+Pmean)]	0-6 óra	8	-6 (-37-4)		23	9 (-7-14) <sup>a</sup>	
		6-12 óra	7	13 (-3-19)		21	-4 (-13-3) <sup>a</sup>	
		0-12 óra	7	-1 (-30-16)		21	-3 (-11-11)	
	$\Delta$ [MAP-(2×IAP+Pmean)]	0-6 óra	8	-8 (-46-3)		23	8 (-7-22) <sup>a</sup>	
		6-12 óra	7	5 (-5-9)		21	-6 (-19-3)	
		0-12 óra	7	-7 (-37-5)		21	-4 (-6-11)	
$\Delta$ [MAP-(IAP+CVP+Pmean)]	0-6 óra	8	-5 (-41-6)		23	6 (-9-18)		
	6-12 óra	7	9 (2-13)		21	-4 (-10-1) <sup>a</sup>		
	0-12 óra	7	3 (-28-14)		21	-6 (-14-11)		
$\Delta$ [MAP-(2×IAP+CVP+Pmean)]	0-6 óra	8	-5 (-42-6)		23	11 (-3-22) <sup>a</sup>		
	6-12 óra	7	3 (-3-8)		21	-5 (-19-1)		
	0-12 óra	7	-8 (-30-5)		21	-5 (-8-12)		

<sup>a</sup>: p ≤0,05. A szignifikáns eltérések háttére kiemelve.

**21. táblázat.** A lélegeztetett betegekben mért veseperfúziós nyomást jellemző paraméterek statisztikai jellemzői az intenzív osztályos felvétel után 12 órával (n =28).

	<b>ROC AUC (95% CI)</b>	<b>Küszöb- érték (Hgmm)</b>	<b>Szenzi- tivitás</b>	<b>Speci- ficitás</b>	<b>LR+</b>	<b>LR-</b>
<b>MAP-(IAP+PEEP)</b>	0,731 (0,542- 0,919) <sup>†</sup>	51 <sup>a</sup> 64 <sup>b</sup>	1,000 0,714	0,455 0,727	1,833 2,619	0,000 0,393
<b>MAP-(CVP+PEEP)</b>	0,714 (0,499- 0,929) <sup>†</sup>	58 <sup>a</sup> 77 <sup>b</sup>	0,591 0,182	0,286 0,857	1,273	0,955
<b>MAP-(2×IAP+PEEP)</b>	0,701 (0,508- 0,894) <sup>†</sup>	41 <sup>a</sup> 44 <sup>b</sup>	1,000 0,714	0,500 0,305	2,000 1,746	0,000 0,484
<b>MAP- (IAP+CVP+PEEP)</b>	0,711 (0,511- 0,912) <sup>†</sup>	53 <sup>a,b</sup>	0,714	0,727	2,619	0,393
<b>MAP- (2×IAP+CVP+PEEP)</b>	0,695 (0,497- 0,893) <sup>†</sup>	35 <sup>a,b</sup>	0,857	0,591	2,095	0,242
<b>MAP-(IAP+Pmean)</b>	0,762 (0,575- 0,949) <sup>†</sup>	58 <sup>a,b</sup>	0,714	0,810	3,750	0,353
<b>MAP-(CVP+Pmean)</b>	0,796 (0,614- 0,978) <sup>†</sup>	52 <sup>a</sup> 79 <sup>b</sup>	0,476 0,095	0,286 0,857	1,273	0,955
<b>MAP-(2×IAP+Pmean)</b>	0,769 (0,592- 0,946) <sup>†</sup>	39 <sup>a,b</sup>	0,857	0,714	3,000	0,200
<b>MAP- (IAP+CVP+Pmean)</b>	0,810 (0,651- 0,968) <sup>†</sup>	40 <sup>a</sup> 42 <sup>b</sup>	1,000 0,857	0,619 0,714	2,625 3,000	0,000 0,200
<b>MAP- (2×IAP+CVP+Pmean)</b>	0,786 (0,620- 0,951) <sup>†</sup>	28 <sup>a</sup> 31 <sup>b</sup>	1,000 0,857	0,619 0,667	2,625 2,571	0,000 0,214

<sup>a</sup> Youden-index alapján; <sup>b</sup> RMSE alapján; <sup>†</sup> 1-AUC; LR: likelihood ratio.

A leginkább prediktív változók háttérére kiemelve.

**22. táblázat.** A lélegeztetett betegekben mért veseperfúziós nyomást jellemző paraméterek statisztikai jellemzői az intenzív osztályos felvétel után 6-12 óra között.

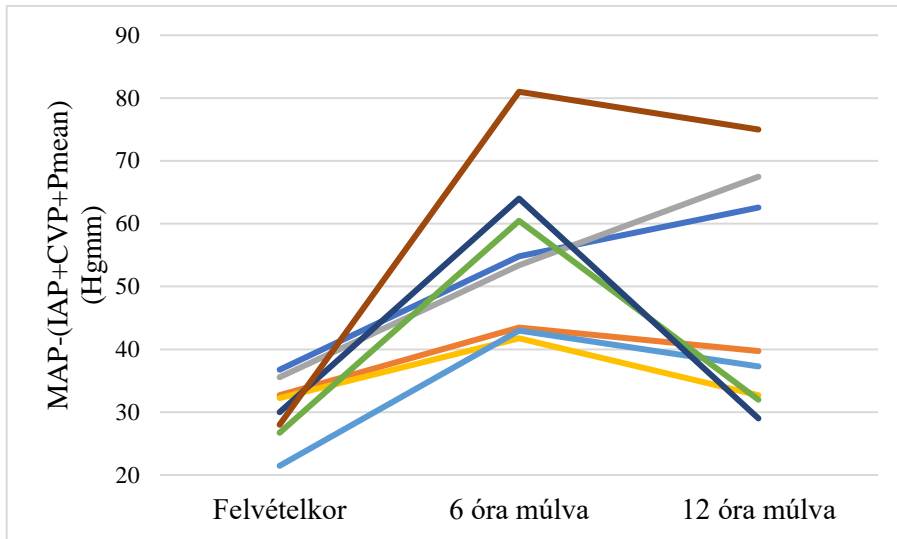
	<b>ROC AUC (95% CI)</b>	<b>Osztó- pont (Hgmm)</b>	<b>Szenzi- tivitás</b>	<b>Speci- ficitás</b>	<b>LR+</b>	<b>LR-</b>
<b>MAP-(IAP+PEEP)</b>	0,747 (0,517- 0,976) <sup>†</sup>	6,0 <sup>a,b</sup>	0,714	0,818	3,929	0,349
<b>MAP-(CVP+PEEP)</b>	0,792 (0,561- 1,000) <sup>†</sup>	-16,5 <sup>a,b</sup>	0,864	0,143	0,667	1,056
<b>MAP-(2×IAP+PEEP)</b>	0,692 (0,474- 0,910) <sup>†</sup>	-2,0 <sup>a,b</sup>	0,857	0,636	2,357	0,224
<b>MAP-(IAP+CVP+PEEP)</b>	0,776 (0,546- 1,000) <sup>†</sup>	6,5 <sup>a,b</sup>	0,714	0,864	5,238	0,331
<b>MAP- (2×IAP+CVP+PEEP)</b>	0,688 (0,468- 0,909) <sup>†</sup>	-1,0 <sup>a,b</sup>	0,857	0,682	2,694	0,210
<b>MAP-(IAP+Pmean)</b>	0,796 (0,566- 1,000) <sup>†</sup>	-1,5 <sup>a</sup> 7,9 <sup>b</sup>	0,857 0,714	0,714 0,857	3,000 5,000	0,200 0,333
<b>MAP-(CVP+Pmean)</b>	0,813 (0,599- 1,000) <sup>†</sup>	-12,0 <sup>a,b</sup>	0,810	0,143	0,667	1,056
<b>MAP-(2×IAP+Pmean)</b>	0,728 (0,510- 0,945) <sup>†</sup>	-1,1 <sup>a,b</sup>	0,857	0,714	3,000	0,200
<b>MAP- (IAP+CVP+Pmean)</b>	0,796 (0,538- 1,000) <sup>†</sup>	-2,0 <sup>a,b</sup>	0,857	0,810	4,500	0,176
<b>MAP- (2×IAP+CVP+Pmean)</b>	0,735 (0,517- 0,952) <sup>†</sup>	0,4 <sup>a,b</sup>	0,857	0,762	3,600	0,188

<sup>a</sup> Youden-index alapján; <sup>b</sup> RMSE alapján; <sup>†</sup> 1-AUC; LR: likelihood ratio.

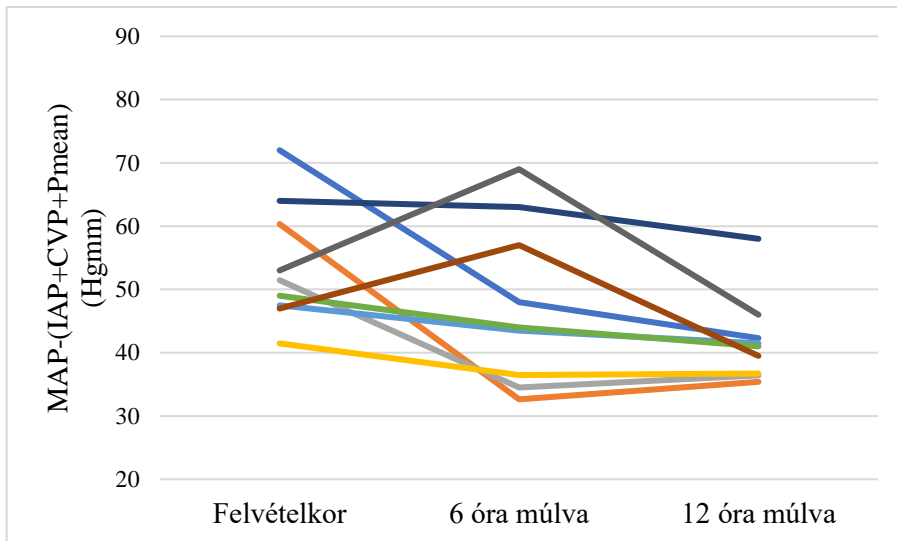
A leginkább prediktív változók háttérére kiemelve.



