



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

HELLENIC REPUBLIC  
UNIVERSITY OF CRETE  
SCHOOL OF MEDICINE



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών  
**ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ**

## ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

### «ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ»



**Τραβαγιάκη Χρυσάνθη**

Νοσηλεύτρια ΤΕ

ΑΜ:1130050

Ηράκλειο, Ιούνιος 2020





UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE



POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME – Master of Science  
Emergencies and Intensive Care in Children Adolescents  
and Young Adults

**DIPLOMA THESIS**

**«Extrarenal replacement therapy in children and  
youth»**



**Chrysanthi Travagiaki**

Registered Nurse

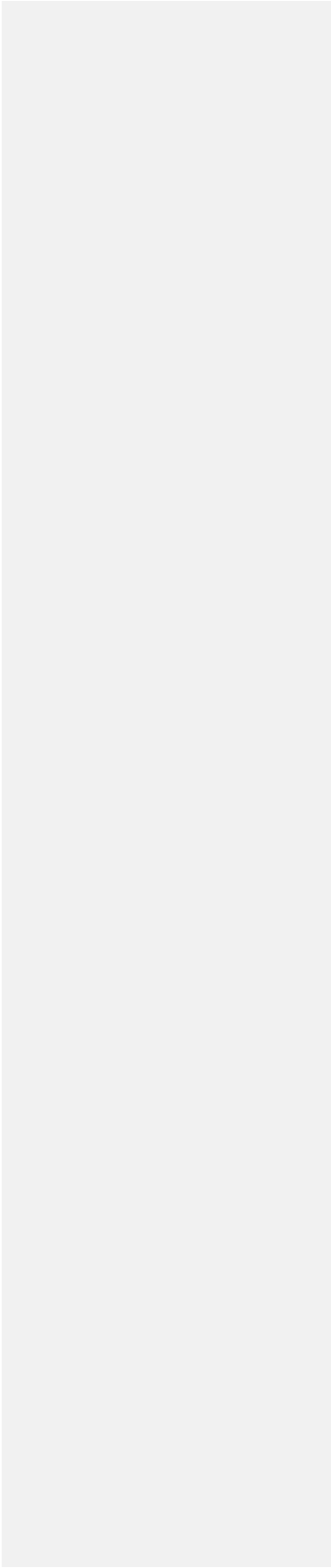
ID number: 1130050

Heraklion, June 2020

Formatted: Greek (Greece)

Formatted: Greek (Greece)

\_\_\_\_\_



**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας  
Παιδών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Formatted: Greek (Greece)

Formatted: Greek (Greece)

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας  
Παιδών

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής  
Θεραπείας Παιδών

Δαφνής Ευγένιος, Καθηγητής Νεφρολογίας

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας  
Παιδών

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής  
Θεραπείας Παιδών

Δαφνής Ευγένιος, Καθηγητής Νεφρολογίας



## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα μου κ. Ηλία Σταυρίνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παιδών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης καθώς, και τον κύριο Μπριασούλη Γεώργιο, Ομότιμο Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Παιδών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και τον κύριο Δαφνή Ευγένιο, Καθηγητή Νεφρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης οι οποίοι μου συμπαραστάθηκαν, με καθοδήγησαν και υπήρξαν πηγή γνώσης ώστε να ολοκληρωθεί η παρούσα μελέτη. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους εργαζόμενους της ΜΕΘ Παιδών για την συνεργασία. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για τη στήριξη τους όλο το χρονικό διάστημα που χρειάστηκε για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.





## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	12
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	13
ABSTRACT.....	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	18
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	20
1.1 Επιδημιολογία της ONB.....	21
1.2 Παγκόσμια Επιδημιολογία Παιδιατρικής ONB .....	24
2. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ONB.....	26
2.1 Κριτήρια RIFLE.....	26
2.2 Κριτήρια pRIFLE .....	27
3. ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ .....	28
3.1 ONB στα νεογνά .....	29
3.2 ONB στα παιδιά .....	30
3.3 Προδιαθεσικοί παράγοντες .....	30
4. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....	31
4.1 Ουρία .....	31
4.2 Κρεατινίνη .....	31
4.3 Κλασματική απέκκριση ουρίας (FeU).....	32
4.4 Συστατίνη C .....	32
4.5 Λιποκαλίνη που σχετίζεται με ουδετερόφιλη ζελατινάση (NGAL) .....	32
4.6 Μόριο νεφρικού τραυματισμού 1 (KIM-1) .....	33
4.7 Ιντερλευκίνη 18 (IL-18).....	33
5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ .....	34
6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	35

6.1 Συντηρητική Αντιμετώπιση .....	35
6.2 Φαρμακευτικά Μέτρα.....	35
6.3 Νεφρική Υποκατάσταση .....	35
6.3.1 Θεραπεία Συνεχούς Νεφρικής Υποκατάστασης (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT).....	36
6.3.2 Περιτοναϊκή κάθαρση .....	39
6.3.3 Πλασμαφαίρεση.....	40
7. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ONB.....	41
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	42
8. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	45
9. ΜΕΘΟΔΟΣ .....	47
9.1 Ερευνητικός Σχεδιασμός .....	47
9.2 Δείγμα – Κριτήρια Εισαγωγής στην Μελέτη.....	47
9.3 Μέθοδος Συλλογής Δεδομένων .....	48
9.4 Ηθική και Δεοντολογία.....	48
9.5 Στατιστική Ανάλυση.....	49
10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	51
10.1 Περιγραφικά Δεδομένα.....	51
10.1.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά .....	51
10.1.2 Δεδομένα σχετιζόμενα με τη νόσο και τη βαρύτητα .....	53
10.1.3 Δεδομένα σχετικά με την εξωνεφρική κάθαρσης.....	55
10.1.4 Δεδομένα σχετικά με τη συντηρητική θεραπεία.....	55
10.2 Μελέτη Συσχετίσεων.....	56
10.2.1 Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας με τα κλινικά δεδομένα και τη βαρύτητα των ασθενών .....	56
10.2.2 Συσχέτιση διάρκειας του μηχανικού αερισμού με τα κλινικά δεδομένα και τη βαρύτητα των ασθενών .....	56

10.2.3	Συσχέτιση διάρκειας της εξωνεφρικής διάρκειας με τα κλινικά δεδομένα και τη βαρύτητα των ασθενών.....	56
10.2.4	Συσχέτιση Cr ορού και GFR με τα κλινικά δεδομένα και τη βαρύτητα των ασθενών.....	56
10.3	Λογιστική παλίνδρομη ανάλυση (Logistic Regression Analysis) .....	59
10.4	ROC Analysis.....	59
11.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	61
12.	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	64
13.	ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	65
14.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	66
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	67
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α .....	73

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

GFR	Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης.
ΘΥ	Θεραπεία Υποκατάστασης
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΜΕΘΠ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών
ΟΝΒ	Οξεία Νεφρική Βλάβη
ΠΑΓΝΗ	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Κρήτης
ΠΚ	Περιτοναϊκή Κάθαρση
ΣΝΥ	Συνεχής Νεφρική Κάθαρση
ΧΝΝ	Χρόνια Νεφρική Κάθαρση

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) ορίζεται ως μια απότομη έναρξη της δυσλειτουργίας των νεφρών που έχουν ως αποτέλεσμα την εξασθένηση-διαταραχή της ισορροπίας υγρών, ηλεκτρολυτών και αποβολής της ουρίας και άλλων ουσιών με αποτέλεσμα την συσσώρευση και εμφάνιση μεταβολικών επιπλοκών. Η επίπτωση, η αιτιολογία και η έκβαση ποικίλουν ανάλογα με τον πληθυσμό και τον ορισμό που χρησιμοποιείται. Η ONB αναγνωρίζεται ως μια ολόένα και συχνότερη αποτελεί συχνή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παιδιά που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) παιδών, με συνηθέστερες αιτίες την καταπληξία, τη σήψη, μετατραυματική ONB και την πολυ-οργανική ανεπάρκεια. Σχετίζεται με παρατεταμένο μηχανικό αερισμό, παράταση νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα. Μελέτες της ONB σε παιδιατρικούς ασθενείς δείχνουν ότι οι αιτίες και η συχνότητα εμφάνισης της εξαρτώνται από το επίπεδο ανάπτυξης της χώρας, το επίπεδο πολυπλοκότητας του νοσοκομείου και από τους χρησιμοποιούμενους ορισμούς. Η επίπτωση δεν είναι σαφής λόγω των πολλαπλών ορισμών που χρησιμοποιούνται στις διάφορες μελέτες. Η θεραπεία είναι αρχικά συντηρητική με χορήγηση ενδοφλέβιας ενυδάτωσης και διουρητικών, ενώ ενδείξεις έναρξης νεφρικής υποκατάστασης είναι η υπερφόρτωση υγρών, σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, τοξίνες, ανουρία, αζωθαιμία και σήψη με νεφρική δυσλειτουργία. Στις ΜΕΘΠ, η επίπτωση ONB την πρώτη εβδομάδα νοσηλείας είναι 25%, ενώ τα παιδιά που εντέλει θα τεθούν σε μηχανική υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας δεν ξεπερνούν το 7% όλων των ΜΕΘΠ εισαγωγών. Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα αντικειμενικά δεδομένα για τις επιπλοκές και τους παράγοντες που σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα στην εξωνεφρική υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας σε παιδιά και νέους.

**Σκοπός της μελέτης:** Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη των χαρακτηριστικών των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ Παίδων του ΠαΓΝΗ και τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση, καθώς και η διερεύνηση των ενδείξεων έναρξης, παραγόντων κινδύνου, πιθανών επιπλοκών και της έκβασης των ασθενών.

**Μέθοδος:** Πρόκειται για μη παρεμβατική, μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη καταγραφής ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ Παίδων ΠαΓΝΗ και τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση κατά το χρονικό διάστημα 1η Ιανουαρίου 2008 έως 31η Δεκεμβρίου 2018. Η ONB ορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια pRIFLE. Καταγράφησαν δημογραφικά στοιχεία, συν-νοσηρότητα, προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσος, κλινική βαρύτητα, αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘΠ, οργανική ανεπάρκεια, εργαστηριακός έλεγχος σχετιζόμενος με τη νεφρική λειτουργία, θεραπευτική αγωγή, χρόνος νοσηλείας στη ΜΕΘΠ και έκβαση.

Formatted: Greek (Greece)

**Αποτελέσματα:** Από το 2008-2018, 2.7% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ Παίδων τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση, εκ των οποίων το 39.4% απεβίωσαν. Η θνητότητα σχετίστηκε με ~~Οι ασθενείς που απεβίωσαν σε σχέση με αυτούς που επιβίωσαν~~ διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την συν-νοσηρότητα ( $p=0.0017$ ), την ύπαρξη πολύ-οργανικής ανεπάρκειας ( $p=0.003$ ), τη σήψη ( $p=0.04$ ), τον μηχανικό αερισμό ( $p=0.004$ ), την προηγηθείσα καρδιακή ανακοπή ( $p=0.002$ ) και τη χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων ( $p=0.002$ ). Η υπερφόρτωση υγρών σχετίστηκε παρατεταμένο μηχανικό αερισμό ( $p=0.03$ ) και χρόνο νοσηλείας στη ΜΕΘΠ ( $p=0.035$ ). ~~Ο~~ Επίσης, οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν υψηλότερα σκορ κλινικής βαρύτητας ( $p<0.001$ ) και οργανικής ανεπάρκειας ( $p<0.001$ ), υψηλότερη κρεατινίνη ορού και χαμηλότερη GFR κατά την έξοδο ή θάνατο ( $p=0.001$  και  $p=0.032$  αντίστοιχα). Η ROC ανάλυση ανέδειξε ως παράγοντες που μπορούσαν να προβλέψουν καλύτερα τη θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς τα σκορ οργανικής ανεπάρκειας κλινικής βαρύτητας PRISM (AUC 0.92,  $p<0.001$ ), και κλινικής βαρύτητας PELOD (AUC 0.92,  $p<0.001$ ), την πολυοργανική ανεπάρκεια (AUC 0.77,  $p=0.009$ ) και την GFR εξόδου (AUC 0.79,  $p=0.005$ ).

**Συμπεράσματα:** Η έκβαση των παιδιατρικών ασθενών που τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση σχετίζεται με την κλινική βαρύτητα, τη σήψη ως αιτία εισαγωγής, την ύπαρξη συν-νοσηροτήτων, τον μηχανικό αερισμό και τη νεφρική λειτουργία. Καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας αποτέλεσαν οι κλινικοί δείκτες βαρύτητας, ~~και~~ η πολυοργανική ανεπάρκεια και η GFR εξόδου.

Formatted: Greek (Greece)

Formatted: Greek (Greece)

Formatted: Greek (Greece)

Formatted: Greek (Greece)

## ABSTRACT

**Background:** Acute kidney injury (AKI) is defined as a sudden onset of renal dysfunction that results in disturbance of fluid, electrolyte, and waste balance. AKI is recognized as an increasingly common cause of morbidity and mortality in children hospitalized in PICU. AKI studies in pediatric patients show that ~~the causes and frequency of its occurrence, incidence, causality and outcome~~ depend on the ~~level of development of the country studied population, the level of complexity of the hospital~~ and the definitions used. AKI remains a common cause of morbidity and mortality in children hospitalized in PICUs, where shock, sepsis, AKI following trauma, and multi-organ dysfunction are the commonest causes. Positive associations have been documented with longer mechanical ventilation and length of PICU stay, and low survival. Treatment is initially conservative, including intravenous fluids and diuretics. Indications for renal replacement treatment initiation (RRT) are fluid overload, severe electrolyte disturbances, toxins, anuria, azothemia, and sepsis accompanied by renal dysfunction. Incidence during the first week of hospitalization in PICU is 25%. Children that will eventually be started on RRT are no more than 7% of all PICU admissions.

~~The impact is unclear due to the multiple definitions used in the various studies. Most of the published studies were performed on patients treated in intensive care units. However, there is little objective data on the complications and factors associated with higher mortality in renal replacement therapy in children and adolescents.~~

**Objectives:** The objectives of this study are to investigate the characteristics of pediatric patients received extrarenal replacement therapy (CRRT), indications of initiation, risk factors, outcome and prognostic factors associated with mortality in children and adolescents in pediatric ICUs.

**Methods:** This study is single-center observational retrospective study of pediatric patients hospitalized in PICU, University Hospital of Heraklion and underwent CRRT during January 1, 2008 to December 31, 2018. AKI was defined according to pRIFLE criteria. Demographics, co-morbidity, pre-existing chronic renal disease, clinical severity, cause of PICU admission, organic failure, laboratory investigation, treatment, length of PICU stay and outcome were recorded.

**Results:** During 2008-2018, 2.7% of the patients hospitalized in the PICU underwent extrarenal replacement therapy, of which 39.4% died. Co-morbidity ( $p = 0.0017$ ), presence of multiple-organ failure ( $p = 0.003$ ), sepsis as cause of PICU admission ( $p = 0.04$ ), mechanical ventilation ( $p = 0.004$ ), cardiac arrest ( $p = 0.002$ ) and administration of ~~vasodilators~~ vasoactive agents ( $p = 0.002$ ) were significantly differed among patients who died compared to those who survived. Fluid overload was significantly associated with prolonged mechanical ventilation ( $p=0.03$ ) and length of PICU stay ( $p=0.03$ ). ~~Also,~~ patients who died had higher clinical severity scores (PELOD, PRISM) ( $p < 0.001$ ), higher serum creatinine, and lower GFR at discharge or death ( $p = -0.001$  and  $p = -0.032$ , respectively). ROC analysis showed that factors that could better predict mortality were PRISM clinical severity scores PRISM (AUC 0.92,  $p < 0.001$ ) and PELOD (AUC 0.92,  $p < 0.001$ ), multiple organ failure (AUC 0.77,  $p = 0.009$ ) and GFR ~~exit upon discharge~~ (AUC 0.79,  $p = 0.005$ )

**Conclusions:** ~~Outcome of pP~~ Pediatric patients undergoing CRRT ~~outcome~~ was associated with clinical severity scores, sepsis, comorbidity, mechanical ventilation, and creatinine and GFR. Best predicted factors of mortality were clinical severity indices, multiple-organ failure and GFR exit.

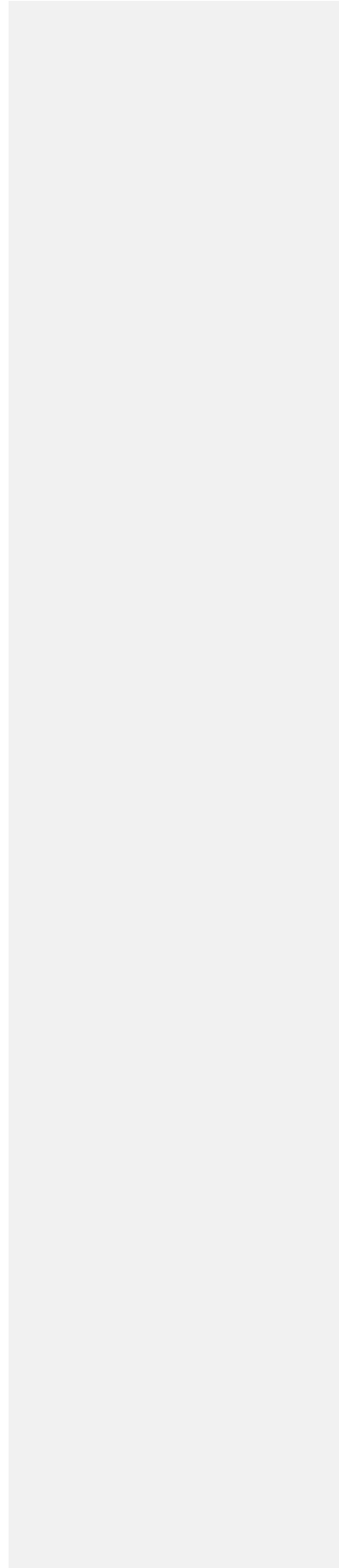


**Formatted:** English (United States)



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

|



## 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια (ΟΝΑ) εισήχθη αρχικά από τον Homer Smith το 1951, και αναφερόταν στη νεφρική δυσλειτουργία που σχετιζόταν με τραυματικές βλάβες που είχαν σαν αποτέλεσμα την αιφνίδια αδυναμία του νεφρού να διατηρήσει το ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών του οργανισμού. Έκτοτε, ο συγκεκριμένος όρος έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στην ιατρική βιβλιογραφία όπου κυριαρχούσε για σχεδόν 50 χρόνια. (1)

Επίσης χρησιμοποιήθηκαν περισσότεροι από 35 ορισμοί της ΟΝΑ, όπως ο κίνδυνος, η βλάβη, η αποτυχία, η απώλεια νεφρικής λειτουργίας και τα κριτήρια AKIN (Acute Kidney Network). Στους ορισμούς αυτούς υπήρχε κοινή αποδοχή πως η ΟΝΑ είναι η αιφνίδια έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), ενώ κάποιοι ορισμοί προσέθεταν την φράση «με ή χωρίς ολιγουρία». Καθένας λοιπόν από αυτούς του ορισμούς καθόριζε και στοιχειοθετούσε διαφορετικά την Οξεία Νεφρική Βλάβη (ΟΝΒ), γεγονός που δυσκόλευε τις μελέτες σύγκρισης και τις τυποποιημένες συστάσεις σχετικά με τη διαχείριση της. (2)

Το 1991 η ΟΝΒ αντικατέστησε τον όρο της ΟΝΑ. Βασικές αιτίες αλλαγής της ονοματολογίας ήταν αρχικά πως η ΟΝΑ οριζόταν με ποικίλους τρόπους έως τότε και δεν αφορούσε πάντα την σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Παράλληλα, είχε παρατηρηθεί πως η αύξηση της κρεατινίνης του ορού συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα. Τέλος η αλλαγή αυτή βοήθησε πρακτικά να υπάρχει ένας ενιαία αποδεκτός ορισμός έτσι ώστε οι μελέτες να μπορούν να είναι συγκρίσιμες μεταξύ τους και να αναδεικνύουν την πραγματικότητα.(3)

Το 2004 μια ομάδα ιατρών (νεφρολόγων και εντατικολόγων) πρότεινε τον όρο ΟΝΒ, καθώς και ένα ενιαίο σύστημα ταξινόμησης της με κριτήρια και στάδια. Σύμφωνα με αυτά, η ΟΝΒ είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την ταχεία έκπτωση της απεκκριτικής λειτουργίας των νεφρών, με ταυτόχρονη συσσώρευση προϊόντων του μεταβολισμού του αζώτου, όπως ουρία και κρεατινίνη καθώς και συσσώρευση μεταβολικών οξέων και αυξημένων συγκεντρώσεων καλίου και φωσφόρου. Η κατάταξη της ΟΝΒ στηρίζεται στα κριτήρια RIFLE όπου R=risk, I=injury, F=failure, L=lost, E=End Stage Renal Disease (Εικόνα 1).

Το 2007 έγινε επιπλέον μια τροποποίηση για να δώσει τα κριτήρια AKIN κατά τα οποία, υποδηλώνεται ότι δυναμικές αλλαγές, εντός 48ώρου, δύναται να επιδεινώσουν

τη νεφρική λειτουργία AKIN και γίνονται με βάση τις αλλαγές στην κρεατινίνη ορού και τη διούρηση του ασθενή (Εικόνα 2). (4)(5)(6)(7)



Εικόνα 1: Κατάταξη της ONB σύμφωνα με τα κριτήρια RIFLE

Stage	Assessments		
Acute kidney injury	Serum Creatinine Concentration	Urine Output	
	1	1.5–1.9× baseline or ≥0.3 mg/dl above baseline	<0.5 ml/kg/hr for 6–12 hr
	2	2.0–2.9× baseline	<0.5 ml/kg/hr for >12 hr
	3	≥3.0× baseline, ≥4.0 mg/dl, or initiation of renal-replacement therapy	<0.3 ml/kg/hr for ≥24 hr or anuria for ≥12 hr

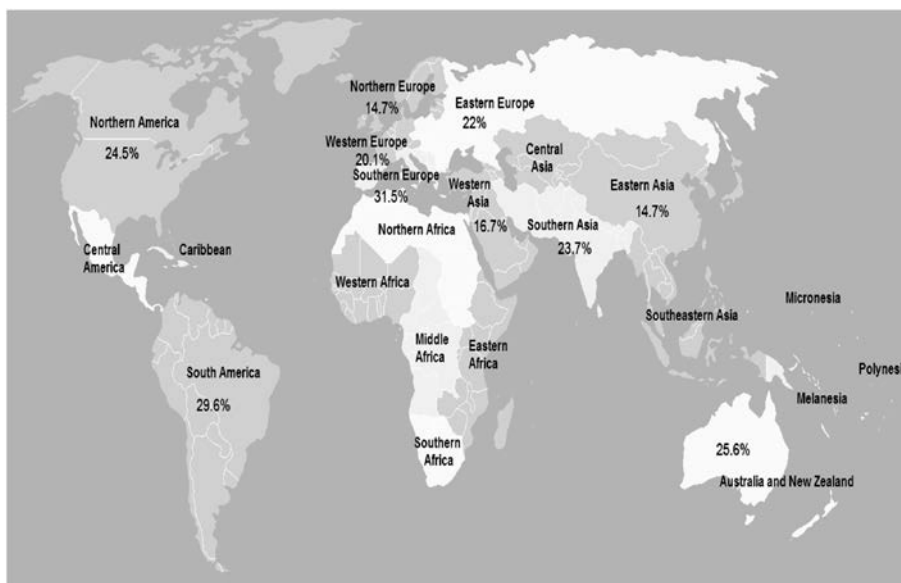
Εικόνα 2: Κατάταξη της ONB σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές KDIGO.

## 1.1 Επιδημιολογία της ONB

Η ONB αποτελεί συχνή επιπλοκή των βαρέως πασχόντων ασθενών, ενηλίκων και παιδιών, που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Η επίπτωση και ο επιπολασμός της έχουν ερευνηθεί από σε δυο διαφορετικές σκοπιές. Η πρώτη αφορά την ONB στην κοινότητα ενώ η δεύτερη την ONB στο νοσοκομείο και την

ΜΕΘ. Τα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν το νοσοκομείο διαφέρουν ανάλογα το τμήμα το οποίο θα εξετάσουμε. Βασικό εμπόδιο για την επιδημιολογία θα σταθεί και εδώ η χρήση διαφορετικών ορισμών που καθόριζαν και στοιχειοθετούσαν διαφορετικά την ONB, γεγονός που δυσκόλευε τις μελέτες. Όσον αφορά τον επιπολασμό της ONB, μελέτες μικρές σε αριθμό δείχνουν το ποσοστό του να κυμαίνεται κοντά στο 1% για την κοινότητα ενώ στο 7% για ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται στο νοσοκομείο. (3)

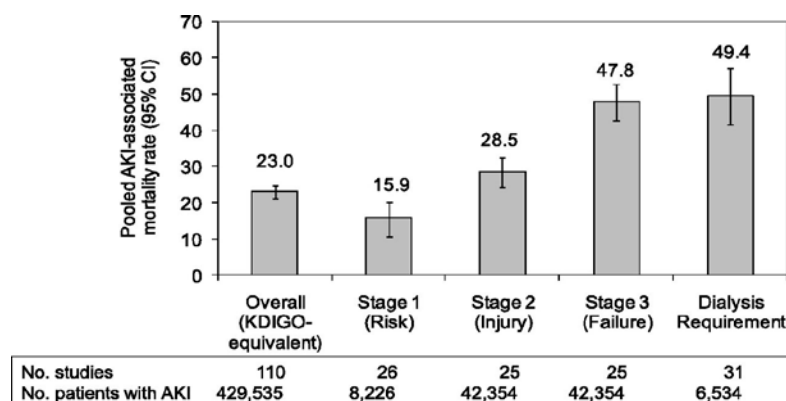
Σε πρόσφατες μετα-αναλύσεις η συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης της ONB σε νοσοκομειακούς ασθενείς ήταν 22.3% στη Βόρεια Αμερική, 24.5% στη Νότια Αμερική και 29.6% στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, και ποικίλλει μεταξύ 19-25.6%, 14.7% στην Βόρεια Ευρώπη, 20.1% στην κεντρική και 31.5% στη νότια Ευρώπη. (8). Στην Ασία, οι περισσότερες δημοσιεύσεις προέρχονταν από μεγάλα ακαδημαϊκά νοσοκομεία και περιλάμβαναν ασθενείς σήψη, ή εκείνους που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ή έλαβαν νεφροτοξικά φάρμακα και ανερχόταν στο 14.7% . (9)