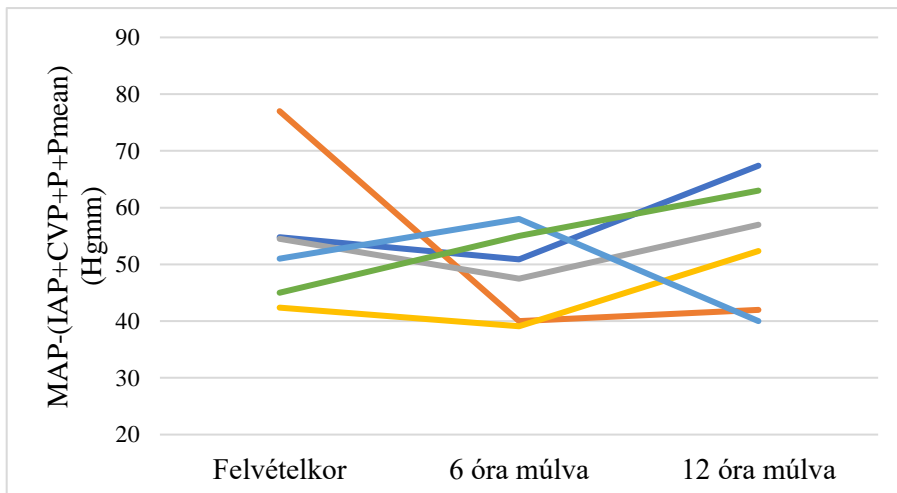
a)



b)



c)

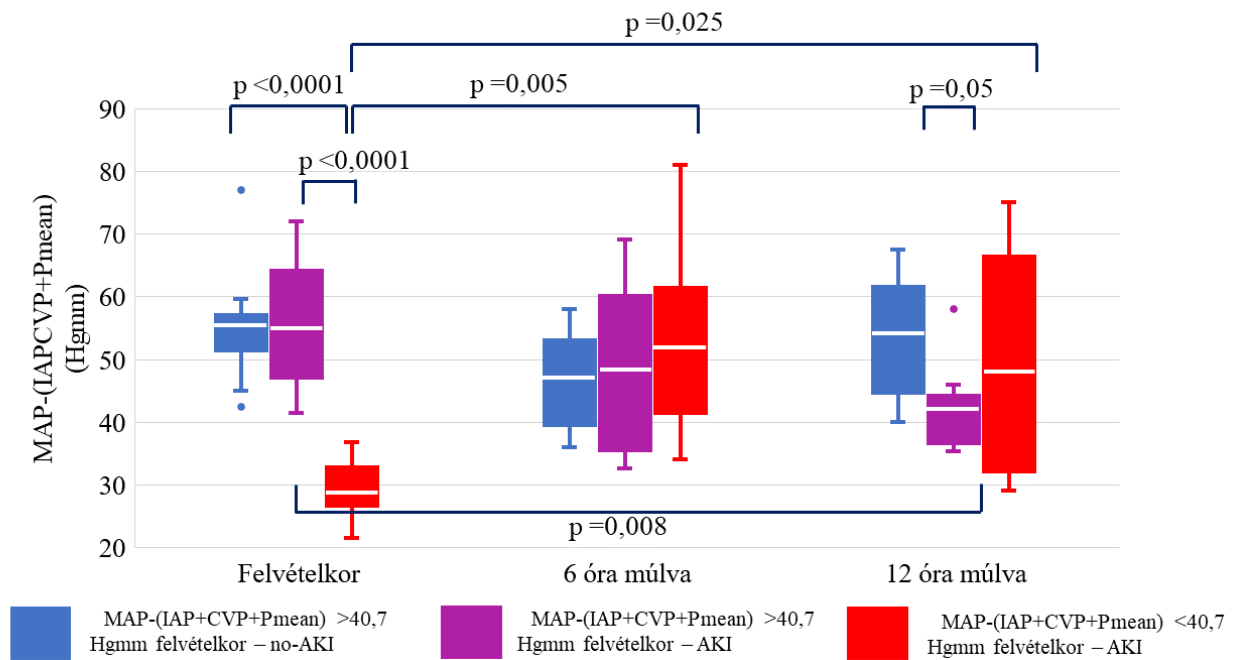


**24. ábra.** A heveny vesekárosodás és a perfúziós nyomás tendenciájának kapcsolata (az egyes betegek adatai külön színnel jelölve).

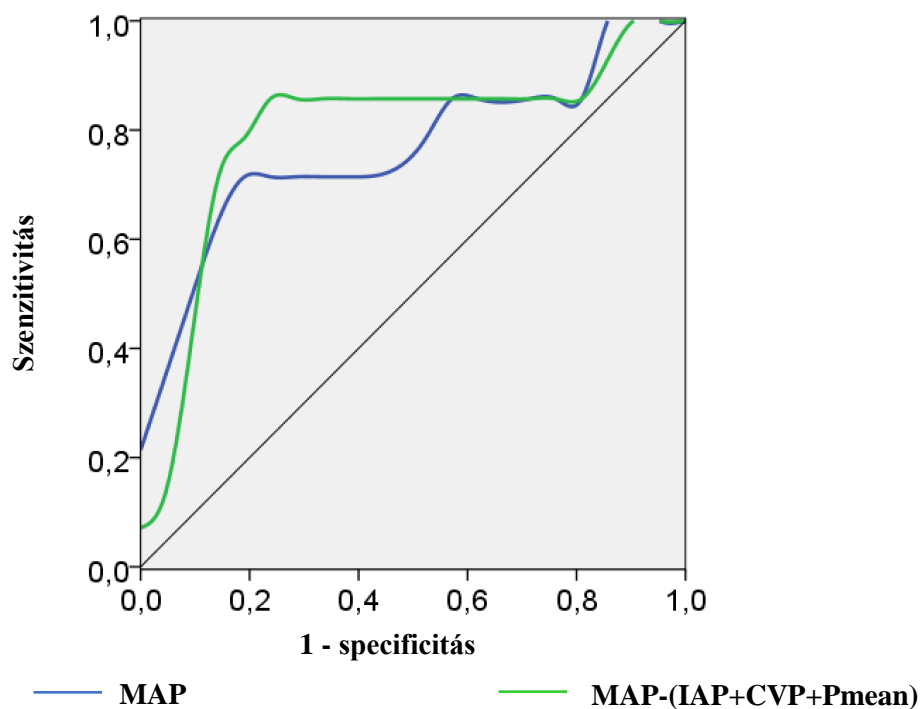
**a)** a felvételtkor mért  $MAP-(IAP+CVP+P_{mean}) > 40,7$  Hgmm (no-AKI);

**b)** a felvételtkor mért  $MAP-(IAP+CVP+P_{mean}) > 40,7$  Hgmm (AKI);

**c)** a felvételtkor mért  $MAP-(IAP+CVP+P_{mean}) < 40,7$  Hgmm (AKI)



25. ábra. A felvételi renális perfúziós és tendenciájának összefüggése a heveny vesekárosodással.



26. ábra. A leginkább prediktív renális perfúziós paraméter és a MAP a 6-12 óra között mért változásának összevetése no-AKI-ra vonatkoztatott ROC analízissel.

AUC: MAP: 0,772; MAP-(IAP+CVP+Pmean): 0,796.

## 6 MEGBESZÉLÉS

Az AKI mielőbbi felismerése nagyon fontos tényező, mert ebben a kezdeti stádiumban még gyakran reverzibilis és a korai diagnózis lehetővé teszi az adekvát kezelés időbeni megkezdését és megelőzi a vesekárosodás további progresszióját (Keyes és Bagshaw 2008). Szükség lenne olyan paraméterre, mely egyszerűen és folyamatosan mérhető, nem igényel jelentős személyi és/vagy tárgyi ráfordítást, olcsó és alkalmas az AKI korai stádiumban történő felismerésére, a funkcionális és biztosan strukturális komponens elkülönítésére. Jelenleg sem laboratóriumi, sem képalkotó módszerekkel nem követhető a veseperfúzió időbeli változása, nincs mód az esetleges intervenció igény meghatározására, és optimális idejének kijelölésére, valamint az intervenció hatékonyságának mérésére és megszüntethetőségének megítélésére. A jelenleg általánosan használt szérum kreatininszint növekedés számos ok miatt (a bazális kreatininszint körüli bizonytalanság; egyén izomtömegétől, életkorától, nemétől, etnikai hovatartozásától, hidráltságától való függés; az emelkedés lassú és nem lineáris kinetikája) nem alkalmas az AKI korai, azaz még reverzibilis fázisban történő diagnosztikájára, az irodalomban eddig leírt biomarkerek pedig nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. Képalkotó módszerek ilyen célú alkalmazása szintén nem lehetséges a mindennapi klinikai gyakorlatban.

Vizsgálatunkban a paraméterek és annak küszöbértéke megválasztásakor elsősorban a prediktivitást és a szenzitivitást részesítettük előnyben, hiszen célunk az AKI kockázatának korai felismerése volt, amit egy megfelelően megválasztott, magas specificitású kiegészítő vizsgálattal lehet teljessé tenni. A vizsgálat tervezésekor természetesen tudatában voltunk, hogy az intraoperatív hemodinamikai és a folyadékforgalomra vonatkozó adatok, a vazopresszor-igény is jelentőséggel bírnak a perioperatív AKI kialakulásában, ugyanakkor figyelembe kellett vennünk, hogy ez egy nem szponzorált, a résztvevő centrumok önkéntességén alapuló vizsgálat, ezért a szolgáltatandó adatok mennyiségét nagymértékben korlátoznunk kellett. Mint a dolgozatból is kitűnik, még ezzel a korlátozott mennyiséggel is nehezen gyűlt össze a minimálisan értékelhető adatbázis. A vizsgálati centrumok adatszolgáltatási hajlandóságában nagy ingadozást tapasztaltunk, amint azt a 14. ábrán bemutattuk.

Az artériás középnyomásnak a posztoperatív időszakban történő optimalizálásával számos tanulmány foglalkozott. A jelenlegi álláspont szerint 65 Hgmm feletti MAP biztosítása szükséges az AKI kockázatának csökkentésére (Badin és mtsai 2011). Ugyanakkor ennél magasabb értékek megcélzása növeli a folyadéktúltöltés veszélyét és/vagy a szívritmuszavarok előfordulási gyakoriságát. Csupán a korábban hipertónia miatt kezelt betegek esetén jelentett előnyt a 80-85 Hgmm, mint célparaméter (Asfar és mtsai 2014). Ezeket a tartományokat nem posztoperatív betegek monitorozása során nyert adatokból határozták meg, hanem intraoperatív mérésekből, illetve szeptikus sokkos betegeken folytatott tanulmányok adataiból extrapolálták. Az intraoperative mért makrocirkulációs paraméterek a szervperfúzió megítélésére korlátozottan használhatók, hiszen műtéttechnikai okok miatt a lokális perfúzió jelentősen csökkenhet. A szeptikus heveny vesekárosodással vont párhuzam pedig a periglomeruláris hemodinamika humorális faktorok által befolyásolt változása miatt nem tekinthető adekvátnak.

A vazopresszorok szerepét sokrétűen tanulmányozták a szeptikus AKI vonatkozásában. A szakirodalom jelenleg azt az álláspontot képviseli, hogy a kórfolyamat alapja nem az iszkémia, hanem inkább hiperémia, azaz bő renális vérátáramlás és a vese érrendszerének alacsony ellenállása jellemzi (Alobaidi és mtsai 2015). Az állapot hátterében elsősorban az efferens arteriola dilatációját tartják meghatározónak (Prowle és Bellomo, 2015). Az experimentális eredményeket intenzív osztályos betegeken folytatott retrospektív klinikai vizsgálat is igazolta (Legrand és mtsai 2013). A vazopresszorok az afferens és efferens arteriolák tónusának egyensúlyát helyreállítva kedvezően befolyásolják a glomeruláris mikro-hemodinamikát. Ez a MAP emelésével együtt teoretikusan csökkenti az AKI kockázatát.

Vizsgálatunkban a MAP mindkét csoportban, minden mérési pontban az alsó interkvartilis tartomány is 65 Hgmm felett, a medián 70-80 Hgmm között volt. A felvételnél mért különbséget (89 vs. 82 Hgmm) leszámítva a no-AKI/AKI csoport között szignifikáns eltérést nem találtunk. A vizsgálat korlátját jelenti, hogy a hipertóniára és a diabetes mellitusra vonatkozó anamnesztikus adatokat nem rögzítettük. A vizsgálat értékét javíthatta volna, ha folyamatosan és nem csak adott mérési pontokban regisztráljuk a vérnyomásértékeket – erre technikai és informatikai okok miatt nem volt lehetőség. A végül sikeresen bevont betegek száma csupán a no-AKI és AKI csoportok

közötti különbségek részletes statisztikai feldolgozását tette lehetővé, nem volt mód az egyes AKI-stádiumok szerinti elemzésre.

Elméleti megfontolások alapján felmerülhetne, hogy a glomeruláris perfúziós nyomás helyett megfelelőbb lenne a szívperctérfogat monitorozása az AKI kockázatának csökkentése érdekében. Ismert azonban, hogy szeptikus betegekben a perctérfogat többszörösére növekedhet annak ellenére, hogy a MAP változatlan (Langenberg és mtsai 2006, Bellomo és mtsai 2008, Calzavacca és mtsai 2014). A glomeruláris filtráció szempontjából tehát nem a vese vérátáramlása, hanem a perfúziós nyomás a meghatározó.