**Εικόνα 3:** Συγκεντρωτικό ποσοστό εμφάνισης της ONB σε παγκόσμιες ζώνες.

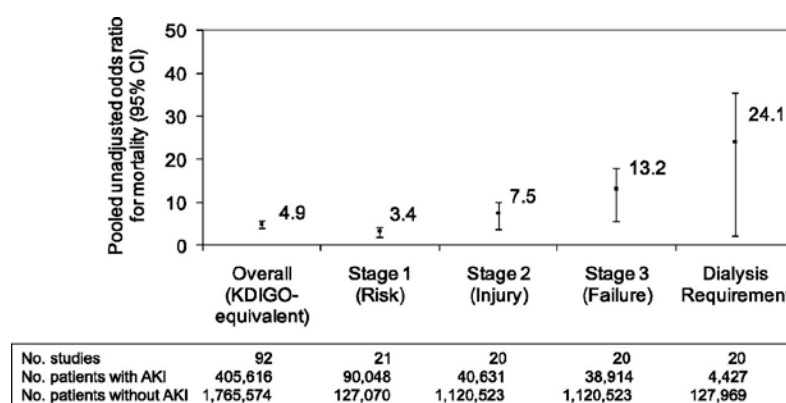
Μεταξύ 110 μελετών (99 μελέτες για ενήλικες και 11 μελέτες για παιδιά) που αξιολόγησαν τη θνησιμότητα, το συγκεντρωτικό ποσοστό θνησιμότητας όλων των

αιτιών που σχετίζεται με την ONB ήταν 23,0% και αυξήθηκε σε υψηλότερα στάδια σοβαρότητας. (Σχήμα 1). Τα συγκεντρωτικά ποσοστά θνησιμότητας ήταν 23,9% σε ενήλικες και 13,8% σε παιδιά.



**Σχήμα 1:** Θνησιμότητα που σχετίζεται με ONB.

Μεταξύ των 92 μελετών που παρείχαν μια συγκριτική ομάδα χωρίς ONB, η θνησιμότητα όλων των αιτιών σε ασθενείς με ONB ήταν 4.95 (95% CI, 4.13 έως 5.92) σε σχέση με ασθενείς χωρίς ONB. Για το στάδιο 1-3 ONB ήταν 3.37 (95% CI, 2.43 έως 4.68), 7.52 (95% CI, 5.03 έως 11.27) και 13.19 (95% CI, 8.39 έως 20.76), αντίστοιχα. Για ασθενείς που χρειάστηκαν αιμοκάθαρση, ήταν η υψηλότερη στα 24.08 (95% CI, 12.62 έως 45.95).



**Σχήμα 2:** Θνησιμότητα σε ασθενείς με ONB σε σχέση με ασθενείς χωρίς ONB.

## 1.2 Παγκόσμια Επιδημιολογία Παιδιατρικής ONB

Επιδημιολογικά δεδομένα που καταδεικνύουν το σημαντικό οικονομικό κόστος και την υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζονται με την ONB (10) έχουν αναφερθεί σε μελέτες που αφορούσαν παιδιατρικούς ασθενείς στη βιβλιογραφία, τα τελευταία χρόνια.

Η πρώτη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που αφορούσε μεγάλο αριθμό παιδιατρικών ασθενών δημοσιεύθηκε το 2010, χρησιμοποιώντας το p-RIFLE για τη διάγνωση AKI. Έχει παρατηρηθεί επίπτωση 11% σε ασθενείς μεταξύ 31 ημερών και 21 ετών που έχουν εισαχθεί σε ΜΕΘΠ σε ένα μόνο κέντρο των ΗΠΑ. Μια επακόλουθη πολυκεντρική μελέτη στην ίδια χώρα περιέγραψε την επίπτωση 3,9 περιπτώσεων / 1.000 νοσηλείες και υπήρχε ανάγκη για ARS στο 8,8% των περιπτώσεων. Οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης υψηλότερη θνησιμότητα στην ομάδα που απαιτούσε ARS (27,1% έναντι 14,2%  $p < 0,001$ ). (11) Σε μια προοπτική αξιολόγηση στην οποία συμμετείχαν 226 παιδιά ηλικίας 0-14 ετών που υποβλήθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση σε ένα μόνο κέντρο στη Νέα Ζηλανδία κατά την περίοδο 2001-2006, οι συγγραφείς ανέφεραν ποσοστό θνησιμότητας 11% (17)

Πιο πρόσφατα, σε μια προοπτική ανάλυση 4.984 ασθενών ηλικίας μεταξύ 3 μηνών και 25 ετών, εισήχθησαν σε 32 ΜΕΘΠ σε 4 ηπείρους, η συχνότητα εμφάνισης του ONB ήταν 26,9% σε οποιοδήποτε στάδιο και θνησιμότητα 11% σε ασθενείς στο στάδιο 2 έναντι 3,4% σε ασθενείς που δεν ανέπτυξαν ONB.

Οι διαθέσιμες μελέτες για την επιδημιολογία της παιδιατρικού ONB στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι κυρίως μελέτες παρατήρησης που πραγματοποιούνται σε ένα μόνο κέντρο. Εξάιρεση αποτελεί μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 388.736 ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών που εισήχθησαν σε 27 κινεζικά νοσοκομεία, η οποία ανέφερε συχνότητα εμφάνισης ONB 0,32% και ποσοστό θνησιμότητας 3,4% σε ασθενείς που ανέπτυξαν ONB σε οποιοδήποτε στάδιο. Μελέτες στη Νιγηρία, την Ινδία, την Ταϊλάνδη και το Πακιστάν έδειξαν ποσοστά θνησιμότητας 41,5%, 50,4% και 30%, αντίστοιχα. (12) (13)

Τα δεδομένα για την παγκόσμια επιδημιολογία του AKI περιγράφονται στον πίνακα 1.



**Πίνακας 1:** Παγκόσμια επιδημιολογία παιδιατρικού AKI

Χώρα	Έτος	Σχεδιασμός μελέτης	Διαγνωστικά κριτήρια AKI	Χαρακτηριστικά ασθενούς	Αριθμός ασθενών	% RRT * Επίπτωση (%)	Θνησιμότητα (%)
Νιγηρία <a href="#">54</a>	2004	Υποψήφιος ενιαίο κέντρο	Μη τυποποιημένος ορισμός	Οι ασθενείς ηλικίας 0-15 ετών εισήχθησαν με διάγνωση AKI	123	53	43.9
Ταϊλάνδη <a href="#">19</a>	2006	Αναδρομική μελέτη σε ένα κέντρο	Μη τυποποιημένος ορισμός	1 μήνα-17 ετών ασθενείς με διάγνωση AKI στο νοσοκομείο της Ταϊλάνδης	311	17.6	41.5 63.6 εάν RRT
Νέα Ζηλανδία <a href="#">16</a>	2008	Αναδρομική μελέτη σε ένα κέντρο	Μόνο ασθενείς που χρειάζονται RRT	0-15 ετών ασθενείς με AKI υποβλήθηκαν σε RRT	226	100	11
Ηνωμένες Πολιτείες <a href="#">5</a>	2010	Αναδρομική μελέτη σε ένα κέντρο	ΤΟΥΦΕΚΙ	31 ημέρες-21 χρόνια ασθενείς εισήχθησαν στο PICU	3.396	1.2	10 30-32 42.5 εάν RRT
Ηνωμένες Πολιτείες <a href="#">27</a>	2013	Αναδρομική πολυκεντρική	Ασθενείς που διαγνώστηκαν με AKI από το ICD **	Οι ασθενείς ηλικίας 0-18 ετών εισήχθησαν σε 4121 νοσοκομεία της χώρας το 2009	2.644.263	8.8	0.39 15.3
Κίνα <a href="#">18</a>	2013	Προοπτική πολυκεντρική	ΣΥΓΓΕΝΗΣ	15 ημέρες έως 18 ετών ασθενείς εισήχθησαν σε 27 νοσοκομεία το 2008	388.736	15.1	0.32 3.4
Ηνωμένες Πολιτείες <a href="#">30</a>	2014	Αναδρομική μελέτη σε ένα κέντρο	KDIGO	Νεογέννητα με βάρος ≤ 1500 g που γίνονται δεκτοί στο NNICU από το 2008-2011	455	0,55	39.8 14.4
Ηνωμένες Πολιτείες <a href="#">28</a>	2015	Αναδρομικό μεμονωμένο κέντρο	KDIGO	Ασθενείς ηλικίας 1 μηνός-21 ετών που εισήχθησαν στο PICU 2003-2012	8260	17.7	11.8 25.3
Ηνωμένες Πολιτείες <a href="#">29</a>	2017	Προοπτική πολυκεντρική	KDIGO	Οι ασθενείς ηλικίας 3 μηνών-25 ετών εισήχθησαν σε 32 PICU σε 4 ηπείρους	4984	1.5	26.9 5.5 11 εάν ήταν στάδιο 2 ή 3
Πακιστάν <a href="#">31</a>	2017	Υποψήφιος ενιαίο κέντρο	ΦΙΑΤΡΟ	Οι ασθενείς ηλικίας 1 μηνός-15 ετών με διάγνωση AKI εισήχθησαν σε 1 έτος	116	53	5.3
Ινδία <a href="#">32</a>	2017	Υποψήφιος ενιαίο κέντρο	ΦΙΑΤΡΟ	Ασθενείς ηλικίας 2 μηνών-18 ετών που εισήχθησαν στο PICU σε 1 έτος	380	19	14 36

## 2. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ONB

### 2.1 Κριτήρια RIFLE

Το 2012, δύο μέτρα πειραματικής λειτουργίας τυποποιήθηκαν για τους σκοπούς καθορισμού των αλλαγών της ONB τα οποία ονομάστηκαν κριτήρια RIFLE και pediatric (p) RIFLE. Τα χαρακτηριστικά αυτού του συστήματος σταδιοποίησης συνοψίζονται στην εικόνα 1 και εικόνα 2 αντίστοιχα.

Το ακρωνύμιο RIFLE αφορά τους ενήλικες και αντιπροσωπεύει τις αυξανόμενες τάξεις σοβαρότητας

R isk,

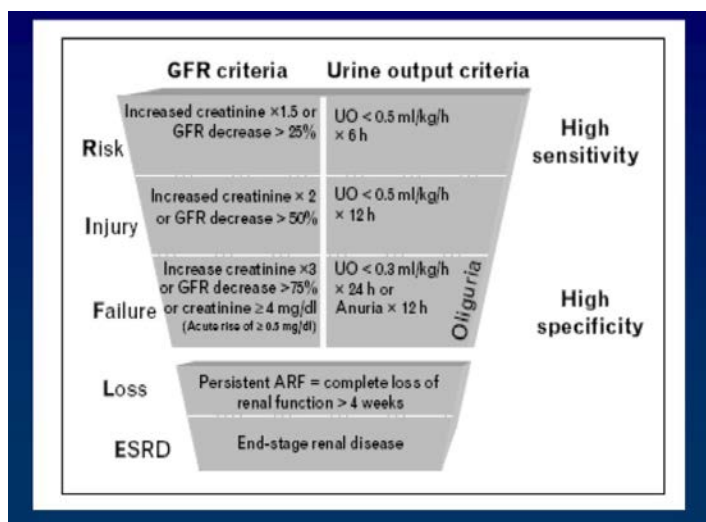
I njury και

F ailure, όπως επίσης και δύο κατηγορίες έκβασης,

L OSS και

E nd-σταδίου νεφρική ασθένεια.

Οι τρεις βαθμοί σοβαρότητας ορίζονται με βάση τις μεταβολές στην παραγωγή SCr ή ούρων όπου χρησιμοποιείται το χειρότερο από κάθε κριτήριο. Τα δύο κριτήρια έκβασης, η απώλεια και η τελικού σταδίου νεφρική νόσος, καθορίζονται από τη διάρκεια της απώλειας νεφρικής λειτουργίας. (14)



Εικόνα 4: Κριτήρια RIFLE. GFR: Ρυθμός πειραματικής διήθησης, Scr: Κρεατινίνη ορού

## 2.2 Κριτήρια pRIFLE

Το pRIFLE είναι μια παιδιατρική τροποποίηση της ταξινόμησης ενηλίκων RIFLE που αποτελείται από τις ίδιες τρεις βαθμίδες μετρήσεων και έκβασης. Η κλίμακα pRIFLE ξεκίνησε μια νέα εποχή στη μελέτη της ONB σε παιδιά, δεδομένου ότι επιτρέπει έναν τυποποιημένο ορισμό με τον οποίο μπορούν να διεξαχθούν πολυκεντρικές μελέτες, μπορούν να αξιολογηθούν σχετικοί παράγοντες κινδύνου μαζί με την ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης (ΘΥ) νεφρών και εξέλιξη ασθενών σύμφωνα με την ONB βαρύτητα. (15, 16) Οι τιμές κρεατινίνης ορού χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της εκτιμώμενης κάθαρσης κρεατινίνης (eCCI) με τον τύπο Schwartz.