A pulzatilis veseperfúzióra vonatkozó mesterséges keringéstámogatással kapcsolatos irodalmi adatok alapján felmerült, hogy a vesekárosodásra nem elsősorban a MAP, hanem a SAP van hatással (Saeed és mtsai 2015). A betegek intenzív osztályra történt felvételekor a SAP az AKI csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt. Nem találtunk magyarázatot arra a megfigyelésünkre, hogy az AKI II. csoportban mind az AKI I-hez, mind az AKI III-hoz képest jelentősen alacsonyabb volt a SAP. Ez a különbség ugyan nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ( $p=0,074$ ), de könnyen elképzelhető, hogy nagyobb elemszám mellett szignifikánssá válna.

A fiziológias renális autoreguláció megtartottsága esetén a vese jelentős hemodinamikai eltéréseket is tolerál (Asfar és mtsai 2014). Az autoreguláció kimerülése esetén a vese vérátáramlása és a GFR is perfúzió, pontosabban perfúziós nyomás dependenssé válik (Post és Vincent 2018). Experimentális körülmények között véreztetéses, kardiogén és szeptikus sokk modellben is vizsgálták a kérdést, humán tanulmány ezidáig csupán a krónikus társbetegségek (hipertónia, diabetes mellitus, krónikus vesebetegség) és a miogén vazoregulációt csökkentő kalciumcsatorna-blokkolók tartós szedése kapcsán született (Adams és mtsai 1980, Textor és mtsai 1985, Almeida és mtsai 1992, Conger és mtsai 1994, Tanaka és mtsai 2012, Burban és mtsai 2013, Bidani és mtsai 2013). Nem ismert tehát, hogy klinikai körülmények között mikor válik lényegessé a renális perfúziós nyomás biztosítása, van-e olyan periódus, amely alatt különböző intervenciók alkalmazásával a vesekárosodás megakadályozható vagy mértéke csökkenthető, milyen célparaméterek elérése és milyen beavatkozások szükségesek ehhez (Post és Vincent 2018). Az autoregulációt befolyásolják a szív-, a légzési ciklusok, valamint a szimpatikus

vazomotor tónus következtében kialakuló vérnyomásingadozások (Post és Vincent 2018).

Már az 1980-s években felismerték, pontosabban újra felfedezték az intraabdominális nyomásemelkedés kóroki szerepét (Waele és mtsai 2011). Az intraabdominális hipertenzió jelentősen megnöveli a mortalitást és a heveny vesekárosodás előfordulási gyakoriságát (Kirkpatrick és mtsai 2013, Murtaza és mtsai 2015). A károsodás mértéke arányos az intraabdominális nyomásemelkedés mértékével (De Laet és mtsai 2007, De Waele és mtsai 2011). Az artériás szisztolés és középnyomás monitorozása tehát önmagában nem elégséges a renális perfúziós nyomás megítéléséhez, ezért a WSACS – the Abdominal Compartment Society ajánlásában magas szintű evidenciaként szerepel az IAP, valamint az APP mérése, mint a vesekárosodás csökkentését célzó intervenciók szükségességének és optimális időzítésének meghatározásához szükséges paraméter. Irodalmi adatok alapján felmerült, hogy emelkedett IAP esetén nem csupán a renális vénás nyomás emelkedik és ennek következtében csökken a glomerulus perfúziója, hanem emelkedik a Bowman-tokban a primer szűrlet nyomása is (proximális tubuláris nyomás), ezért létezik olyan elgondolás is, hogy a filtrációs gradiens megbecsléséhez az IAP kétszeresét lenne szükséges alkalmazni (Ulyatt 1992). Ez az elgondolás bele is került a WSACS – the Abdominal Compartment Society ajánlásába, ahonnan azonban 2013-ban indoklás nélkül visszavonták.

Vizsgálatunkban az intenzív osztályos felvételkor mért IAP csak a II. fokú IAH esetén volt összefüggésbe hozható az AKI kialakulásával. Ebben az időpontban csupán az AKI II. csoportban észleltünk IAP emelkedést. A MAP és az IAP különbségeként definiált APP alacsonyabb volt a vesekárosodást szenvedett betegek csoportjában, azonban a ROC analízissel kapott AUC, valamint a pozitív és negatív LR alapján prediktivitása csekély volt.

Az AKI csoportban az első 6 órában szignifikáns IAP-csökkenést (!) tapasztaltunk, ami a MAP csökkenésével együtt azt eredményezte, hogy az abdominális perfúziós nyomás a felvétel után 6 órával a no-AKI és AKI csoportok között kiegyenlítődt. A későbbi mérési pontokban az APP alacsonyabb volt ugyan az AKI csoportban, de ez a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Ezzel szemben szignifikáns különbséget találtunk a fent említett filtrációs gradiens tekintetében az intenzív osztályra történt

felvételtkor és 24 órával azután. ROC analízissel a görbe alatti terület mindhárom paraméter esetén 0,7 alatt maradt, és bár az APP és a filtrációs grádiens szenzitivitása magas volt (82 és 93%), AKI szempontjából prediktivitásuk alacsonynak bizonyult. A szisztolés nyomásból számolt paraméterek (SAP-IAP, SAP-(2×IAP)) esetén a normál vesefunkciójú és az AKI csoport közötti különbség statisztikailag szignifikánsabbá vált, a szenzitivitás 95%-ra nőtt, prediktivitásuk (LR-) kismértékben javult.

Az intraabdominális nyomás csökkentése és a megfelelő abdominális perfúziós nyomás biztosítása jelentősen javította a morbiditási és mortalitási mutatókat. Ehhez a gyomor és a vastagbél detenzionálását, neuromuszkuláris blokádnak és prokinetikus szerek alkalmazását, albumin pótlást, a negatív folyadék egyensúly elérését (szükség szerint diuretikumok vagy vesepótló kezelés segítségével), paracentézist, és végső esetben a has nyitva kezelését ajánlják (Kirkpatrick és mtsai 2013). Az átlagos intenzív osztályos betegben az IAP normálértéke 5-7 Hgmm, amit krónikus állapotok, pl. az elhízás jelentősen befolyásolhatnak (Kirkpatrick és mtsai 2013). A terápiát ezért nem csupán az IAP, hanem az IAH-t okozó kórkép, a társbetegségek és a szervfunkciózavar együttes figyelembevételével javasolt vezetni (Malbrain 2016).

A vese terápiás célú bilaterális dekapszulációját jóval az intraabdominális kompartment szindróma felismerését megelőzően, már 1896-ban végezte Harrison, mivel akkor már voltak adatok arra vonatkozóan, hogy így kutyákban az intrarenális nyomás 50%-kal csökkenthető (idézi Peters 1944). Harrison műtétjét követően számos szerző számol be különböző indikációkkal (crush-szindróma, anuriával járó akut vagy krónikus nefritisz, transzfúziót követő vesekárosodás) ultimium refugiumként sikeresen, többnyire bilaterálisan végzett beavatkozásról, de elvétve unilateralis műtétet is közöltek. Ezek az oligo-anuria 4-9. napján történtek, és többnyire azonnali jelentős, sokszor teljes javulást hoztak, míg a diuretikumok hatástalannak bizonyultak. A XX. század első felében uralkodó általános vélemény szerint a vese dekapszulációja sürgetőbb a vesekárosodás súlyos eseteiben, mint az appendektómia féregnyúlvány-gyulladásban, hiszen a két kórkép mortalitása között jelentős különbség mutatkozott, és a vesék műtétje avatott sebész kezében alig járt kockázattal (Peters 1944).

Az eljárás újra és újra felbukkant, traumás eredetű sokkállapotokban a sokk mélységétől (40/0 – 80/40 Hgmm) függően 30-120 percen belül elvégzett bilaterális dekapszulációval

a csaknem 80%-s mortalitást 20% alá sikerült szorítani (Stone és Fulenwider 1977). Mára a sebészi beavatkozás háttérbe szorult a renális kompartment szindróma kezelésében, de a koncepció reneszánszát éli (Salas és mtsai 2013). Amikor a vesék térfogatnyomásgörbáját kísérletes körülmények között vizsgálták, intakt vesetok esetén exponenciális kinetikát kaptak, míg a dekapszulálás ezt lineárisra tette (Cruces és mtsai 2014).

A hemodinamikailag instabil betegek mintegy 50%-a folyadékreszponzív, azaz volumenbevitellel a keringő perctérfogat átmenetileg megemelhető (Marik és mtsai 2011). Ismert, hogy mind a folyadékdeficit, mind a folyadéktúltöltés megemeli az AKI kockázatát. A Surviving Sepsis Campaign és ennek részeként a korai célorientált terápia guideline ajánlásai között szerepel az agresszív folyadékreszuszcitáció, a centrális vénás nyomás célértékét 8-12 Hgmm, lélegeztetett betegekben 12-15 Hgmm között határozták meg (Delinger és mtsai 2013). Ez sokszor csak nagy mennyiségű folyadék infundálásával érhető el (Rivers és mtsai 2001). Kritikus állapotú betegekben, különösen pedig szeptikus betegekben az endothel károsodása miatt globális fokozott permeabilitás szindróma jön létre. Az infúzió befejezését követő 30-90 perc elteltével a keringési paraméterek visszatérnek az infúzió megkezdése előtti szintre, a beadott krisztalloid kb. 85%-a pedig 4 óra múlva már az intersticium térfogatát növeli (Chowdhury és mtsai 2012, Nunes és mtsai 2014). Az intersticiális ödéma a diffúziós út növelésével rontja a sejtek anyagcseréjét, a vénás és limfatikus rendszert komprimálva pedig tovább rontja a szövetek perfúzióját. Mindez polikompartment szindróma (agyi, mellkasi, hasi és végtagi folyadékkumuláció) kialakulásához vezet (Malbrain és mtsai 2014). A renális intersticium ödémája emeli a vénás nyomást, a primer szűrlet nyomását, de rontja a tubuláris keringést is. A leírt folyamatok az AKI kockázatának emelkedését hozzák magukkal, rontva a gyógyszeres folyadék dereszuszcitáció hatékonyságát (Malbrain és mtsai 2014). Nem áll rendelkezésre olyan, a mindennapi klinikai gyakorlatban használható paraméter vagy algoritmus, amely egyszerre lehetővé tenné a folyadékhiány korrekcióját és a folyadéktúltöltés elkerülését. Ígéretes lehetőség a magyar szerzők által közölt, jelenleg még validálásra váró hipovolémiás index (Bárdossy és mtsai 2011).

Az IAP döntően az extrakapszuláris nyomást reprezentálja, a vese feszes tokja miatt megjósolhatatlan mértékben befolyásolja a filtrációs nyomásviszonyokat. A filtrációs



nyomásfő élettani értéke 10 Hgmm körül van, ezért érdemes megvizsgálni minden olyan tényezőt, ami ezt bármilyen kis mértékben is befolyásolhatja.