### Τύπος Schwartz

$eCCI \text{ (ml / min / 1.73m}^2\text{)} = k * \text{ ύψος ασθενούς (cm) / κρεατινίνη ορού (mg / dl)}$ ,  
όπου k είναι μια σταθερά με βάση το φύλο και την ηλικία του ασθενούς. (17)

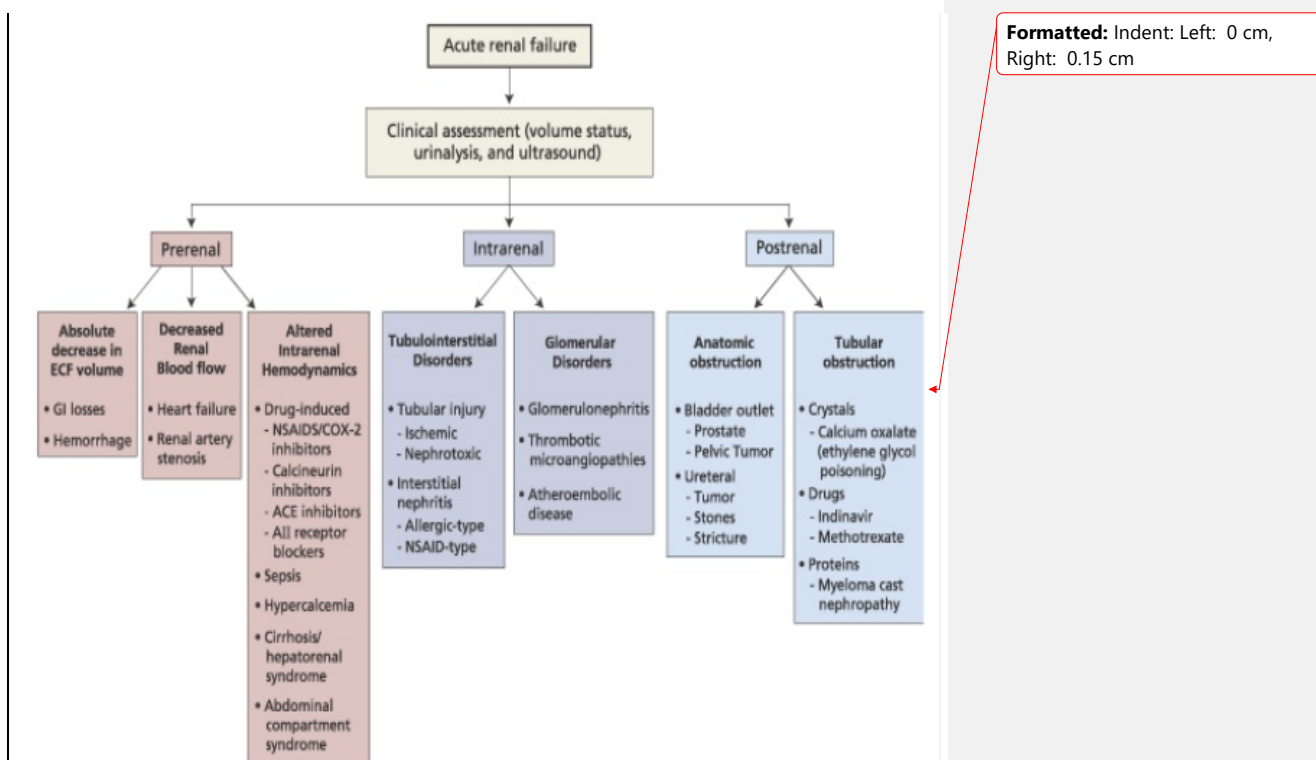
pRIFLE scale	Estimated Creatinine Clearance (eCCI)	Urine Output
<b>Risk</b>	eCCI decrease by 25%	< 0.5 ml/ Kg / h for 8 h
<b>Injury</b>	eCCI decrease by 50%	< 0.5 ml/ Kg / h por 16 h.
<b>Failure</b>	eCCI decrease by 75% or < 35 ml/ min / 1.73 m <sup>2</sup>	< 0.3 ml/ kg / h for 24 h. Anuric for 12 h.
<b>Loss</b>	Persistent failure > 4 weeks	
<b>End Stage</b>	End Stage Renal disease Persistent failure > 3 months	

**Εικόνα 5:** Κριτήρια pRIFLE. GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, Scr: Κρεατινίνη ορού, eCCI: estimated Creatinine Clearance

### 3. ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα αίτια της ONB στα παιδιά, με βάση την εντόπισή τους, διακρίνονται σε:

1. προνεφρικά,
2. νεφρικά (ή ενδονεφρικά) και
3. μετανεφρικά.



Εικόνα 6: Αίτια οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

**Προνεφρική ONB:** Τα συχνότερα αίτια είναι η ελάττωση του όγκου υγρών στην κυκλοφορία λόγω απώλειας αίματος επομένως ελάττωση της νεφρικής αιμάτωσης, αποτέλεσμα αυτής μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, άλλων αζωτούχων ουσιών και οξεία ουραιμία. Μπορεί να προκληθεί από καταστάσεις όπως οι μεγάλες απώλειες από το γαστρεντερικό, τα εγκαύματα, η μείωση της καρδιακής παροχής, η σηψαιμία και η νεφρική βλάβη φαρμακευτικής αιτιολογίας. Η έγκαιρη αντιμετώπιση των αιμοδυναμικών διαταραχών οδηγεί σε επάνοδο της νεφρικής λειτουργίας, ενώ αν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα, τότε εξελίσσεται σε ισχαιμική οξεία σωληναριακή

νέκρωση. Συμπτώματα όπως αφυδάτωση και περιφερική κυκλοφορική ανεπάρκεια συναντώνται στο στάδιο αυτό (18) .

**Νεφρική ONB:** Η νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία δομικών στοιχείων του νεφρού. Για να προχωρήσει η ONB στο νεφρικό στάδιο, προϋποθέτει την επιδείνωση της προνεφρικής ανεπάρκειας που συνήθως οφείλεται σε παθήσεις του νεφρικού παρεγχύματος και παρατηρείται σε ποσοστό μεταξύ 10%-30%. Η επιδείνωση αυτή σχετίζεται με το τμήμα του νεφρού που προσβάλλεται, όπως μικρά και μεγάλα αγγεία, τα σωληνάρια και ο διάμεσος ιστός και μπορεί να συμβεί είτε με την αιτιολογία της μη διάγνωσης της προνεφρικής ανεπάρκειας είτε εάν δεν χορηγηθεί η συνιστώμενη θεραπεία ή τέλος εάν χορηγηθούν νεφροτοξικά φάρμακα όπως τα αντιβιοτικά, τα αναλγητικά, τα αντιυπερτασικά και τα σκιαγραφικά φάρμακα. Συμπτώματα που απορρέουν από το στάδιο αυτό είναι η υπερυδάτωση που συνοδεύεται από ουραιμία και υπερκαλιαιμία. (19)

**Μετανεφρική ONB:** Κύριο γνώρισμα της είναι η απόφραξη της ροής των ούρων δηλαδή η ολική ή πλήρης ανουρία, είτε εξωνεφρικά είτε ενδονεφρικά (πέλος, ουρητήρες, ουρήθρα). Απόφραξη μπορεί να προκληθεί από λίθους, αίμα, κακοήθεια ή από απρόσεκτη απόφραξη των ουρητήρων κατά την διάρκεια χειρουργικής επέμβασης. Οι ομάδες που κινδυνεύουν να εμφανίσουν μετανεφρική ONB, είναι οι άτομα μεγάλης ηλικίας, άτομα χρόνιες ασθένειες, άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, με καρδιακή ανεπάρκεια και οι παχύσαρκοι. Τέλος, ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας (Μ.Ε.Θ) που έχουν υποβληθεί σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις και μεταμοσχευμένοι ασθενείς μυελού των οστών. (15)

### 3.1 ONB στα νεογνά

Συνήθως οφείλεται σε μειωμένη αιμάτωση (υποξία, σήψη, shock, αιμορραγία). 8-23% των νεογνών που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ εμφανίζουν τις πρώτες 24-48h ONB. Άλλα αίτια ONB της νεογνικής ηλικίας είναι:

1. η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια,
2. οι νεφρικές ανωμαλίες (απόφραξη / δυσπλασία),
3. τα φάρμακα (αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, ινδομεθακίνη, τολαζολίνη),

4. ο καθετηριασμός των ομφαλικών αγγείων που μπορεί να προκαλέσει: (α) θρόμβωση νεφρικής φλέβας (αιματοουρία, πρωτεϊνουρία ή νεφρική ανεπάρκεια) και (β) στένωση νεφρικής αρτηρίας (υπέρταση ή θρόμβωση)

### 3.2 ONB στα παιδιά

Η ONB στα παιδιά μπορεί να προκληθεί από:

1. Χαμηλή πίεση άρδευσης νεφρών από απώλεια αίματος, χειρουργική επέμβαση ή καταπληξία
2. Απόφραξη ουροποιητικού συστήματος
3. Λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων
4. Οποιαδήποτε κατάσταση μπορεί να προκαλέσει χαμηλή παροχή αίματος και οξυγόνου στους νεφρούς, όπως χαρακτηριστικά η καρδιακή ανακοπή
5. Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, η ONB αναπτύσσεται κυρίως στα πλαίσια μικροθρομβώσεων στις δομές και αγγεία των νεφρών
6. Σπειραματονεφρίτιδα. (20)

Η συχνότητα εμφάνισης της ONB στην ηλικία 1-4 ετών είναι 5,9/100000 ενώ για την ηλικία 5-15 ετών 1,5/100000 παιδικού πληθυσμού. (21)

### 3.3 Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η ικανότητα να εντοπίσουμε τους ασθενείς που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ONB είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη. Πολλοί είναι οι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι συχνά δρουν συλλογικά ή μπορούν και να χωριστούν.

- Συν-νοσηρότητες: η (συγγενής) καρδιακή ανεπάρκεια, προυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, προωρότητα, είναι οι παράγοντες κινδύνου στα παιδιά όπου θα συναντήσουμε πιο συχνά.
- Οξείες διεργασίες: σχετίζονται ιδιαίτερα με την ONB, περιλαμβάνουν σηψαιμία, καρδιοπνευμονική παράκαμψη, μηχανικό αερισμό και χειρουργικές επεμβάσεις.
- Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου: υπο-ογκαιμία, έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες (ενδοφλέβια σκιαγραφικά, αντιβιοτικά) (22) (23) (24)

Περίπου το 85% των ασθενών εκτίθενται σε τουλάχιστον ένα νεφροτοξικό φάρμακο. Η έκθεση σε ακόμη και ένα νεφροτοξικό φάρμακο συνδέεται με μεγάλη αύξηση της ONB, ενώ ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με πολλαπλή έκθεση. Η ταυτόχρονη χορήγηση τριών ή περισσότερων νεφροτοξικών φαρμάκων διπλασιάζει την πιθανότητα ανάπτυξης ONB. (25)

## **4.ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

### **4.1 Ουρία**

Η ουρία αποτελεί έναν από τους παλαιότερους βιοδείκτες στη νεφρολογία, ωστόσο, είναι μη βέλτιστος για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Η συγκέντρωση της ουρίας στο αίμα δεν επηρεάζεται μόνο από τη σπειραματική διήθηση, αλλά και από την παραγωγή και τον χειρισμό των νεφρικών σωληναρίων, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζονται από την πρόσληψη πρωτεΐνης, την καταβολική κατάσταση, την κατάσταση του όγκου, την αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος και τη φαρμακολογική θεραπεία όπως με τα κορτικοστεροειδή. Παρά τους περιορισμούς του ως βιοδείκτη για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, η ουρία έχει διατηρήσει τη θέση της μεταξύ των συνήθων δοκιμών (26)

### **4.2 Κρεατινίνη**

Ένας άλλο βιοδείκτης που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι η κρεατινίνη, παρά τις αδυναμίες του. Η παραγωγή κρεατινίνης και η απελευθέρωσή της στην κυκλοφορία διαφέρει σε μεγάλο βαθμό ανάλογα την ηλικία, το φύλο, την πρόσληψη κρέατος, τη μυϊκή μάζα και τις ασθένειες. Επίσης, η κρεατινίνη δεν απεικονίζει τις αλλαγές σε πραγματικό χρόνο στο GFR που προκύπτουν από οξείες αλλαγές στη λειτουργία των νεφρών. Τρίτον, μια μεταβολή που προκαλείται από φάρμακα στη σωληνοειδή έκκριση κρεατινίνης μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Τέλος, το SCr είναι μη ειδικό σε καταστάσεις, όπως η προγεννητική αζωταιμία, όπου τα επίπεδα κρεατινίνης μπορούν να αυξηθούν χωρίς σωληναριακό τραυματισμό. Λόγω όλων αυτών των αδυναμιών της κρεατινίνης ως δείκτη και λαμβάνοντας υπόψη τις μεγάλες διακυμάνσεις της

φυσιολογικής κρεατινίνης σε παιδικές ηλικίες, η χρήση της βασικής γραμμής κρεατινίνης για την αναγνώριση και ταξινόμηση της ONB προσδίδει πολυπλοκότητα σε προηγουμένως υγιή παιδιά χωρίς γνωστές τιμές κρεατινίνης δημιουργώντας έτσι μεγάλο ενδιαφέρον για τον εντοπισμό βελτιωμένων βιοδεικτών για τραυματισμό στα νεφρά. (27)

### **4.3 Κλασματική απέκκριση ουρίας (FeU)**

Η κλασματική απέκκριση της ουρίας (FEU) χρησιμοποιείται για τη διάκριση της πρώιμης αζωταιμίας και της οξείας σωληναριακής νέκρωσης σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. (28)

### **4.4 Συστατίνη C**

Η συστατίνη C είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης κυστεΐνης που συντίθεται και απελευθερώνεται στο αίμα με σχετικά σταθερό ρυθμό από όλα τα πυρηνικά κύτταρα. Διηθείται ελεύθερα από το σπειράμα, απορροφάται πλήρως από το εγγύς σωληνάριο και δεν εκκρίνεται. Καθώς τα επίπεδα της κυστατίνης C στο αίμα δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή ή τη μυϊκή μάζα, είναι ένας καλύτερος προγνωστικός παράγοντας της σπειραματικής λειτουργίας από ό, τι η κρεατινίνη ορού σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. (29) Σε μία πρόσφατη μελέτη, σε παιδιά που είχαν υποβληθεί σε καρδιακή χειρουργική επέμβαση σε παιδιά βρέθηκε ότι τόσο τα επίπεδα NGAL όσο και η κυστατίνη C στις 12 ώρες ήταν ισχυροί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της ONB, αλλά το NGAL ξεπέρασε την κυστατίνη C σε προγενέστερα χρονικά σημεία.