Tradicionalisan a folyadékterápia szükségességének megítélésére és annak irányítására a CVP szolgált. Sajnos azonban prediktív értéke csak 6-8 Hgmm alatt és 12-15 Hgmm fölött elfogadható (De Backer és Vincent 2018). Egy metaanalízis szerint a CVP és a keringő vértérfogat közti korrelációs együttható csupán 0,16 (95% CI: 0,03-0,28); a CVP és a stroke index/szívindex között 0,18 (95% CI: 0,08-0,28); a CVP változása és a stroke index/szívindex változása között 0,11 (95% CI: 0,01-0,11) (Marik és mtsai 2008). A Surviving Sepsis Guideline és a korai célorientált terápia ajánlásaival ellentétben tehát a CVP nem alkalmas arra, hogy a sokktalanítás érdekében végzett folyadékpótlás célparamétere legyen. Tekintetbe véve azt a tényt, hogy a vénás rendszer tokkal bíró szervek esetében is közvetlen kapcsolatot tart a parenchima nyomásviszonyaival és az intravaszkuláris vérmennyiség változására döntően az érátmérő változásával reagál (kapacitancia-erek), a CVP alkalmas lehet a szervek – esetünkben a vesék – vénás és intraparenchimális nyomásviszonyainak jellemzésére. Az autoreguláció hatékonyságának csökkenése, illetve esetleges megszűnése esetén az aa. efferentes és a vesevénák között kontinuitás alakul ki, azaz a CVP legalább részlegesen tükrözheti a glomeruláris nyomásviszonyokat is.

Pulmonális hipertenzió miatt jobb szívfél katéterezésen átesett betegekben (n =51) <sup>125</sup>I-iodalamáttal és <sup>131</sup>I-hippursavval meghatározták a vese véráramlását és a GFR-t (Damman és mtsai 2007). A RBF-t egyenesen, a jobb pitvari nyomást fordítottan arányosnak találták a GFR-rel. A betegek adatait dichotomizálták ezen két változó mediánja szerint, négy betegcsoportot különítettek el. Medián feletti RBF esetén a jobb pitvari nyomás (12±3 vs 5±2 Hgmm) csupán klinikailag irreleváns változást eredményezett a GFR-ben (83±12 vs 85±17 ml×min<sup>-1</sup>×1,73 m<sup>-2</sup>). Alacsony szívindex és ezzel együtt tapasztalt alacsony RBF esetén a magas jobb pitvari nyomással (19±4 vs 9±2 Hgmm) járó GFR változása szembetűnő (52±9 vs 67±9 ml×min<sup>-1</sup>×1,73m<sup>-2</sup>, p <0,001). A legrosszabb GFR-t az alacsony RBF és alacsony jobb pitvari nyomás együttes fennállása eredményezte. Sajnálatos módon a közleményben nem szerepel az egyes csoportokba sorolt betegek száma.

Ugyanezen szerzők közöltek egy retrospektív vizsgálatot, melyben nagyobb, jobb szívfél katéterezéssel átesett betegpopuláció adatait tekintették át (n =2557) (Damman és mtsai 2009). A CVP és a becsült GFR között kurvilineáris összefüggést írtak le, melynek lefutása a szívindex csökkenésével egyre laposabbá vált. Az átlagosan csaknem 11 éves utánkötés során a CVP felső (>6 Hgmm) és alsó (0-3 Hgmm) tercilise között jelentős mortalitásbeli különbséget tudtak kimutatni (35 vs 24%, p =0,0001).

Dekompenzált szívbetegben a vesefunkció romlása és a szívindex között nem volt összefüggés (Mullens és mtsai 2009). A vesefunkció romlását a szérumban kreatinin 0,3 mg/dl-nél nagyobb mértékű emelkedésével jellemezték (bár ekkor már az AKIN osztályozás is ismert volt). A vesekárosodást szenvedett csoportban magasabb volt a kiindulási CVP ( $18 \pm 7$  vs  $12 \pm 6$  Hgmm), de nem találtak különbséget a MAP-CVP-vel definiált renális perfúziós nyomásban ( $63 \pm 15$  vs  $65 \pm 12$  Hgmm). Amennyiben az a. pulmonalis katéter eltávolításakor alacsony CVP-t ( $8 \pm 2$  Hgmm) mértek, az alacsonyabb szívindexhez ( $2,4 \pm 0,5$  vs  $2,7 \pm 0,7 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ ) rosszabb vesefunkció társult; magas CVP ( $11 \pm 8$  Hgmm) esetén viszont a szívindex nem befolyásolta a becsült GFR-t.

Szeptikus betegekben összefüggést lehetett kimutatni a CVP első 24 órában mért emelkedése és az AKI kialakulása között (n =137) (Legrand és mtsai 2013). A vesekárosodást az AKIN kritériumok szerint diagnosztizálták. A vesekárosodást szenvedett csoportban felvételkor a CVP 6 (IQR: 3-8) Hgmm, míg normál vesefunkció esetén 4 (IQR: 2-6) Hgmm volt. A CVP és az AKI közötti megközelítően lineáris korreláció megmaradt akkor is, ha a betegek adatait illesztették a folyadékkegyensúly és a PEEP értékének megfelelően.

A felsorolt tanulmányokban csupán egy közös jellemző van: a magas CVP és a vesekárosodás közötti összefüggés, különösen alacsony szívindex és/vagy alacsony RBF esetén. Nagyfokú heterogenitás figyelhető meg abban, hogy mit tekintettek magas CVP-nek, illetve mit értettek vesekárosodás alatt. Nehéz tehát a mindennapi gyakorlatra vonatkoztatható következtetésre jutni, ha mindegyik közleményt egyforma súllyal kívánjuk figyelembe venni.

Vizsgálatunkban a CVP medián értéke mind a normális vesefunkciójú, mind az AKI csoportban 5-7 Hgmm között volt, közöttük szignifikáns különbséget nem találtunk. Csak AKI I stádiumban tapasztaltunk kissé magasabb CVP-t felvételkor és 12 órával

azután. A beteg felvételekor, valamint 24 és 48 óra múlva mért CVP felhasználásával számított veseperfúziós paraméterek szignifikánsan alacsonyabb értéket értek el az AKI csoportban.

A lélegeztetés igazoltan fokozza az AKI incidenciáját, azonban az irodalmi adatok szerint ez a hatás nem függ a PEEP értékétől. A légúti nyomások tekintetében nem találtunk különbséget a no-AKI és AKI csoportok között.

Összességében elmondhatjuk, hogy minden keringési és lélegeztetési paraméter többségében az élettani határokon belül volt. Az eredmények grafikus ábrázolásakor azonban az volt az észlelésünk, hogy az AKI csoportban a MAP alacsonyabb, de mind az intraabdominális, mind a centrális vénás, mind a légúti nyomások emelkedettebbek, bár statisztikai különbséget kimutatni nem tudtunk. Ez lehet az oka, hogy azon formulákkal, amelyekben ezeket a nyomásokat szerepeltettük, magas szenzitivitású, jó prediktivitású paraméterekhez jutottunk:

A beteg intenzív osztályos felvételekor mért  $MAP-(IAP+P_{mean})$ ,  $MAP-(2 \times IAP+P_{mean})$ ,  $MAP-(IAP+CVP+P_{mean})$ ,  $MAP-(2 \times IAP+CVP+P_{mean})$  esetében magasan szignifikáns különbséget tapasztaltunk a no-AKI és az AKI csoportok között.

A felvételnél mért paraméterek közül a legnagyobb görbe alatti terület (0,796) a  $MAP-(IAP+P_{mean})$ , a legnagyobb szenzitivitás (80%) a  $MAP-(IAP+CVP+P_{mean})$ , a legjobb prediktivitás (LR+: 4,321) a  $MAP-(2 \times IAP+CVP+P_{mean})$  egyenlethez tartozott.

A felvételt követő mérési pontok közül csak a 6 és 12 órás adatokat tudtuk érdemben kiértékelni, ezt követően ugyanis a no-AKI csoport betegszáma jelentősen csökkent.

A felvételt követő első 6 órában a MAP esetén kezdetben tapasztalt különbségek kiegyenlítődték, és ez magával vonta a RPP paraméterekben a no-AKI/AKI csoportok tekintetében észlelt differenciák statisztikai szignifikanciájának eltűnését.

A beteg felvétele után 12 órával a következő paraméterek mutattak jó szenzitivitást és/vagy prediktivitást:  $MAP-(IAP+PEEP)$ ,  $MAP-(IAP+CVP+PEEP)$ ,  $MAP-(2 \times IAP+CVP+PEEP)$ ,  $MAP-(IAP+P_{mean})$ ,  $MAP-(2 \times IAP+P_{mean})$ ,  $MAP-(IAP+CVP+P_{mean})$ ,  $MAP-(2 \times IAP+CVP+P_{mean})$ .

A felvétel után 12 órával mért paraméterek közül a legnagyobb görbe alatti terület (0,810) a MAP-(IAP+CVP+Pmean), a legnagyobb szenzitivitás (86%) a MAP-(2×IAP+CVP+PEEP), MAP-(2×IAP+Pmean), MAP-(IAP+CVP+Pmean), MAP-(2×IAP+CVP+Pmean), a legjobb prediktivitás (LR+: 3,750) a MAP-(IAP+Pmean) formulákhoz tartozott.

A beteg intenzív osztályos felvétele utáni második 6 órában (6-12 óra között) minden vizsgált egyenlet a veseperfúziós nyomás emelkedését mutatta a no-AKI csoportban, szemben az AKI csoportban tapasztalt csökkenéssel. A csoportok mediánja közötti különbség – paramétertől függően – 7-17 Hgmm volt.

A vizsgált paraméterek felvétel után 6-12 órában mért változása közül a legnagyobb görbe alatti terület (0,813) a MAP-(CVP+Pmean), a legnagyobb szenzitivitás (86%) a MAP-(CVP+PEEP), MAP-(2×IAP+PEEP), MAP-(2×IAP+CVP+PEEP), MAP-(IAP+Pmean), MAP-(2×IAP+Pmean), MAP-(IAP+CVP+Pmean), MAP-(2×IAP+CVP+Pmean), a legjobb prediktivitás (LR+: 5,238) a MAP-(IAP+CVP+PEEP) és a MAP-(IAP+CVP+Pmean) (LR–: 0,176) formulákhoz tartozott.

A fenti egyenletek közül a minden vizsgált időpontban és időtartamban a legjobb prediktivitást mutató, leginkább szenzitív paraméter a MAP-(IAP+CVP+Pmean), melynek minden részparamétere az élettani vagy másként nevezve tolerábilis tartományba esett. Felvételkor mért értékének mediánja 40,7 Hgmm-nek adódott. A medián alatti értékekkel rendelkező betegeknél kivétel nélkül AKI alakult ki, függetlenül a veseperfúziós nyomás esetleges későbbi emelkedésétől. A medián feletti értékek esetén két betegcsoportot lehetett elkülöníteni. A veseperfúziós nyomás emelkedésekor senkinél sem alakult ki AKI. Ha azonban a felvételkor medián feletti RPP nem emelkedik, a betegek többségében AKI lép fel. Ez utóbbi betegcsoportban a MAP-(IAP+CVP+Pmean) monitorozása és a perfúziós nyomás javítása segíthet a posztoperatív AKI kivédésében.

Egyértelműen állíthatjuk tehát, hogy a látszólag rendezett hemodinamikai státusz ellenére a vese vénás pangását befolyásoló tényezők kismértékű változásának szummációja a glomeruláris perfúzió romlásához vezethet, ezért ezek monitorozásával elkülöníthetők az AKI szempontjából veszélyeztetett betegek.

## 7 KÖVETKEZTETÉSEK

A jelen disszertáció alapját képező tanulmányunk a 2011-ben publikált hazai epidemiológiai felmérés adatai nyomán született (Medve és mtsai 2011). A korábbi tanulmány feltárta, hogy az AKI hazai mortalitási és morbiditási mutatói jelentősen rosszabbak a nemzetközi irodalomban található adatoknál. Ennek okai között a személyi és tárgyi feltételek hiányán túl számos egyéb tényező mellett (biomarkerek nem megfelelő hozzáférhetősége, a vesepótló kezelések személyi, finanszírozási okokból vagy hiányos képzés miatti elmaradása) felvetette a monitorozás hiányosságait, a korai diagnózis elmaradását, a differenciáldiagnosztikában a prerenális tényezők felmérését. Külön hangsúlyt kapott az IAP posztoperatív rutinszerű monitorozása általánossá tételének igénye, a renoprotektív szemléletű betegkövetés bevezetése.