### **4.5 Λιποκαλίνη που σχετίζεται με ουδετερόφιλη ζελατινάση (NGAL)**

Η λιποκαλίνη που σχετίζεται με ανθρώπινη ουδετερόφιλη ζελατινάση (NGAL) ταυτοποιήθηκε αρχικά ως πρωτεΐνη 25 kDa ομοιοπολικά συνδεδεμένη με ζελατινάση από ουδετερόφιλα. Το NGAL εκφράζεται κανονικά σε πολύ χαμηλά επίπεδα σε πολλούς ανθρώπινους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, των πνευμόνων, του στομάχου και του παχέος εντέρου. (29) Σε μια προοπτική μελέτη παιδιών που



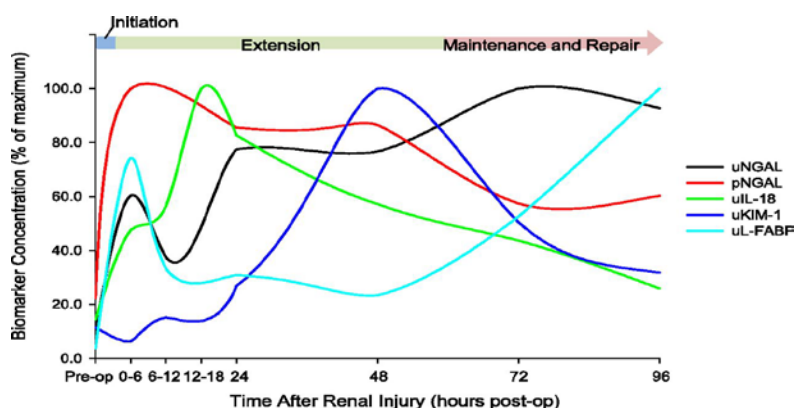
υποβάλλονται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη, η ONB εμφανίστηκε στο 28% των ατόμων, αλλά η διάγνωση με χρήση κρεατινίνης στον ορό ήταν δυνατή μόνο 1-3 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε αντίθεση, οι μετρήσεις NGAL αποκάλυψαν δεκαπλάσια ή μεγαλύτερη αύξηση στα ούρα και στο πλάσμα εντός 2-6 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς που στη συνέχεια ανέπτυξαν ONB. Τόσο στα ούρα όσο και στο πλάσμα η NGAL ήταν ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ONB. Έτσι, το πλάσμα και τα ούρα NGAL εμφανίστηκαν ως ευαίσθητοι, ειδικοί και πρώιμοι βιοδείκτες μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση σε παιδιά. (30)

#### **4.6 Μόριο νεφρικού τραυματισμού 1 (KIM-1)**

Είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που υπερεκφράζεται ιδιαίτερα σε αποκεντρωμένα εγγύς κύτταρα και ανιχνεύεται εύκολα στα ούρα. (31) Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την πιθανή κλινική χρησιμότητα του KIM-1 ως προγνωστικού βιοδείκτη της ONB. Για παράδειγμα, Σε μελέτη που το δείγμα της αποτέλεσαν 40 παιδιά που υποβλήθηκαν σε καρδιακή χειρουργική επέμβαση, 20 με ONB και 20 χωρίς ONB, τα επίπεδα KIM-1 στα ούρα αυξήθηκαν σημαντικά. (32)

#### **4.7 Ιντερλευκίνη 18 (IL-18)**

Είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που προκαλείται και διασπάται στο εγγύς σωληνάριο. Σε μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη παιδιών και ενηλίκων, τόσο η NGAL όσο και η IL-18 σε δείγματα ούρων που συλλέχθηκαν την ημέρα της μεταμόσχευσης προέβλεπαν καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος και αιμοκάθαρση με AUC 0.9. Έτσι, η IL-18 αντιπροσωπεύει επίσης έναν πολλά υποσχόμενο υποψήφιο βιοδείκτη. (33)



**Εικόνα 7** Συγκέντρωση βιοδεικτών AKI με την πάροδο του χρόνου μετά από νεφρικό τραυματισμό. Μελέτη Translational Research Investigating Biomarker Endpoints στο AKI (TRIBE-AKI).

## 5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η κύρια κλινική εκδήλωση της ONB είναι η ολιγουρία (εξάιρεση αποτελούν οι περιπτώσεις χωρίς ολιγουρία) ή η ανουρία. Ως ολιγουρία χαρακτηρίζεται ρυθμός αποβολής ούρων  $<350\text{ml}/\text{m}^2 /24\text{ωρο}$  ( $<0,5\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$  στα παιδιά ή  $<1\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$  στα βρέφη), ενώ ως ανουρία ποσό αποβαλλομένων ούρων  $<180\text{ml}/\text{m}^2 /24\text{ωρο}$ . Εκτός από τη μειωμένη αποβολή ούρων μπορεί να παρατηρηθεί:

1. Οίδημα
2. Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού λόγω υπερκαλιαιμίας
3. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια από την κατακράτηση υγρών
4. Πνευμονικό οίδημα
5. Νωθρότητα
6. Ταχύπνοια ως αποτέλεσμα μεταβολικής οξέωσης
7. Σπασμοί ή τετανία λόγω υπασβεστιαϊμίας
8. Κώμα.

Η αρχική εκτίμηση του ασθενούς με ολιγουρία απαιτεί λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, καθορισμό του βαθμού ενυδάτωσης και αναζήτηση πιθανών παραγόντων με νεφροτοξική δράση. Ανάλογα με την αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας διαφοροποιούνται και τα εργαστηριακά ευρήματα.

## 6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 6.1 Συντηρητική Αντιμετώπιση

Στην συντηρητική θεραπεία της ONB εμπίπτουν οι εξής ενέργειες:

1. Διαχείριση υγρών. Η κατάσταση υγρών θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά με φυσική εξέταση, μέτρηση βάρους και λήψη ιστορικού. (34)
2. ~~Τροποποίηση~~ Τροποποίηση δοσολογίας φαρμακευτικής αγωγής.
3. Θεραπεία ηλεκτρολυτικών διαταραχών.
4. Διατροφική υποστήριξη.
5. Τροποποίηση δοσολογίας φαρμάκων (35) (36) (37) (38)

### 6.2 Φαρμακευτικά Μέτρα

Στις φαρμακευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της ONB περιλαμβάνονται:

1. Διατήρηση-αποκατάσταση νεφρικής αιματικής ροής
2. Διαχείριση υγρών
3. Αγγειοσυσπαστικά για διόρθωση εμμένουσας υπότασης
4. Αποφυγή ή περιορισμός νεφροτοξικών ουσιών
5. Τροποποίηση δοσολογίας φαρμάκων
6. Διουρητικά

### 6.3 Νεφρική Υποκατάσταση

Η θεραπεία υποκατάστασης (ΘΥ) της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί την πλέον αξιόπιστη και ασφαλή μορφή αντιμετώπισης της ONB και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα από διαφορετικούς τύπους αιμοκάθαρσης

- με τεχνητό νεφρό, όπως διαλείπουσες και συνεχείς μορφές
- την περιτοναϊκή κάθαρση.

Οι βασικοί λόγοι διενέργειας εξωνεφρικής κάθαρσης στην ONB θεωρούνται η υπερκαλαιμία, η βαριά μεταβολική οξέωση, το οξύ πνευμονικό οίδημα, η συμπτωματική ουραιμία, ενώ μπορεί να εφαρμοστεί, επίσης, σε περιπτώσεις φαρμακευτικών δηλητηριάσεων. Η ύπαρξη αιμοδυναμικής αστάθειας, που επιβάλλει τη χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών διαλυμάτων,

αγγειοδραστικών και ινότροπων ουσιών, καθιστά αναγκαία την εφαρμογή μεθόδων. Βασικός στόχος είναι η ήπια εξωσωματική κυκλοφορία με όσο το δυνατόν λιγότερη αιμοδυναμική επιβάρυνση, η οποία παράλληλα θα επιτρέπει την ικανοποιητική κάθαρση του αίματος από τις τοξικές ουσίες του μεταβολισμού και την αφαίρεση ικανής ποσότητας υγρών.

### **6.3.1 Θεραπεία Συνεχούς Νεφρικής Υποκατάστασης (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)**

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT) αποτελεί την κύρια θεραπεία σε βαρέως πάσχοντα παιδιά με οξεία νεφρική βλάβη και υπερφόρτωση υγρών. Αυτό οφείλεται, εν μέρει, στην πρόοδο της τεχνολογίας που επιτρέπει πιο ακριβή παροχή θεραπείας και καλύτερο έλεγχο της ροής του αίματος και της αφαίρεσης υγρών (39). Επίσης, η συνεχής υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας καθ' όλο το 24ωρο με εξωσωματικό κύκλωμα χαμηλής αντίστασης διατηρεί σταθερές τις αιμοδυναμικές παραμέτρους του ασθενούς και απομακρύνει συνεχώς τις τοξικές ουσίες (39). Ένα άλλο πλεονέκτημα της CRRT είναι ότι οι στόχοι των υγρών μπορούν να προσαρμοστούν με βάση την κατάσταση του ασθενούς, ενώ με το συνεχή τρόπο, δεν υπάρχει ανάγκη για περιορισμό υγρών, επιτρέποντας την παροχή διατροφής, προϊόντων αίματος και φαρμάκων χωρίς επιδείνωση της υπερφόρτωσης υγρών (40).

Ωστόσο, η CRRT μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική κάθαρση αμινοξέων και οι ασθενείς που χρειάζονται CRRT έχουν συνήθως αυξημένη πρωτεϊνική απαίτηση. Μια μελέτη διαπίστωσε απώλεια 11-12% των διαιτητικών αμινοξέων και αρνητική ισορροπία αζώτου σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν CRRT παρά τη χορήγηση παρεντερικής διατροφής που περιείχε 1.5g/kg/ημέρα πρωτεΐνης και θερμιδική πρόσληψη 20-30% πάνω από την ενεργειακή δαπάνη ανάπαυσης (41).

Υπάρχουν πολλές δυσκολίες στη χρήση του CRRT στα παιδιά. Απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό που έχει εκπαιδευτεί στην έναρξη της θεραπείας καθώς και στη συνεχή συντήρηση του μηχανήματος γι' αυτό εφαρμόζεται κυρίως σε παιδιά σε τριτοβάθμια παιδιατρικά νοσοκομεία. Επίσης, σε σχέση με τις άλλες μορφές αιμοκάθαρσης έχει μεγαλύτερο κόστος. Το CRRT απαιτεί αξιόπιστη αγγειακή πρόσβαση, η οποία μπορεί να είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε νεογνά και βρέφη (40). Μια άλλη πρόκληση του

CRRT είναι ότι απαιτεί αντιπηκτική αγωγή. Η τοπική αντιπηκτική δράση γίνεται συνήθως με κιτρικό άλας και έγχυση ασβεστίου στον ασθενή. Στην ιδανική περίπτωση, η έγχυση ασβεστίου απαιτεί αξιόπιστη κεντρική αγγειακή πρόσβαση είτε ξεχωριστή από τον καθετήρα που χρησιμοποιείται για CRRT ή μπορεί να εγχυθεί στον ίδιο καθετήρα με το CRRT εάν υπάρχει ένας τρίτος αυλός. Ωστόσο, εάν δεν υπάρχει ξεχωριστή γραμμή, το ασβέστιο μπορεί να εγχυθεί στον φλεβικό καθετήρα επιστροφής της CRRT, αρκεί ο ρυθμός ροής της αντλίας αίματος να είναι υψηλότερος από 50 ml / min. Εάν χρησιμοποιείται συστηματικό αντιπηκτικό, υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας απειλητικής για τη ζωή (42).

Οι ενδείξεις για την έναρξη της CRRT στα παιδιά είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων. Η CRRT χρησιμοποιείται κυρίως χρησιμοποιείται σε βαρέως πάσχοντα παιδιά με ONB και υπερφόρτωση υγρών. Σε μία μελέτη, βρέθηκε ότι πάνω από το 90% των παιδιών έλαβε CRRT για τη θεραπεία μεταβολικών διαταραχών ή διαταραχών του ισοζυγίου του νερού που σχετίζονταν άμεσα με το ONB. Αυτές οι διαταραχές περιλάμβαναν υπερφόρτωση υγρών, υπερκαλιαιμία, συμπτωματική ουραιμία (εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία, περικαρδίτιδα), βαριά μεταβολική οξέωση και άλλες διαταραχές ηλεκτρολυτών. Από τους υπόλοιπους ασθενείς, το 4% έλαβε CRRT για τη θεραπεία της υπεραμμωναιμίας που σχετίζεται με εκ γενετής σφάλμα μεταβολισμού, και το 2% έλαβαν CRRT για τη θεραπεία δηλητηρίασης ή υπερδοσολογίας φαρμάκων (39).

Το 5% των ασθενών σε ΜΕΘΠ χρειάζεται υποστήριξη με CRRT και το ποσοστό θνησιμότητας αυτών των ασθενών είναι περίπου 60%. Τα αποτελέσματα της CRRT σχετίζονται σημαντικά με την ηλικία, την παρουσία πολύ-οργανικής ανεπάρκειας και την ποσότητα υπερφόρτωσης υγρών σε παιδιά πριν από την έναρξη της CRRT (43).

Η CRRT γίνεται μέσω ενός ειδικού κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ο οποίος διαθέτει δύο αυλούς. Από τον ένα αυλό εξέρχεται το φλεβικό αίμα του ασθενή, το οποίο οδηγείται σε ένα ειδικό φίλτρο, όπου γίνεται η απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών και η αφαίρεση υγρών, και έπειτα, μέσω του δευτέρου αυλού, επιστρέφει στη φλεβική κυκλοφορία. Η όλη διαδικασία γίνεται με τη βοήθεια αντλιών για τη διακίνηση του αίματος και των διαλυμάτων που χρησιμοποιούνται, και ελέγχεται μέσω ειδικών αισθητήρων, που σκοπό έχουν να εξασφαλίσουν τη σωστή λειτουργία του μηχανήματος. Το φίλτρο του κυκλώματος είναι μια ημιδιαπερατή μεμβράνη, όπου η μια πλευρά της έρχεται σε συνεχή επαφή με το αίμα του ασθενή και επιτρέπει

τη μετακίνηση μορίων (διαλυμένων ουσιών ή νερού). Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί διακίνησης των μορίων αυτών εκατέρωθεν της μεμβράνης είναι η υπερδιήθηση (ultrafiltration), η συμμεταφορά και η διάχυση. Η υπερδιήθηση αφορά αποκλειστικά και μόνο τη μετακίνηση των μορίων νερού, ενώ για την απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών, υπεύθυνοι είναι οι μηχανισμοί της συμμεταφοράς και της διάχυσης. (44)

Υπάρχουν 4 διαφορετικές τεχνικές GRRT:

- η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση (Continuous Venovenous Hemodialysis, CVVHD),
- η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (Continuous Venovenous Hemofiltration, CVVH),
- η βραδεία συνεχής υπερδιήθηση (Continuous Venovenous Hemofiltration, SCUF) και
- η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση (Continuous Venovenous Hemodiafiltration, CVVHDF) (39).

Στην εικόνα παρουσιάζεται ο μηχανισμός διακίνησης των μορίων των 4 διαφορετικών τεχνικών GRRT (39).

Τεχνική	Μηχανισμός		
	Υπερδιήθηση	Συμμεταφορά	Διάχυση
Συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD)	✓*		✓
Συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH)	✓	✓	
Βραδεία συνεχής υπερδιήθηση (SCUF)	✓		
Συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση (CVVHDF)	✓	✓	✓

\*Ο ρυθμός υπερδιήθησης στη συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση είναι χαμηλός και ως εκ τούτου δεν επαρκεί για τη συμμεταφορά διαλυμένων ουσιών, παρά μόνο για τη ρύθμιση του όγκου των υγρών.

**Εικόνα 8:** Τεχνικές συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης. CVVHD: Continuous Venovenous Hemodialysis, CVVH: Continuous Venovenous Hemofiltration, SCUF: Slow Continuous Ultrafiltration, CVVHDF: Continuous Venovenous Hemodiafiltration

Στη συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD) η απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών γίνεται αποκλειστικά με το μηχανισμό της διάχυσης, ενώ ένας χαμηλός ρυθμός υπερδιήθησης εξυπηρετεί τη ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών του ασθενή. Με

τη διάχυση επιτρέπεται η μετακίνηση μόνο των μικρού μοριακού βάρους διαλυμένων ουσιών (< 500 Da), για την εφαρμογή της οποίας απαραίτητη είναι η χρησιμοποίηση διαλύματος κάθαρσης (dialysate) (39).

Στη συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH), η απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών γίνεται αποκλειστικά με το μηχανισμό της συμμεταφοράς, η οποία, σε αντίθεση με τη διάχυση, επιτρέπει τη μετακίνηση όχι μόνο των μικρού, αλλά και των μεσαίου μοριακού βάρους διαλυμένων ουσιών (500-20.000 Da). Για να λειτουργήσει ο μηχανισμός της συμμεταφοράς, απαιτείται υψηλός ρυθμός υπερδιήθησης, με αποτέλεσμα να αποβάλλονται μεγάλες ποσότητες νερού από το πλάσμα του ασθενή. Για να γίνει αυτό εφικτό, επιβάλλεται η αναπλήρωση του συνόλου ή μέρους του αποβαλλομένου όγκου υγρών από ένα ηλεκτρολυτικό διάλυμα αντίστοιχο με αυτό της κάθαρσης, που ονομάζεται διάλυμα αντικατάστασης (replacement) (39).

Στη βραδεία συνεχή υπερδιήθηση (SCUF) δεν απομακρύνονται διαλυμένες ουσίες. Η τεχνική αυτή αφορά αποκλειστικά και μόνο την απομάκρυνση του πλεονάζοντος όγκου υγρών μέσω υπερδιήθησης. Εφαρμόζεται σε ασθενείς που διατηρούν επαρκή ικανότητα για κάθαρση, αλλά εμφανίζουν υπερφόρτωση όγκου, που δεν ανταποκρίνεται στα διουρητικά (39).

Τέλος, στη συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση (CVVHDF), η απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών γίνεται και με τους δύο μηχανισμούς (συμμεταφοράς και διάχυσης), ενώ ο ρυθμός υπερδιήθησης είναι υποχρεωτικά υψηλός. Η τεχνική αυτή συνδυάζει την αιμοκάθαρση με την αιμοδιήθηση, απαιτεί τη χρήση διαλυμάτων κάθαρσης και αντικατάστασης, και αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδο συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης στη ΜΕΘ (39).

### **6.3.2 Περιτοναϊκή κάθαρση**

Η περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) στηρίζεται στην έγχυση μιας καθορισμένης ποσότητας ειδικού στείρου διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η είσοδος του διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα πραγματοποιείται διαμέσου ενός μόνιμου ενδοκοιλιακού περιτοναϊκού καθετήρα. Το διάλυμα έρχεται σε επαφή με το περιτόναιο, το οποίο λειτουργεί ως ημιδιαπερατή μεμβράνη και επιτρέπει την ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του διαλύματος (περιτοναϊκή κοιλότητα) και του αίματος των τριχοειδών αγγείων που αιματώνουν το περιτόναιο. Αρχικά η μέθοδος γινόταν χειροκίνητα ενώ στη συνέχεια

αυτοματοποιήθηκε. Κατά την εφαρμογή της ΠΚ θα πρέπει να εξυπηρετούνται τρεις βασικές λειτουργίες:

1. η απομάκρυνση των ουραιμικών τοξινών και άχρηστων μεταβολικών προϊόντων,
2. η αποκατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών και
3. το ισοζύγιο ύδατος (αφαίρεση των προσλαμβανόμενων περιττών υγρών).

Οι δύο πρώτες λειτουργίες που αφορούν τη μετακίνηση διαλυμένων μορίων προς τη μία ή την άλλη πλευρά της περιτοναϊκής μεμβράνης (από το αίμα στο διάλυμα και αντίστροφα) εξυπηρετούνται μέσω του φαινομένου της διάχυσης, ενώ η τελευταία με τη χρήση του φαινομένου της ώσμωσης. (45)

Η περιτοναϊκή κάθαρση είναι η πρώτη επιλογή σε ασθενείς με διαταραχές πήξης ή στους οποίους η φλεβική πρόσβαση είναι δύσκολη, καταστάσεις που είναι συχνές σε παιδιατρικούς ασθενείς. (46)

Σε νεογνά και βρέφη με AKI μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, η έναρξη της περιτοναϊκής κάθαρσης (PD) εντός των πρώτων 24 ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση συσχετίστηκε με 47 και 44% μείωση της θνησιμότητας 30 και 90 ημερών, αντίστοιχα. (47)

### **6.3.3 Πλασμαφαίρεση**

~~Η πλασμαφαίρεση, γνωστή και ως θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (therapeutic plasma exchange, TPE) είναι εξωσωματική διαδικασία με την οποία μπορούν να απομακρυνθούν από τον οργανισμό μεμονωμένα συστατικά του πλάσματος που είναι επιβλαβή ή κύτταρα αίματος χρησιμοποιώντας μια τεχνολογία διαχωρισμού αίματος. (48) Χωρίζεται σε μεμβράνη και φυγοκεντρική πλασμαφαίρεση. Η πλασμαφαίρεση μεμβράνης είναι θεραπευτική και γίνεται σε κέντρα αιμοκάθαρσης και το προσωπικό πρέπει να είναι εξοικειωμένο με τις αρχές της εξωσωματικής κυκλοφορίας και του χειρισμού της μηχανής που ονομάζεται MultiFiltrate (3). Η φυγοκεντρική πλασμαφαίρεση γίνεται στο τμήμα μετάγγισης για διαχωρισμό μεμονωμένων συστατικών από αίμα δότη (49).~~



## 7. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ONB

Η πορεία της ONB χαρακτηρίζεται από τρία στάδια:

1. της ολιγουρίας,
2. της διούρησης και
3. της αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Η ολιγουρία διαρκεί από λίγες ημέρες έως αρκετές εβδομάδες και εξαρτάται από το αίτιο της ONA και την επαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η πολυουρία ακολουθεί και εμφανίζεται συνήθως 10-14 ημέρες μετά την έναρξη της ολιγουρίας. Το στάδιο αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι δυνατό να διαρκέσει αρκετούς μήνες και χαρακτηρίζεται από επάνοδο της νεφρικής λειτουργίας σε φυσιολογικά επίπεδα.

Η πρόγνωση της ONB είναι πάντοτε επιφυλακτική και εξαρτάται από τον αιτιολογικό παράγοντα, τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση και τους ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες κάθε ασθενούς. (21)

Τα παιδιά που έχουν ONB ως συστατικό της αποτυχίας πολλαπλών συστημάτων έχουν πολύ υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από τα παιδιά με εγγενή νεφρική νόσο όπως HUS, RPGN και AIN. Τα παιδιά με νεφροτοξική, υποξική, ισχαιμική ONB συνήθως ανακτούν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στο παρελθόν πιστεύεται ότι τέτοιοι ασθενείς διέτρεχαν χαμηλό κίνδυνο για καθυστερημένες επιπλοκές, αλλά αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια νεφρική νόσος μπορεί να εξελιχθεί από την ONB. (50)