Annak érdekében, hogy vizsgálatunk a korábbi hazai tanulmánnyal összevethető legyen, a heveny vesekárosodást az AKIN és nem az azóta bevezetett KDIGO kritériumrendszer alapján definiáltuk.

Vizsgálatunk eredményei alapján körvonalazódott, hogy a vese vénás keringését rontó tényezők külön-külön talán jelentéktelennek tűnő változása összeadódva mégis a glomeruláris filtráció romlásához vezethet. Másképp megfogalmazva: jó makrohemodinamikai paraméterek esetén is érdemes a veseperfúziót renoprotektív szemlélettel, a vénás tényezőket is figyelembevéve monitorozni. Az általunk mért adatok mindegyike elérhető egy általános intenzív osztályon, tehát kis odafigyeléssel elérhető a nagyobb megbízhatóság.

Külön kiemelendő a CVP szerepe. Vizsgálatunkban ennek számértéke mindkét csoportban a folyadéktöltöttség szempontjából tekintve az ún. szürkezónában volt. Szembetűnő azonban, hogy csaknem minden jó prediktivitást mutató egyenletben szerepel. Az irodalomban ellentmondó adatok (Surviving Sepsis Campaign vs. kardiológiai közlemények) található az elérendő vagy kerülendő, többségében szintén a szürkezónában található célértékekről. Vizsgálatunk alapján az tűnik ésszerű magyarázatnak, hogy CVP nem önmagában, hanem a többi vénás pangást eredményező tényezővel együtt értékelendő, így ha önmagában nem is, de ezekkel együtt segíthet a folyadékhiányból fakadó alacsony veseperfúzió rendezésének vezérlésében, és ezzel

egyidejűleg a túltöltés és vénás pangásból származó veseperfúzió-csökkenés elkerülésében.

A műtéti inzultus befejeződését követően felborult homeosztázis és hőháztartás rendezéséhez a legtöbb esetben 6 óra elégséges. Nem meglepő tehát, hogy erre az időpontra csaknem minden paraméter kiegyenlítődött a normál vesefunkciójú és a vesekárosodást szenvedett betegek között. Érthető az is, hogy a veseperfúziót jellemző komplex paraméterek ezen időszakot követően különbözőképp változnak a két csoportban. Három betegcsoportot sikerült azonosítani: akiknél obligát módon kialakul az AKI, akiknél nem kell AKI fellépésétől tartanunk és akiknél adekvát monitorozással és beavatkozással az AKI elkerülhetővé válhat.

Az intenzív terápiában a hemodinamikai helyzet megítélése számos paraméter egyidejű ismeretén alapul. Az adekvát veseperfúzió biztosításához elengedhetetlen a hipovolémia korrekciója, de jelenleg a nemzetközi irodalomban ennek sem célparamétere, sem célértéke nem eldöntött. A renális vénás nyomás túlzott folyadékbevitel miatti esetleges emelkedése következtében romló veseperfúzió az AKI kockázatának fokozódását hordozza magában. A RPP folyamatos monitorozása lehetőséget teremt az adekvát terápiás lépések időben történő megtételére.

Vizsgálatunkban az élettanihoz közeli nyomásértékekkel kapcsolatban tettünk megfigyeléseket. Feltételezhető, hogy megállapításaink érvényesek, esetleg nagyobb statisztikai erővel jelentkezhetnek az élettanitól jobban eltérő nyomások esetén. Vizsgálatunkból kizártuk a preoperatív ismert végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeket, de nem voltak köztük jelentősen emelkedett szérum kreatininszinttel élő személyek sem. Feltételezhető, hogy eleve beszűkült vesefunkció esetén a betegek többet profitálhatnak a renoprotektív monitorozás nyújtotta lehetőségekből.

Összességében elmondható, hogy kutatásunk az intenzív terápia egy forrongó területét érintette, ahol sok a nyitott kérdés, melyek megválaszolásával a globális perfúziós paraméterektől a regionalitás felé történő elmozdulással a beteg rövidebb időt kényszerül az intenzív osztályon tölteni, az osztályokról távozó betegeknek pedig a jobb életminőség lehetőségét nyújtja.

## 8 ÖSSZEFOGLALÁS

A posztoperatív heveny vesekárosodás (AKI) háttérében elsősorban keringési okok állnak. Az optimális artériás középnyomás (MAP) biztosítása mellett az irodalomban felmerült a renális vénás nyomást befolyásoló tényezők (intraabdominális nyomás – IAP, centrális vénás nyomás – CVP, a gépi lélegeztetés jellemzésére használt nyomások: pozitív kilégzés végi nyomás – PEEP és átlagos légúti nyomás – Pmean) szerepe is. Ezen paraméterek együttes hatását ismereteink szerint még nem vizsgálták.

Vizsgálati módszer: 4 egyetemi klinika, 4 megyei kórház és 1 városi kórház intenzív osztálya részvételével 2015. január 5. és 2015. október 15. között multicentrikus vizsgálatot végeztünk. A vizsgálatba a közvetlen posztoperatív időszakban intenzív osztályra felvett, hasüregi műtéten átesett, legalább 48 órán át az intenzív osztályon ápolott, 18 életév feletti betegeket vontunk be. A vesekárosodást az intenzív osztályos felvétel után 48 órával értékeltük, az AKIN kritériumok szerint definiáltuk. A renális perfúziós nyomás kiszámításánál tekintetbe vettük a MAP-ot csökkentő tényezők összes szóba jöhető kombinációját. A statisztikai elemzés során Mann-Whitney U- és  $\chi^2$ -tesztet, valamint ROC analízist végeztünk.

Eredmények: A vizsgálatban 84 beteg (normál vesefunkciójú: 45 fő – 53,6%, veseelégtelen: 39 fő – 46,4%, ebből AKI I: 21 fő – 25%, AKI II: 9 fő – 10,7%, AKI III: 9 fő – 10,7%) adatait lehetett értékelni. A MAP, a CVP, az IAP, a PEEP és a Pmean nem különbözött a no-AKI és AKI csoportban, ezen értékek mind élettani illetőleg tolerábilis tartományba estek. A veseperfúziós nyomást jellemző egyenletek közül a MAP-(IAP+CVP+Pmean) bizonyult a legprediktívebbnek az AKI szempontjából. ROC analízis segítségével a következő adatokat kaptuk: 1) felvételnél mért 1-AUC: 0,794; szenzitivitás: 80%, specificitás 71%;  $p < 0,01$ ; 2) 12 óra elteltével mért 1-AUC: 0,810; szenzitivitás: 86%, specificitás 71%;  $p < 0,05$ ; 3) 6-12 óra közötti változásakor mért 1-AUC: 0,796; szenzitivitás: 86%, specificitás 81%;  $p < 0,05$ . A betegek adatait felosztottuk a MAP-(IAP+CVP+Pmean) felvételnél mért értékeinek mediánja alapján (40,7 Hgmm). A medián alatti perfúziós nyomással rendelkező betegeknél kivétel nélkül AKI alakult ki. A medián feletti betegek esetében az AKI kialakulása a renális perfúzió tendenciájával mutatott összefüggést: az első 12 órában (de különösen 6-12 óra között) emelkedő

perfúziós nyomás esetén senkinél sem lépett fel AKI, míg csökkenő perfúziós nyomásnál a betegek többségénél vesekárosodást tapasztaltunk.

Következtetés: A  $MAP-(IAP+CVP+P_{mean})$  formula jó szenzitivitással és specificitással jelzi előre a posztoperatív AKI-t. Az ezzel a formulával jellemzett veseperfúziós nyomás fenntartása lényeges az AKI elkerülése céljából az intenzív osztályos felvételt követő 12 órában.



## 9 SUMMARY

The postoperative acute kidney injury (AKI) is the consequence of disturbed renal perfusion in most cases. In addition to providing optimal arterial mean pressure (MAP), the role of factors influencing renal venous pressure also have been reported (intraabdominal pressure [IAP], central venous pressure [CVP], positive end-expiratory pressure [PEEP] and mean airway pressure [Pmean]). To our knowledge, the combined effect of these parameters has not been investigated.

**Materials and methods:** Data were collected from adult patients admitted after major abdominal surgery at nine Hungarian Intensive Care Units (4 university clinics, 4 county hospitals and 1 urban hospital ICU). Patients over 18 years of age, who have been undergone major abdominal surgery, admitted to ICU for at least 48 hours in the immediate postoperative period, were included in the study. AKI was evaluated 48 hours after the ICU admission, as defined by AKIN criteria. In calculating the renal perfusion pressure, all possible combinations of factors that can reduce MAP were taken into account. Mann-Whitney U and  $\chi^2$  as well as ROC analysis were performed during the statistical analysis.

**Results:** 84 patients (normal kidney function: 45 persons - 53.6%, kidney failure: 39 persons - 46.4%, out of which AKI: 21 persons - 25%, AKI II: 9 persons - 10.7%, AKI III: 9 persons - 10.7%) could be evaluated. MAP, CVP, IAP, PEEP and Pmean did not differ in the no-AKI and AKI groups, these values fell in both physiological and tolerable ranges. Of the formulas for renal perfusion pressure,  $MAP - (IAP + CVP + Pmean)$  proved to be the most predictive for AKI. ROC analyses were performed: 1) on admission: 1-AUC: 0.794; sensitivity: 80%, specificity 71%;  $p < 0.01$ ; 2) after 12 hours: 1-AUC: 0.810; sensitivity: 86%, specificity 71%;  $p < 0.05$ , 3) between 6 and 12 hours: 1-AUC: 0.796; sensitivity: 86%, specificity 81%;  $p < 0.05$ . Patient data were divided based on the median values of MAP (IAP + CVP + Pmean) on admission (40.7 mmHg). Below this level, AKI developed in all patients. In patients with renal perfusion pressure above median level, the development of AKI was associated with a tendency to renal perfusion: patients having rising perfusion pressure in the first 12 (especially between 6 and 12) hours in ICU were protected against AKI; but the AKI remained unavoidable in almost the all patients, while renal perfusion has worsened.

Conclusion: The MAP (IAP + CVP + Pmean) formula predicts postoperative AKI with good sensitivity and specificity. Maintaining the kidney perfusion pressure characterized by this formula is essential to avoid AKI within 12 hours on ICU.

**10 IRODALOMJEGYZÉK**

Adams PL, Adams FF, Bell PD, Navar LG. (1980) Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int*, 18: 68–76.

Alge JL, Arthur JM. (2015) Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(1): 147-155.

Almeida JB, Saragoça MA, Tavares A, Cezareti ML, Draibe SA, Ramos OL. (1992) Severe hypertension induces disturbances of renal autoregulation. *Hypertension*, 19: II279–83.

Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. (2015) Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*, 35(1): 2-11.

Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Hervé F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P; SEPSISPAM Investigators. (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*, 370(17): 1583-1593.

Badin J, Boulain T, Ehrmann S, Skarzynski M, Bretagnol A, Buret J, Benzekri-Lefevre D, Mercier E, Runge I, Garot D, Mathonnet A, Dequin PF, Perrotin D. (2011) Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care*, 15(3): R135.

Bagshaw SM, Langenberg C, Haase M, Wan L, May CN, Bellomo R. (2007) Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med*, 33(7): 1285-1296.

Bagshaw SM, George C, Bellomo R. (2008a) A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*, 23: 1569-1574.

Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. (2008b) A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*, 23: 1203-1210.

Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, D'amico G, Goldsmith D, Devarajan P, Bellomo R. (2010) Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*, 36(3): 452-461.