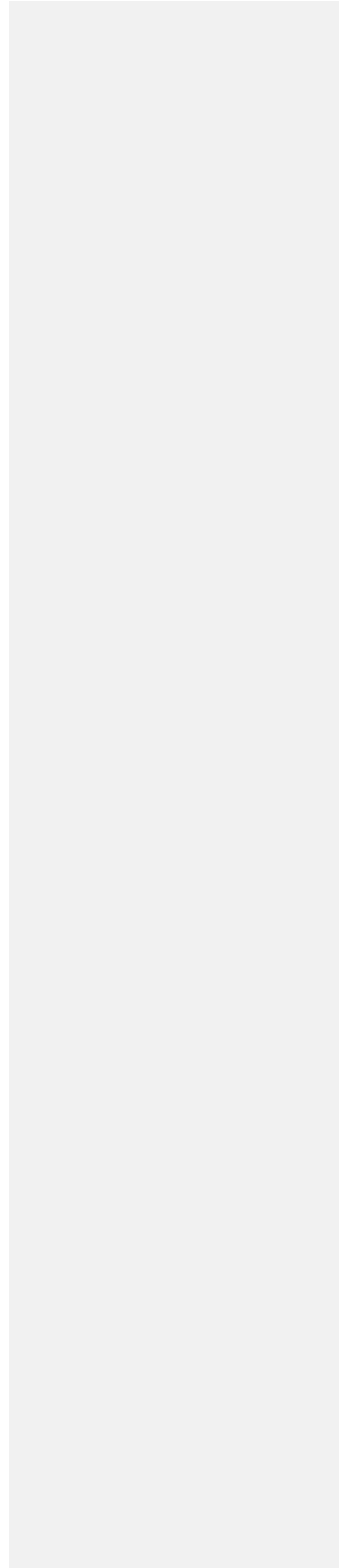
Τα παιδιά που έχουν υποστεί σημαντική απώλεια της λειτουργίας των νεφρών, όπως στο HUS ή το RPGN, διατρέχουν κίνδυνο για καθυστερημένη ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας πολύ μετά την αρχική προσβολή. Αρκετές μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι η υπερδιήθηση μπορεί τελικά να οδηγήσει σε προοδευτική σπειραματοσκλήρωση των νεφρών. Έτσι, τα παιδιά που είχαν φλεγμονώδη νέκρωση κατά τη διάρκεια της νεογνικής περιόδου και των οποίων η νεφρική λειτουργία έχει ανακάμψει, ή παιδιά με επεισόδιο σοβαρής Henoch – Schönlein purpura ή HUS, διατρέχουν σαφώς κίνδυνο για την καθυστερημένη ανάπτυξη νεφρικών επιπλοκών. Τέτοια παιδιά χρειάζονται δια βίου παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και της αρτηριακής πίεσης. (59)



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



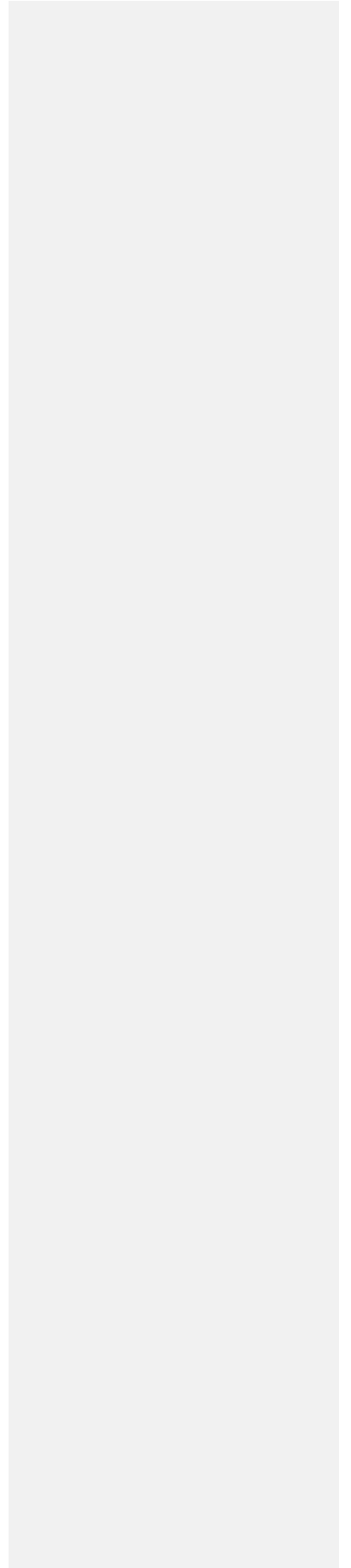
|



## **8. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η μελέτη των χαρακτηριστικών των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ Παίδων του ΠαΓΝΗ και τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση, καθώς και η διερεύνηση των ενδείξεων έναρξης, παραγόντων κινδύνου, πιθανών επιπλοκών και της έκβασης των ασθενών μετά τη διακοπή της εξωνεφρικής κάθαρσης.

|



## **9. ΜΕΘΟΔΟΣ**

### **9.1 Ερευνητικός Σχεδιασμός**

Πρόκειται για μη παρεμβατική, μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη καταγραφής κλινικών παραμέτρων ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων του ΠΑΓΝΗ (ΜΕΘΠ) και δεν αφορά σε παρέμβαση. Καταγράφηκαν τα στοιχεία των ασθενών που εισήχθησαν στην ΜΕΘΠ κατά το χρονικό διάστημα 1η Ιανουαρίου 2008 έως 31<sup>η</sup> Δεκεμβρίου 2018 και είχαν υποβληθεί σε εξωνεφρική κάθαρση. Η ONB ορίστηκε χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της sCr και της ωριαίας αποβολής ούρων, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά pRIFLE.

### **9.2 Δείγμα – Κριτήρια Εισαγωγής στην Μελέτη**

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘΠ και τέθηκαν σε εξωνεφρική υποστήριξη για το χρονικό διάστημα 1η Ιανουαρίου 2008 έως 31<sup>η</sup> Δεκεμβρίου 2018.

Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη ήταν:

1. ασθενείς ηλικίας <30 ετών,
2. νοσηλεία στη ΜΕΘ Παίδων από 1η Ιανουαρίου 2008 έως 31<sup>η</sup> Δεκεμβρίου 2018
3. εξωνεφρική υποστήριξη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘΠ και
4. επαρκή στοιχεία των ασθενών.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν:

1. ασθενείς >30 ετών,
2. χωρίς εξωνεφρική υποστήριξη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘΠ
3. μη επαρκή στοιχεία ασθενών.

Κατά το χρονικό διάστημα 1η Ιανουαρίου 2008 έως 31η Δεκεμβρίου 2018, συνολικά, 1210 παιδιά εισήχθησαν στην ΜΕΘΠ, εκ των οποίων 33 ασθενείς ( $33/1210=2.7\%$ ) πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη και αποτέλεσαν το δείγμα.

### 9.3 Μέθοδος Συλλογής Δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση φόρμας καταγραφής δεδομένων που δημιουργήθηκε από τον ερευνητή (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α). Στη φόρμα έγινε καταγραφή των εξής δεδομένων:

1. Δημογραφικά δεδομένα (φύλο, ηλικία, τόπος καταγωγής κ.α.)
2. Ατομικό αναμνηστικό (βάρος, συν-νοσηρότητα)
3. Αιτία εισαγωγής
4. Βαρύτητα νόσου (κλίμακες PRISM και PELOD)
5. Οργανική ανεπάρκεια
6. Θεραπεία που έλαβε στη ΜΕΘΠ (μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος με αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, εξωνεφρική κάθαρση, υποστηρικτική θεραπεία με αντιβιοτικά, καταστολή, αναλγησία, μετάγγιση προϊόντων αίματος κ.α.)
7. Απεικονιστικές μέθοδοι
8. Δεδομένα σχετιζόμενα με την εξωνεφρική κάθαρση (ημερομηνία έναρξης/λήξης, είδος, επιπλοκές, τελική έκβαση)
9. Εργαστηριακά ευρήματα (ουρία, κρεατινίνη ορού και ούρων, νάτριο ούρων GFR, RFI)
10. Σταδιοποίηση νόσο με κλίμακα RIFLE / pRIFLE .

### 9.4 Ηθική και Δεοντολογία

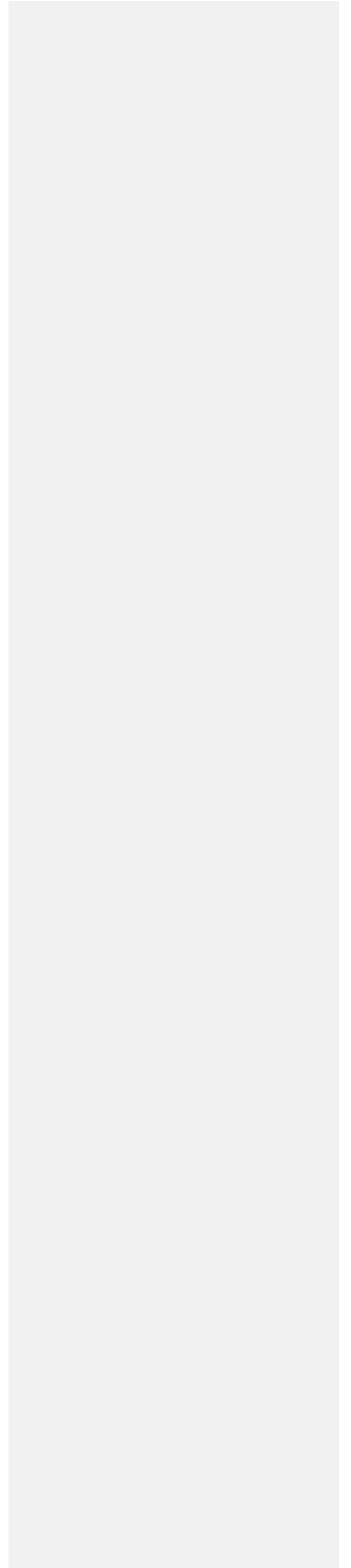
Το πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης εγκρίθηκε από το επιστημονικό και διοικητικό συμβούλιο του ΠαΓΝΗ (Αριθμός Πρωτοκόλλου: 10501/15-7-2019). Για τη διατήρηση της ανωνυμίας των ασθενών δόθηκε στον κάθε ασθενή ένας κωδικός αριθμός, όπως ορίζεται από τον «Γενικό Κανονισμό για την Προστασία Δεδομένων» [Κανονισμός (ΕΕ) 2016/679 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 27ης Απριλίου 2016]. Σε κανένα στάδιο της έρευνας ή της διάχυσης των πληροφοριών δεν αναφέρθηκαν τα ονόματα των ασθενών και δεν πρόκειται να δημοσιοποιηθούν.



## 9.5 Στατιστική Ανάλυση

Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS v. 26.0). Για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση ή οι διάμεσοι και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη, ενώ για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών η απόλυτη και η σχετική συχνότητα. Για τις συσχετίσεις χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι  $\chi^2$  για κατηγορικά μεγέθη και παραμετρικές (t-test, ANOVA) ή μη-παραμετρικές (Mann-Whitney και Kruskal-Wallis) μέθοδοι για παραμέτρους για ποσοτικά μεγέθη. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε ως  $p < 0,05$ .

|



## 10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 10.1 Περιγραφικά Δεδομένα

#### 10.1.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Κατά το χρονικό διάστημα 1η Ιανουαρίου 2008 έως 31<sup>η</sup> Δεκεμβρίου 2018 στη ΜΕΘΠ εισήχθησαν 1210 ασθενείς, εκ των οποίων 33 (2.7%) τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση. Από τους 33 ασθενείς, οι 13 (39.4%) απεβίωσαν. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά στο σύνολο των ασθενών και ανάλογα με την έκβαση τους.

**Πίνακας 2:** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

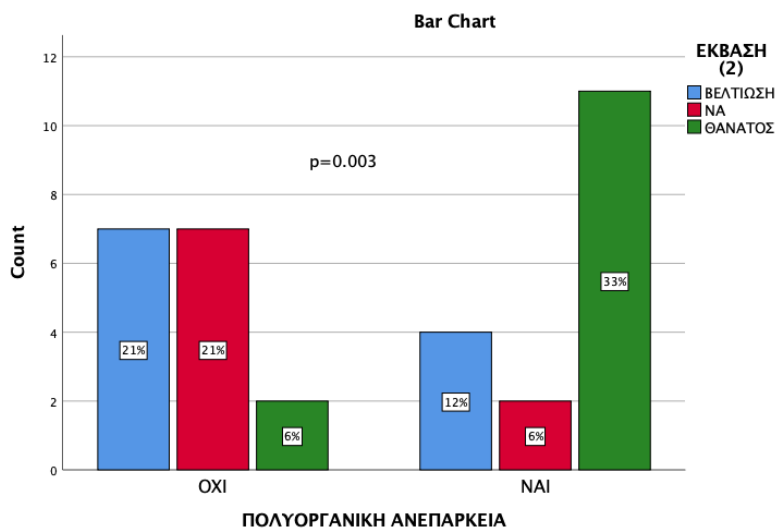
		Σύνολο, N=33	Επιβίωση, N=20	Θάνατος, N=13	p-value
<b>Φύλο, N(%)</b>					0.5
	Άρρεν	14 (42)	8 (40)	6 (46.2)	
	Θήλυ	19 (58)	12 (60)	7 (53.8)	
<b>Ηλικία (έτη), MT±TA</b>		7.5±5.9	9±5.4	5.7±6.2	0.116
<b>Βάρος Σώματος (Kg), MT±TA</b>		31 ±27.6	36.8±29	22.1±23.3	0.14
<b>Αιτία Εισαγωγής, N(%)</b>					0.152
	Σηπτικό shock	15 (45.5)	7 (35)	8 (61.5)	
	MODS (πλην σήψης)	4 (12.1)	1 (5)	3 (23.1)	
	Αυτοάνοσο νόσημα	4 (12.1)	4 (20)	0	
	XNA	3 (9.1)	2 (10)	1 (7.7)	
	HUS	5 (15.1)	4 (20)	1 (7.7)	
	Υπεργλυκότητα	2 (6.1)	2 (10)	0	
<b>Συν-νοσηρότητα, N(%)</b>					<b>0.017</b>
	Ναι	4 (12.1)	0	4 (30.8)	
	Όχι	29 (87.9)	20 (100)	9 (69.2)	
<b>Πολυοργανική ανεπάρκεια, N(%)</b>					<b>0.003</b>
	Ναι	17 (51.5)	6 (30)	11 (84.6)	
	Όχι	16 (48.5)	14 (70)	2 (15.4)	
<b>Μηχανικός αερισμός, N(%)</b>					<b>0.004</b>
	Ναι	24 (72.7)	11 (55)	13 (100)	
	Όχι	9 (27.3)	9 (45)	0	
<b>Σήψη, N(%)</b>					<b>0.04</b>
	Ναι	18 (54.5)	8 (40)	10 (77)	
	Όχι	15 (45.5)	12 (60)	3 (23)	
<b>Καρδιακή Ανακοπή, N(%)</b>					<b>0.002</b>
	Ναι	6 (18.2)	0	6 (46)	
	Όχι	27 (81.8)	20 (100)	7 (54)	
<b>Διάρκεια νοσηλείας, MT±TA</b>		30±43.5	35.3±48	21.7±35	0.386

MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome (Πολυοργανική ανεπάρκεια); XNA: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια; HUS: Hemolytic-uremic syndrome (Αιμολυτικό – Ουραιμικό σύνδρομο); MT±TA: Μέση τιμή±Τυπική Απόκλιση

Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν κορίτσια (n=19, 58%) και η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 7.5 ( $\pm 5.9$ ) έτη. Η πιο συχνή αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘΠ ήταν το σηπτικό shock, ενώ η μέση διάρκεια νοσηλείας τους στην ΜΕΘΠ ήταν 30( $\pm 43.5$ ) ημέρες. Ως προς την έκβαση, από τους 33 ασθενείς, οι 13 (39.4%) απεβίωσαν.