Bagshaw SM, Hoste EA, Braam B, Briguori C, Kellum JA, McCullough PA, Ronco C. (2013) Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. *Contrib Nephrol*, 182: 137-157.

Bárdossy G, Halász G, Gondos T. (2011) The diagnosis of hypovolemia using advanced statistical methods. *Comput Biol Med*, 41: 1022-1032.

Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. (2003) Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care*, 7(5): 359-373.

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup. (2004) Acute renal failure— definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8: R204

Bellomo B, Wan L, Langenberg C, May C. (2008) Septic acute kidney injury: New concepts. *Nephron Exp Nephrol*. 109: e95-e100.

Bewick V, Cheek L, Ball J. (2004) Statistics review 13: receiver operating characteristic curves. *Crit Care*, 8: 508–512.

Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. (2013) Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 22: 1–9.

Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, Fitzgerald R, Gong MN, Graham DD, Gunnerson K, Heung M, Jortani S, Kleerup E, Koyner JL, Krell K, Letourneau J, Lissauer M, Miner J, Nguyen HB, Ortega LM, Self WH, Sellman R, Shi J, Straseski J, Szalados JE, Wilber ST, Walker MG, Wilson J, Wunderink R, Zimmerman J, Kellum JA. (2014) Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med*, 189(8): 932-939.

Blake WD, Wegria R, Keating RP, Ward HP. (1949) Effect of increased renal venous pressure on renal function. *Am J Physiol*, 157(1): 1-13.

Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, Baycroft A, Fraser CD, Nelson D, Jefferies JL. (2012) Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143(2): 368-374.

Bradley SE, Bradley GP. (1947) The effect of increased intra-abdominal pressure on renal function in man. *J Clin Invest*, 26(5): 1010-1022.

Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. (2009) Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*, 37(6): 2079-2090.

Brown JR, Cochran RP, Dacey LJ. (2006) Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90 days, mortality after coronary bypass graft surgery. *Circulation*, 114: 1409-1413.

Burban M, Hamel JF, Tabka M, de La Bourdonnaye M, Duveau A, Mercat A, Calès P, Asfar P, Lerolle N. (2013) Renal macro- and microcirculation autoregulatory capacity during early sepsis and norepinephrine infusion in rats. *Crit Care*, 17: R139.

Bywaters EGL, Beall D. (1941) Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J*, 1(4185): 427-432.

Calasi RE. (1978) Kidney decapsulation and acute renal failure. *Ann Surg*, 187(4):441-442.

Calzavacca P, May CN, Bellomo R. (2014) Glomerular haemodynamics, the renal sympathetic nervous system and sepsis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*, 29(12): 2178–2184.

Carraretto AR, Vianna Filho PT, Castiglia YM, Golim Mde A, Souza AV, Carvalho LR, Deffune E, Vianna PT. (2013) Do propofol and isoflurane protect the kidney against ischemia/reperfusion injury during transient hyperglycemia? *Acta Cir Bras*, 28(3): 161-166.

Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. (2015) Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care*, 19: 93.

Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. (2005) Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol*, 16: 3365-3371.

Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. (2012) A randomised, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*, 256: 18–24.

Coca SG. (2010) Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis*, 56: 122-131.

Cockcroft DW, Gault MH. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1): 31-41.

Conger JD, Schultz MF, Miller F, Robinette JB. (1994) Responses to hemorrhagic arterial pressure reduction in different ischemic renal failure models. *Kidney Int*, 46: 318–323.

Cruces P, Salas C, Lillo P, Salomon T, Lillo F, Hurtado DE. (2014) The renal compartment: a hydraulic view. *Intensive Care Med Experiment*, 2: 26.

Cuartero M, Ballús J, Sabater J, Pérez X, Nin N, Ordonez-Llanos J, Betbesé AJ. (2017) Cell-cycle arrest biomarkers in urine to predict acute kidney injury in septic and non-septic critically ill patients. *Ann Intensive Care*, 7(1): 92.

Czajkowski M, Dabrowski W. (2006) Changes in intra-abdominal pressure during CABG with normovolemic hemodilution. *Med Sci Monit*, 12: 487–492.

Dalfino L, Tullo L, Donadio I, Malcangi V, Brienza N. (2008) Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 34: 707–713.

Damman K, Navis G, Smilde TD, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. (2007) Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 9(9): 872-878.

Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. (2009) Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 53(7): 582-588.

De Laet I, Malbrain MLNG, Jadoul JL Rogiers P, Sugrue M. (2007) Renal implications of increased intra-abdominal pressure: are the kidneys the canary for abdominal hypertension? *Acta Clin Belg Suppl*, 62(1): 119-130.

De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. (2011) Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Am J Kidney Dis*, 57(1): 159-169.

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 165–228.

Demarchi AC, de Almeida CT, Ponce D, e Castro MC, Danaga AR, Yamaguti FA, Vital D, Gut AL, Ferreira ALA, Freschi L, Oliveira J, Teixeira UA, Christovan JC, Grejo JR, Martin LC. (2014) Intra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery. *Ren Fail*, 36(4): 557-561.

Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joanne`s-Boyau O, Fleureau C, Roze H, Ripoche J, Janvier G, Combe C, Ouattara A. (2012) Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care*, 16: R165.

De Backer D, Vincent JL. (2018) Should we measure central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care*, 22: 43.

De Rosa S, Samoni S, Ronco C. (2016) Creatinine-based definitions: from baseline creatinine to serum creatinine adjustment in intensive care. *Crit Care*, 20: 69.

Diaz de Leon M, Moreno SA, Gonzalez Diaz DJ, Briones GJ. (2006) Severe sepsis as a cause of acute renal failure. *Nefrologia*, 26: 439–444.

Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. (2012) Ferroptosis: An iron-dependent form of non-apoptotic cell death. *Cell*, 149(5): 1060-1072.

Di Nicolò P. (2018) The dark side of the kidney in cardio-renal syndrome: renal venous hypertension and congestive kidney failure. *Heart Fail Rev*, 23(2): 291-302.

Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, Daudel F, Lepper P, Hasibeder WR, Jakob SM. (2009) Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med*, 35(7): 1225-1233.

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. (2011) Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int*, 79(10): 1119-1130.

Dunn OJ. (1961) Multiple comparisons among means. *J Am Stat Assoc*, 56: 52–64.

Gaião S, Cruz DN. (2010) Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? *Nephrol Dial Transplant*, 25(12): 3812–3814.

Gambardella I, Gaudino M, Ronco C, Lau C, Ivascu N, Girardi LN. (2016) Congestive kidney failure in cardiac surgery: the relationship between central venous pressure and acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 23(5): 800-805.

Gnanaraj JF, Haehling S, Anker SD, Raj DS, Radhakrishnan J. (2013) The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. *Kidney Int*, 83: 384–391.

Goldstein SL, Chawla LS. (2010) Renal Angina. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5: 943-949.

Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, Kellum JA. (2014) A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*, 41(1): 3-11.

Gondos T, Marjanek Zs, Ulakcsai Zs, Szabó Zs, Bogár L, Károlyi M, Gartner B, Kiss K, Havas A, Futó J. (2010) Short term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolemic patients. *Eur J Anaesthesiol*, 27:794-800.



Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. (2011) Renal Dysfunction in Heart Failure Is Due to Congestion but Not Low Output. *Clin Cardiol*, 34: 113–116.

Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, Brisco MA, Ahmad T, ter Maaten JM, Broughton JS, Assefa M, Tang WHW, Parikh CR, Testani JM. (2016). Reduced Cardiac Index is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 67(19): 2199–2208.

Herman FG, Winton RF. (1936) The interaction of intrarenal and extrarenal pressures. *J Physiol*, 87: 77P–78P.

Hertzberg D, Rydén L, Pickering JW, Sartipy U, Holzmann MJ. (2017) Acute kidney injury – an overview of diagnostic methods and clinical management. *Clin Kidney J*, 10(3): 323-331.

Hinshaw LB, Brake CM, Iampietro PF, Emerson TE Jr. (1963) Effect of increased venous pressure on renal hemodynamics. *Am J Physiol*, 204: 119-123.

Hoste EA, McCullough PA, Kashani K, Chawla LS, Joannidis M, Shaw AD, Feldkamp T, Uettwiller-Geiger DL, McCarthy P, Shi J, Walker MG, Kellum JA; Sapphire Investigators. (2014) Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*, 29(11): 2054-2061.

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. (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*, 41(8): 1411-1423.

Hoste EA, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, Goldstein SL, Cerdá J, Chawla LS. (2018) Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*, 14(10): 607-625.

Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. (2005). Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care*, 9(2): 158–169.

Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, Constantin JM, Darmon M, Duranteau J, Gaillot T, Garier A, Jacob L, Joannes-Boyau O, Juillard L, Journois D, Lautrette A, Muller L, Legrand M, Lerolle N, Rimmelé T, Rondeau E, Tamion F, Walrave Y, Velly L Société française de néphrologie (SFN). (2016) Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care*, 6: 48.

Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Mureno R, Druml W, Metnitz PGH. (2009). Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*, 35: 1692.

Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely CM, Chawla LS, Davison DL, Feldkamp T, Forni LG, Gong MN, Gunnerson KJ, Haase M, Hackett J, Honore PM, Hoste EA, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Kim P, Koyner JL, Laskowitz DT, Lissauer ME, Marx G, McCullough PA, Mullaney S, Ostermann M, Rimmelé T, Shapiro NI, Shaw AD, Shi J, Sprague AM, Vincent JL, Vinsonneau C, Wagner L, Walker MG, Wilkerson RG, Zacharowski K, Kellum JA. (2013) Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*, 17(1): R25.

Katz N, Ronco C. (2016) Acute kidney stress — a useful term based on evolution in the understanding of acute kidney injury. *Crit Care*, 20: 23.

Kellum JA, Chawla LS. (2016) Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and the dark sides. *Nephrol Dial Transplant*, 31(1): 16-22.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*, 2: 1–138.

Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, Duchesne J, Bjorck M, Leppaniemi A, Ejike JC, Sugrue M, Cheatham M, Ivatury R, Ball CG, Reintam Blaser A, Regli A, Balogh ZJ, D'Amours S, Debergh D, Kaplan M, Kimball E, Olvera C; Pediatric guidelines sub-committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. (2013) Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines

from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*, 39: 1190-1206.

Kirov MY, Kuzkov VV, Molnar Z. (2010) Perioperative haemodynamic therapy. *Curr Opin Crit Care*, 16: 384–392.

Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, Joannidis M. (2018) Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 44(3): 323-336.

Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst ICC, Zijlstra JG, van Meurs M. (2017) Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol*, 18: 70.

Koyner JL, Murray PT. (2010) Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif*, 29: 52-68.

Kumar S, Molitoris BA. (2015) Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol*, 35(1): 96-107.

Land WG. (2015a) The Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases: Part I - Promoting inflammation and immunity. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 15(1): e9-e21.

Land WG. (2015b) The role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human Diseases: Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 15(2): e157-e170.

Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. (2005) Renal blood flow in sepsis. *Crit Care*, 9(4): R363-R374.

Langenberg, C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. (2006) Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int*, 69(11): 1996-2002.

Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. (2008) The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care*, 12(2): R38.

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993). A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270 (24): 2957–2963.

Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. (2004) Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology*, 101(6): 1313-1324.

Lee HT, Kim M, Kim M, Kim N, Billings FT 4th, D'Agati VD, Emala CW Sr. (2007) Isoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury and modulates leukocyte infiltration in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 293(3): F713-722.

Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, Payen D. (2013) Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care*, 17: R278.

Leithead JA, Hayes PC, Ferguson JW. (2014) Review article: advances in the management of patients with cirrhosis and portal hypertension related renal dysfunction. *Aliment Pharmacol Ther*, 39: 699-711.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130(6): 461-470.

Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. (2006) Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 145(4): 247-254.

Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. (2007) Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clin Chem*, 53(4): 766-772.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration). (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150(9): 604-612.

Levi TM, de Souza SP, de Magalhaes JG, de Carvalho MS, Cunha AL, Dantas JG, Cruz MG, Guimarães YLM, Cruz CMS. (2013) Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*, 25(4): 290–296.

Levy EM, Viskoli CM, Horwitz RI. (1996) The effect of Acute Renal Failure on Mortality. *JAMA*, 275(19): 1489-1494.

Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, Alexander SI, Breuer T, Sápi E, Szatmári A, Székely E, Gál J, Székely A. (2014) A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg*, 97(1): 202-210.

Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Goncalves S, Alvarez A, Silva ZC, Franca C. (2008) Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*, 12: R110.

Lote CJ. (2012) *Principles of Renal Physiology*. 5th edn. New York: Springer Science+Business Media. p29.

Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, The Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. (2014) A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*, 18(4): R144.

Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. (2011) Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*, 26(2): 509–515.

Maddox DA, Deen WM, Brenner BM. (1992) Glomerular filtration. In: *Handbook of Physiology. Renal Physiology*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., sect. 8, vol. I, chapt. 13, p. 545–638.

Makris K, Spanou L. (2016) Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*, 37(2): 85–98.

Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Van Regenmortel N. (2014) Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 46(5): 361-380.

Malbrain MLNG. (2016) Update on Intra-Abdominal Hypertension. *ICU Management & Practice*, 16(3): 148-151.

Marik PE, Baram M, Vahid B. (2008) Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*, 134: 172–178.

Marik PE, Monnet X, Teboul JL. (2011) Haemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care*, 1: 1.

Mårtensson J, Bellomo R. (2015) Sepsis-induced acute kidney injury. *Crit Care Clin*, 31(4): 649-660.

Mårtensson J, Bellomo R. (2016) Pathophysiology of septic acute kidney injury. *Contrib Nephrol*, 187: 36-46.

Maxwell MH, Breed ES, Schwartz IL. (1950) Renal venous pressure in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest*, 29: 342–348.

McIntosh GH, Morris B. (1971) The lymphatics of the kidney and the formation of renal lymph. *J Physiol*, 214(3): 365-376.

Medve L, Antek C, Paloczi B, Kocsi S, Gartner B, Marjanek Z, Bencsik G, Kanizsai P, Gondos T. (2011) Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Nephrol*, 12: 43.

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A for the Acute Kidney Injury Network. (2007) Report of initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 11: R31.

Mehta RL, Rabb H, Shaw AD, Singbartl K, Ronco C, McCullough PA, Kellum JA. (2013) Cardiorenal syndrome type 5: clinical presentation, pathophysiology and

management strategies from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*, 182: 174-194.

Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. (2010) Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(6): 1003–1009.

Miles BE, de Wardener HE. (1954) Intrarenal pressure. *J Physiol*, 123: 131-142.

Moore EM, Bellomo R, Nicholi AD. (2012) The meaning of acute kidney injury and its relevance to intensive care and anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*, 40: 929-948.

Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. (2009) Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 53(7): 589-596.

Murtaza G, Pal KMI, Jajja MRN, Nawaz Z, Koondhar R, Nasim S. (2015) Intra abdominal hypertension; incidence, prevalence and outcomes in a mixed intensive care unit: Prospective cohort study. *International J Surg*, 19: 67-71.

Nathan C, Shiloh MU. (2000) Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(16): 8841-8848.

Navar LG. (1998) Regulation of renal hemodynamics. *Am J Physiol*, 275 (Adv Physiol Educ 20): 221-235.

Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW, Califf RM, Stevenson LW, Hill JA. (2008) Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*, 51(13): 1268-1274.

Nunes T, Ladeira R, Bafi A, Pontes de Azevedo L, Machado F, Freitas F. (2014) Duration of haemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation. *Ann Intensive Care*, 4: 25.

Østergaard L, Granfeldt A, Secher N, Tietze A, Iversen NK, Jensen MS, Andersen KK, Nagenthiraja K, Gutiérrez-Lizardi P, Mouridsen K, Jespersen SN, Tønnesen EK. (2015)

Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesth Scand*, 59(10): 1246-1259.

Ostermann M, Chang R. (2008) Riyadh ICU Program Users Group Crit Care. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care*, 12: R144.

Ostermann M, Joannidis M. (2016) Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care*, 20: 299.

Ostermann M, McCullough PA, Forni LG, Bagshaw SM, Joannidis M, Shi J, Kashani K, Honore PM, Chawla LS, Kellum JA; all SAPPHIRE Investigators. (2018) Kinetics of urinary cell cycle arrest markers for acute kidney injury following exposure to potential renal insults. *Crit Care Med*, 46(3): 375-383.

Pereira M, Rodrigues N, Godinho I, Gameiro J, Neves M, Gouveia J, Silva ZC, Lopes JA. (2017) Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the 'Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease' (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classifications. *Clin Kidney J*, 10(3): 332–340.

Pérez-Fernández X, Sabater-Riera J, Ballus-Noguera J, Cárdenas-Campos P, Moreno-González G, Alonso-Juste V, Corral-Velez V, Gutierrez-Arámbula D, Gumucio-Sanguino V, Betbesé-Roig A, Liu KD. (2017) No impact of surviving sepsis campaign care bundles in reducing sepsis-associated acute kidney injury. *Clin Nephrol*, 88(8): 105-111.

Peters JT.(1944) Oliguria and anuria due to increased intrarenal pressure. *Ann Intern Med*, 23(2): 221-236.

Post EH, Vincent JL. (2018) Renal autoregulation and blood pressure management in circulatory shock. *Crit Care*, 22: 81.

Prowle, JR., Bellomo R. (2015) Sepsis-associated acute kidney injury: Macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin Nephrol*, 35(1): 64-74.

Reddy NP, Ravi KP, Dhanalakshmi P, Annigeri R, Ramakrishnan N, Venkataraman R. (2014) Epidemiology, outcomes and validation of RIFLE and AKIN criteria in acute



kidney injury (AKI) in critically ill patients: Indian perspective. *Ren Fail*, 36(6): 831–837.

Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. (2012) New approaches to sepsis: Molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*, 25(4): 609-634.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. (2017) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*, 45(3): 486-552.

Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. (2013) Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care*, 17: 221.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med*, 345: 1368-1377.

Rogers WK, Garcia I. (2018) Intraabdominal Hypertension, Abdominal Compartment Syndrome, and the Open Abdomen. *CHEST*, 153(1): 238-250.

Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. (2018) Perioperative Acute Kidney Injury: Prevention, Early Recognition, and Supportive Measures. *Nephron*, 140(2): 105-110.

Rohn DA, Stewart RH, Elk JR, Laine GA, Drake RE. (1996) Renal lymphatic function following venous pressure elevation. *Lymphology*, 29(2): 67-75.

Roy AK, McGorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, Murray PT. (2013) A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO)

of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med*, 3(1): 26–37.

Rodrigo E, Suberviola B, Albines Z, Castellanos Á, Heras M, Rodriguez-Borregán JC, Piñera C, Serrano M, Arias M. (2016) A comparison of acute kidney injury classification systems in sepsis. *Nefrologia*, 36(5): 530-534.

Saeed O, Jermyn R, Kargoli F, Madan S, Mannem S, Gunda S, Nucci C, Farooqui S, Hassan S, Mclarty A, Bloom M, Zolty R, Shin J, D'Alessandro D, Goldstein DJ, Patel SR. (2015) Blood pressure and adverse events during continuous flow left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail*, 8(3): 551-556.

Saito S, Uchino S, Takinami M, Uezono S, Bellomo R. (2016) Postoperative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor-dependent cardiovascular surgery patients. *Crit Care*, 20: 74.

Salas C, Cárcamo C, Cruces P. (2013) Can acute renal failure be complicated by renal compartment syndrome? A new view of an old idea. *Nefrologia* 33(5): 732-733.

Salgado G, Landa M, Masevicius D, Gianassi S, San-Roman JE, Silva L, Gimenez M, Tejerina O, Diaz-Cisneros P, Ciccioi F, do Pico JL. (2014) Acute renal failure according to the RIFLE and AKIN criteria: a multicenter study. *Med Intensiva*, 38(5): 271–277.

Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondell H. (2005) Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology*, 16: 73–81.

Schneider AG, Goodwin MD, Schelleman A, Bailey M, Johnson L, Bellomo R. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate changes in renal cortical perfusion around cardiac surgery: a pilot study. (2013b) *Crit Care*, 17(4): R138.

Schneider AG, Goodwin MD, Bellomo R. (2013a) Measurement of kidney perfusion in critically ill patients. *Crit Care*, 17: 220.

de Seigneux S, Klopfenstein CE, Iselin C, Martin PY. (2011) The risk of acute kidney injury following laparoscopic surgery in a chronic kidney disease patient. *NDT Plus*, 4: 339-341.

Semple SJG, de Wardener HE. (1959) Effect of increased renal venous pressure on circulatory “autoregulation” of isolated dog kidneys. *Circ Res*, 7(4): 643-648.

Sgouralis I, Evans RG, Layton AT. (2017) Renal Medullary and urinary oxygen tension during cardiopulmonary bypass in the rat. *Math Med Biol*, 34(3): 313-333.

Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. (1988) Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*, 94(6): 1176-1186.

Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, Go AS, Parikh C, Peterson JF. (2010) Commonly Used Surrogates for Baseline Renal Function Can Impact Acute Kidney Injury Classification and Prognosis. *Kidney Int*, 77(6): 536-542.

Siew ED, Ikizler TA, Matheny ME, Shi Y, Schildcrout JS, Danciu I, Dwyer JP, Srichai M, Hung AM, Peterson JF. (2012) Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. *Nephrology*, 7: 712-719.

Stone HH, Fulenwider JT. (1977) Renal decapsulation in the prevention of post-ischemic oliguria. *Ann Surg*, 186(3): 343-355.

Sutherland SM., Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, Goldstein SL. (2015) AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(4): 554-561.

Takenaka T, Inoue T, Ohno Y, Miyazaki T, Nishiyama A, Ishii N, Suzuki H. (2012) Elucidating mechanisms underlying altered renal autoregulation in diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 303: R495-504.

Textor SC, Novick AC, Tarazi RC, Klimas V, Vidt DG, Pohl M. (1985) Critical perfusion pressure for renal function in patients with bilateral atherosclerotic renal vascular disease. *Ann Intern Med*, 102: 308-314.

Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. (2009) Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*, 37: 2552-2558.

Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. (2018) Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med*, 85(3): 231-239.

Turer AT, Hill JA. (2010) Pathogenesis of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Rationale for Therapy. *Am J Cardiol*, 106(3): 360-368.

Ulyatt DB. (1992) Elevated intra-abdominal pressure. *Aust Anaes*, 10: 108-114.

Van den Akker JP, Egal M, Groeneveld JA. (2013) Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 17(3): R98.

Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V. (2005) Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*, 31(8): 1066-1071.

Verma SK, Molitoris BA. (2015) Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol*, 35(1): 96-107.

Villa G, Samoni S, De Rosa S, Ronco C. (2016) The pathophysiological hypothesis of kidney damage during intra-abdominal hypertension. *Front Physiol*, 7: 55.

Virzì GM, Day S, de Cal M, Vescovo G, Ronco C. (2014) Heart–kidney crosstalk and role of humoral signaling in critical illness. *Crit Care*, 18: 201.

Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. (2008) Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know? *Crit Care Med*, 36(4): S198-S203.

Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE, Zwerner PL, De Cecco CN, Vogl TJ, Costello P, Schoepf UJ. (2015) Contrast-Induced Nephropathy. *Circulation*, 132: 1931-1936.

Winton F. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. (1931) *J Physiol*, 72: 49-61.

Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbekoorn M, Chamuleau RA, Schultz MJ, Bouman CS. (2012) A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*, 16(5): R200.

Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. (2008) Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(4): 948-954.

Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. (2014) Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(1): 12-20.

Zhang A, Cai Y, Wang PF, Qu JN, Luo ZC, Chen XD, Huang B, Liu Y, Huang WQ, Wu J, Yin YH. (2016) Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 20: 41.

## 11 SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 11.1 A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

**Csaba Kopitko**, Laszlo Medve, Tibor Gondos. (2016) Pathophysiology of renal blood supply. *New Med*, 20(1): 27-29.

**Csaba Kopitko**, Laszlo Medve, Tibor Gondos. (2017) Renal blood supply and fluid therapy. *New Med*, 21(1): 21-24.

**Csaba Kopitko**, Laszlo Medve, Tibor Gondos. (2018) Renoprotective postoperative monitoring: what is the best method for computing renal perfusion pressure? – an observational, prospective, multicentre study. *Nephron*, 139: 228-236.

**Kopitkó Csaba**, Medve László, Gondos Tibor. (2018) A szeptikus heveny vesekárosodás kialakulása, kezelési lehetőségek. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*, 48(3): 5-16.

**Kopitkó Csaba**, Medve László, Gondos Tibor. (2018) A vénás pangás rontja a veseműködést – fikció vagy valóság? *Lege Artis Med*, 28(10): 451-457.

**Csaba Kopitkó**, László Medve, Tibor Gondos (2019) The value of combined hemodynamic, respiratory and intra-abdominal pressure monitoring in predicting Acute Kidney Injury after major intraabdominal surgeries. *Ren Fail*, 41(1): 150-158.

11.2 A DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Molnár Miklós, **Kopitkó Csaba**, Szócs Katalin, Hertelendy Ferenc. (1997) A tamoxifen fokozza az angiotenzin II vérnyomásemelő hatását. In: Magyar Élettani Társaság 62. Vándorgyűlése. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, Paper 40.

Katalin Szócs, **Csaba Kopitkó**, Miklos Molnár, Frank Hertelendy. (1997) Estrogen and nitric oxide are critical in maintaining refractoriness to the pressor action of angiotensin II in pregnancy. J Soc Gynecol Investig, 4:(1 S) Paper 679.

**Kopitkó Csaba**, Szócs Katalin, Molnár Miklós. (1996) A tamoxifen fokozza az angiotenzin II vérnyomásemelő hatását. In: XXVI. Membrán-Transzport Konferencia Sümeg. Konferencia helye, ideje: Sümeg, Magyarország, Paper 60.

**Kopitkó Csaba**, Szócs Katalin, Molnár Miklós. (1996) Tamoxifen, Increases Angiotensin II Pressor Responsiveness and Decreases Nitrate in Pregnant Rats. In: Magyar Élettani Társaság LXI. vándorgyűlése. Konferencia helye, ideje: Szeged, Magyarország, Paper 98.

Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Zs, Rocca GD, Aldecoa C, Artigas A, Jog S, Sander M, Spies C, Lefrant JY, De Backer, D. and on behalf of the FENICE Investigators and the ESICM Trial Group. (2015) Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. Intensive Care Med, 41(9), 1529-1537. – mint vizsgáló.

## 12 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek **Dr. Gondos Tibor** Tanár Úrnak támogatásáért, türelméért és alkotó ötleteiért.

Köszönetemet fejezem ki **dr. Szabó Géza** Főigazgató Főorvos Úrnak, aki a balassagyarmati Dr. Kenessey Albert Kórház igazgatójaként támogatta a munkámat.

Köszönetemet fejezem ki főnökömnek, **Dr. Medve László** Főorvos Úrnak, aki a balassagyarmati Dr. Kenessey Albert Kórház Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályának osztályvezetőjeként inspirálta és folyamatosan támogatta a munkámat.

Köszönetemet fejezem ki **Dr. Halász Gábor** Professzor Úrnak, a Budapesti Műszaki Egyetem Hidrodinamikai Rendszerek Tanszék professor emeritusának, és munkatársának **Szabó Viktornak**, akik az adatok statisztikai feldolgozásában nyújtottak nélkülözhetetlen segítséget.

Köszönetemet fejezem ki **Mr. Richard John Mann**-nak, a Szent István Egyetem Ybl Miklós Építéstudományi Kara, Építészmérnöki Intézet, Idegennyelvi Csoportja munkatársának az angol nyelvű publikációk pontos és mindig készséges lektorálásáért.

Köszönetemet fejezem ki **Lénárt Muszka Attilának** a Renal Failure-ben megjelent publikáció nyelvi lektorálásáért.

Köszönetemet fejezem ki és hálával tartozom **Dr. Trásy Domonkosnak**, **Zsirmik Anitának** és **László Ildikónak**, a Szegedi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika munkatársainak; **dr. László Istvánnak**, a DEOC Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika munkatársának; **dr. Benkovics Barbarának** és **dr. Siptár Miklósnak**, a Pécsi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika munkatársainak; **dr. Lőrincz Juditnak** a Magyar Honvédség Központi Honvédkórház Dr. Wittek László Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztálya munkatársának; **dr. Gartner Béla** osztályvezető Főorvos Úrnak a győri Petz Aladár Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás osztálya vezetőjének és munkatársának, **dr. Kecskés Gabriellának**; **dr. Fülep Zoltán** Főorvos Úrnak, a kecskeméti Bács-Kiskun Megyei Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás osztálya



vezetőjének és munkatársának, **dr. Petró Zoltánnak**; **dr. Helbocsányi Emesének**, a szolnoki Hetényi Géza Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás osztálya munkatársának; és **dr. Antek Csaba** Főorvos Úrnak, a nyíregyházi Jósa András Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás osztálya vezetőjének és munkatársának, **dr. Szigligeti Gábornak** a multicentrikus vizsgálatban történő együttműködéséért és hatékony munkájáért.

## ÁBRAJEGYZÉK

<b>1. ábra.</b> A veseműködés heveny romlásának stádiumai .....	8
<b>2. ábra.</b> A heveny vesekárosodás incidenciája .....	13
<b>3. ábra.</b> A heveny vesekárosodás mortalitása.....	14
<b>4. ábra.</b> A heveny vesekárosodás (KDIGO) incidenciájának földrajzi különbségei .....	15
<b>5. ábra.</b> Az állapot súlyosságának és a heveny vesekárosodás gyakoriságának összefüggése... 17	
<b>6. ábra.</b> A heveny vesekárosodás időbeli megjelenése.....	19
<b>7. ábra.</b> A betegek túlélése a Kaplan-Meier diagramon ábrázolva.....	20
<b>8. ábra.</b> A heveny vesekárosodás formái.....	22
<b>9. ábra.</b> A gyulladáshoz való válasz.....	34
<b>10. ábra.</b> A retenciós értékek emelkedése vesefunkció romlásával. ....	38
<b>11. ábra.</b> A heveny vesekárosodás biomarkerei .....	40
<b>12. ábra.</b> Néhány biomarker kinetikája .....	41
<b>13. ábra.</b> A biomarkerek diagnosztikus használhatósága .....	42
<b>14. ábra.</b> A likelihood ratio értelmezése.....	52
<b>15. ábra.</b> A betegek centrumonkénti megoszlása .....	54
<b>16. ábra.</b> A súlyossági pontrendszerek AKI-ra vonatkoztatott ROC analízise.....	65
<b>17. ábra.</b> Az artériás középnyomásból származtatott paraméterek no-AKI-ra vonatkoztatott ROC analízise.....	66
<b>18. ábra.</b> A szisztolés artériás vérnyomásból származtatott paraméterek no-AKI-ra vonatkoztatott ROC analízise.....	67
<b>19. ábra.</b> A MAP változása az intenzív osztályos tartózkodás első 48 órájában.....	68
<b>20. ábra.</b> Az IAP változása az intenzív osztályos tartózkodás első 48 órájában .....	70
<b>21. ábra.</b> A CVP változása az intenzív osztályos tartózkodás első 48 órájában.....	71
<b>22. ábra.</b> A PEEP változása az intenzív osztályos tartózkodás első 48 órájában .....	71
<b>23. ábra.</b> A Pmean változása az intenzív osztályos tartózkodás első 48 órájában.....	72
<b>24. ábra.</b> A heveny vesekárosodás és a perfúziós nyomás tendenciájának kapcsolata .....	88
<b>25. ábra.</b> A felvételi renális perfúziós és tendenciájának összefüggése a heveny vesekárosodással. ....	89
<b>26. ábra.</b> A leginkább prediktív renális perfúziós paraméter és a MAP a 6-12 óra között mért változásának összevetése no-AKI-ra vonatkoztatott ROC analízissel .....	89

## TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

<b>1. táblázat.</b> A heveny vesekárosodás gyakorisága a különböző kritériumrendszerek alapján .....	8
<b>2. táblázat.</b> A heveny vesekárosodás diagnózisát szolgáló kritériumrendszerek összehasonlítása .....	9
<b>3. táblázat.</b> Az AKIN és RIFLE kritériumrendszer összehasonlítása a besorolt betegek száma alapján .....	16
<b>4. táblázat.</b> A különböző kritériumrendszerek szenzitivitása és specificitása.....	18
<b>5. táblázat.</b> Az intraabdominális hipertenzió fokozatai.....	27
<b>6. táblázat.</b> A betegek demográfiai adatai .....	55
<b>7. táblázat.</b> A betegek elsődleges hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvételekor.....	59
<b>8. táblázat.</b> Az intraabdominális nyomás megoszlása az intraabdominális hipertenzió stádiumainak megfelelően normál vesefunkciójú és heveny vesekárosodást szenvedett betegekben felvételtkor.....	59
<b>9. táblázat.</b> A centrális vénás nyomás megoszlása normál vesefunkciójú és heveny vesekárosodást szenvedett betegekben felvételtkor.....	59
<b>10. táblázat.</b> A betegek MAP-ból származtatott hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvételekor .....	62
<b>11. táblázat.</b> A betegek SAP-ból származtatott hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvételekor .....	63
<b>12. táblázat.</b> A felvételtkor mért paraméterek optimális küszöbértékei, prediktivitásuk .....	64
<b>13. táblázat.</b> Az intraabdominális nyomás megoszlása normál vesefunkciójú és heveny vesekárosodást szenvedett betegekben a felvétel utáni mintavételezési időpontokban. ....	69
<b>14. táblázat.</b> A centrális vénás nyomás megoszlása normál vesefunkciójú és heveny vesekárosodást szenvedett betegekben a felvétel utáni mintavételezési időpontokban. ....	73
<b>15. táblázat.</b> A betegek alapvető hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvétele után .....	74
<b>16. táblázat.</b> A betegek származtatott hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvétele után a légúti nyomások nélkül .....	77
<b>17. táblázat.</b> A betegek származtatott hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvétele után a kilégzésvégi nyomás figyelembevételével .....	79
<b>18. táblázat.</b> A betegek származtatott hemodinamikai adatai a beteg intenzív osztályra történt felvétele után a légúti középnyomás figyelembevételével .....	81
<b>19. táblázat.</b> A betegek alapvető hemodinamikai adatainak változása a beteg intenzív osztályra történt felvétele után 6 és 12 órával.....	83
<b>20. táblázat.</b> A betegek származtatott hemodinamikai adatainak változása a beteg intenzív osztályra történt felvétele után 6 és 12 órával .....	85
<b>21. táblázat.</b> A lélegeztetett betegekben mért veseperfúziós nyomást jellemző paraméterek statisztikai jellemzői az intenzív osztályos felvétel után 12 órával .....	86
<b>22. táblázat.</b> A lélegeztetett betegekben mért veseperfúziós nyomást jellemző paraméterek statisztikai jellemzői az intenzív osztályos felvétel után 6-12 óra között.....	87