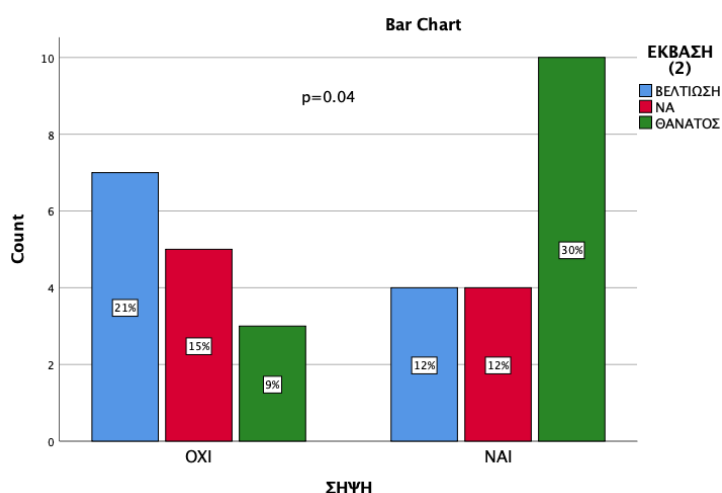
Οι ομάδες των ασθενών που απεβίωσαν σε σχέση με αυτούς που επιβίωσαν διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την συν-νοσηρότητα ( $p=0.0017$ ), την ύπαρξη πολύ-οργανικής ανεπάρκειας ( $p=0.003$ ), τη σήψη ( $p=0.04$ ), τον μηχανικό αερισμό ( $p=0.004$ ) και την καρδιακή ανακοπή ( $p=0.002$ ).

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με την έκβαση τους βελτίωση νεφρικής λειτουργίας, υπολειπόμενη νεφρική ανεπάρκεια και θάνατος και συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους. Στο Γράφημα 1 παρουσιάζονται οι ασθενείς με πολύ-οργανική ανεπάρκεια και η έκβασή τους. Φαίνεται παραστατικά ότι η έκβαση των ασθενών διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ των ασθενών με και χωρίς πολύ-οργανική ανεπάρκεια ( $p=0.003$ ). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια είχαν μεγαλύτερα ποσοστά θανάτου.



**Γράφημα 1.** Συσχέτιση πολυοργανικής ανεπάρκειας και έκβασης. *NA, χρόνια υπολειπόμενη νεφρική ανεπάρκεια*

Στο Γράφημα 2 παρουσιάζεται η έκβαση των ασθενών με σήψη, όπου φαίνεται ότι η έκβαση διαφέρει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ των παιδιών με σήψη σε σχέση με αυτά που είχαν άλλη αιτία νοσηλείας στη ΜΕΘΠ (p=0.04)



Γράφημα 2. Συσχέτιση παιδιατρικών παιδιών με σήψη και έκβαση *NA*, χρόνια υπολειπόμενη νεφρική ανεπάρκεια

### 10.1.2 Δεδομένα σχετιζόμενα με τη νόσο και τη βαρύτητα

Στο ~~υψ~~ πίνακα ~~αε~~ 3 παρουσιάζονται δεδομένα σχετικά με τη νόσο, τη βαρύτητα και την υποστηρικτική θεραπεία των ασθενών σε σχέση με την επιβίωση.

Οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν αγγειοδραστικά φάρμακα (n=23, 69.6%), ενώ όλοι οι ασθενείς που απεβίωσαν έλαβαν αγγειοδραστικά φάρμακα (p=0.002).

Η ταξινόμηση της βαρύτητας της νεφρικής ανεπάρκειας των παιδιών έγινε με βάση τη χειρότερη τιμή της GFR και παρατηρήθηκε πως τα περισσότερα παιδιά παρουσίαζαν σοβαρή νεφρική βλάβη (n=20, 60.6%).

Η βαρύτητα της κλινικής κατάστασης κατά την είσοδο στη ΜΕΘΠ, όπως αυτή εκφράζεται από το ~~prism~~ PRISM score είχε μέση τιμή 15 (TA ±14.3, p-value<0.001), PRISM predicted mortality % 30.8 (TA ±38.9, p-value = 0.001), και μέση τιμή των ημερών που παρέμεναν οι ασθενείς σε μηχανικό αερισμό ήταν 19.9 (TA±30).

Πίνακας 3: Δεδομένα σχετικά με νόσο, βαρύτητα υποστηρικτική θεραπεία

	Σύνολο N=33	Επιβίωση N=20	Θάνατος N=13	p-value
<b>Αγγειοδραστικά φάρμακα, N(%)</b>				<b>0.002</b>
Ναι	23 (69.7)	10 (50)	13 (100)	
Όχι	10 (30.3)	10 (50)	0	
<b>Βαρύτητα NA με βάση GFR χειρότερης ημέρας, N(%)</b>				0.668
Ήπια	4 (12.1)	3 (15)	1 (8)	
Μέτρια	9 (27.3)	6 (30)	3 (9)	
Σοβαρή	20 (60.6)	11 (55)	9 (27)	
<b>Υπερφόρτωση &gt;15% ΒΣ, N(%)</b>				0.5
Ναι	16 (50)	9 (47)	7 (53)	
Όχι	16 (50)	10 (53)	6 (47)	
<b>PRISM, MT±TA</b>	15±14.3	6.8±8.6	27.7±12.1	<b>&lt;0.001</b>
<b>PRISM predicted mortality %, MT±TA</b>	30.8±38.9	7.7±19.7	66.4±34.2	<b>0.001</b>
<b>Ημέρες Μηχανικού Αερισμού, MT±TA</b>	19.9±30	18.9±27.7	21.4±35	0.818
<b>Cr ορού εισαγωγής (mg/dl), MT±TA</b>	1.3±1.2	1.45±1.5	1.1±0.6	0.386
<b>Cr ορού Χειρότερης ημέρας (mg/dl), MT±TA</b>	1.9±1.2	1.9±1.4	1.9±0.8	0.921
<b>Cr ορού Εξόδου/θανάτου (mg/dl), MT±TA</b>	0.7±0.5	0.5±0.3	1.1±0.6	<b>0.001</b>
<b>GFR Εισαγωγής, MT±TA</b>	53.7±43.4	59.8±48.8	44.2±33.1	0.321
<b>GFR Χειρότερης ημέρας, MT±TA</b>	30±23.8	34.1±25.2	23.7±21.1	0.231
<b>GFR εξόδου/θανάτου, MT±TA</b>	82.7±88.7	109.1±103	42.2±34.6	<b>0.032</b>
<b>Ημέρα εκδήλωσης NA, MT±TA</b>	7.3±21.8	5±8.1	10.8±33.7	0.46
<b>Ημέρες εξωνεφρικής κάθαρσης, MT±TA</b>	8.9±12.3	10.2±9.9	6.8±15.4	0.436

Όσον αφορά την Cr του ορού παρατηρήθηκε πως η μέση τιμή εισαγωγής ήταν τα 1.3 ( $\pm 1.2$ )mg/dl, χειρότερης ημέρας 1.9 ( $\pm 1.2$ ) mg/dl και εξόδου/ θανάτου 0.7 ( $\pm 0.5$ ) mg/dl. Η μέση τιμή του GFR εισαγωγής ήταν 53.7 ( $\pm 43.4$ ), χειρότερης ημέρας 30 ( $\pm 23.8$ ) και εξόδου/θανάτου 82.7 ( $\pm 88.7$ ). Η νεφρική ανεπάρκεια εκδηλωνόταν κατά μέσο στις 7.3 ( $\pm 1.8$ ) ημέρες νοσηλείας, ενώ η μέση διάρκεια της εξωνεφρικής κάθαρσης διαρκούσε 8.9 ( $\pm 12.3$ ) ημέρες.

Οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν υψηλότερα σκορ κλινικής βαρύτητας ( $p < 0.001$ ), υψηλότερη κρεατινίνη ορού και χαμηλότερη GFR κατά την έξοδο ή θάνατο ( $p = 0.001$  και  $p = 0.032$  αντίστοιχα). Ωστόσο, η διάρκεια σε ημέρες της εξωνεφρικής υποστηρίξης νεφρικής λειτουργίας δεν συσχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό

Formatted: Greek (Greece)

Formatted: Greek (Greece)

με την έκβαση, τη βαρύτητα της ΝΑ, τη συν-νοσηρότητα, την υπερφόρτωση υγρών και τη σήψη.

### 10.1.3 Δεδομένα σχετικά με την εξωνεφρική κάθαρση

Η κυριότερη ένδειξη έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης ~~είναι ήταν~~ η αύξηση της Cr του ορού σε ποσοστό 78.8% (n= 26), ενώ η υπερφόρτωση υγρών >15% ΒΣ ήταν δεύτερη με ποσοστό 48.5% (n= 16). ~~Επειτα—ακολουθούν~~ Ακολουθήσαν οι λοιπές ηλεκτρολυτικές διαταραχές 45.5% (n=15), η υπερκαλιαιμία με ποσοστό 24.2% (n=8) και σε μικρότερη συχνότητα η ανάγκη χορήγησης μεγάλων όγκων υγρών με ποσοστό 15.2% (n=5).

Συνολικά από τους 33 παιδιατρικούς ασθενείς της ΜΕΘΠ όπου μελετήθηκαν ως μέθοδος εξωνεφρικής κάθαρσης επιλέχθηκε στους 27 (81.8%) η αιμοδιαδιήθηση, σε 5 (15.2%) ασθενείς επιλέχθηκε να γίνει περιτοναϊκή κάθαρση ενώ 1 (3%) ασθενής υποβλήθηκε σε εξωνεφρική κάθαρση και με τις δυο μεθόδους.

Δύο ασθενείς τέθηκαν σε αιμοδιαδιήθηση στη ΜΕΘΠ, ενώ βρίσκονταν ήδη σε εξωνεφρική υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας (n=2, 6.1%) λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

### 10.1.4 Δεδομένα σχετικά με τη συντηρητική θεραπεία

Στη συντηρητική θεραπεία της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας περιλαμβανόταν η διαχείριση υγρών σε 30 (90.9%) ασθενείς, η συστηματική χορήγηση διουρητικών σε 22 (66.7%) ασθενείς, η στάγδην χορήγηση διουρητικών σε 23 (69.7%) ασθενείς. Τροποποίηση δοσολογίας χορηγούμενων φαρμάκων πραγματοποιήθηκε σε 25 (75.8%) ασθενείς, ενώ συντηρητική αντιμετώπιση υπερκαλιαιμίας έγινε σε 9 (27.3%) ασθενείς.

## 10.2 Μελέτη Συσχετίσεων

### 10.2.1 Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας με τα κλινικά δεδομένα και τη βαρύτητα των ασθενών

Οι ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘΠ συσχετίστηκαν με την ύπαρξη συν-νοσηρότητας ( $p=0.0048$ ) και με την υπερφόρτωση υγρών ( $p=0.035$ ), ενώ δεν συσχετίστηκε με την έκβαση, τη βαρύτητα της ΝΑ, και την ύπαρξη σήψης.

### 10.2.2 Συσχέτιση διάρκειας του μηχανικού αερισμού με τα κλινικά δεδομένα και τη βαρύτητα των ασθενών

Οι ημέρες μηχανικού αερισμού συσχετίστηκαν με την υπερφόρτωση υγρών ( $p=0.03$ ), με τη σήψη ( $p=0.004$ ) και με την αιτία εισαγωγής ( $p=0.003$ ), ενώ δεν συσχετίστηκε με την έκβαση, τη βαρύτητα της ΝΑ και τη συν-νοσηρότητα.

### 10.2.3 Συσχέτιση διάρκειας της εξωνεφρικής διάρκειας με τα κλινικά δεδομένα και τη βαρύτητα των ασθενών

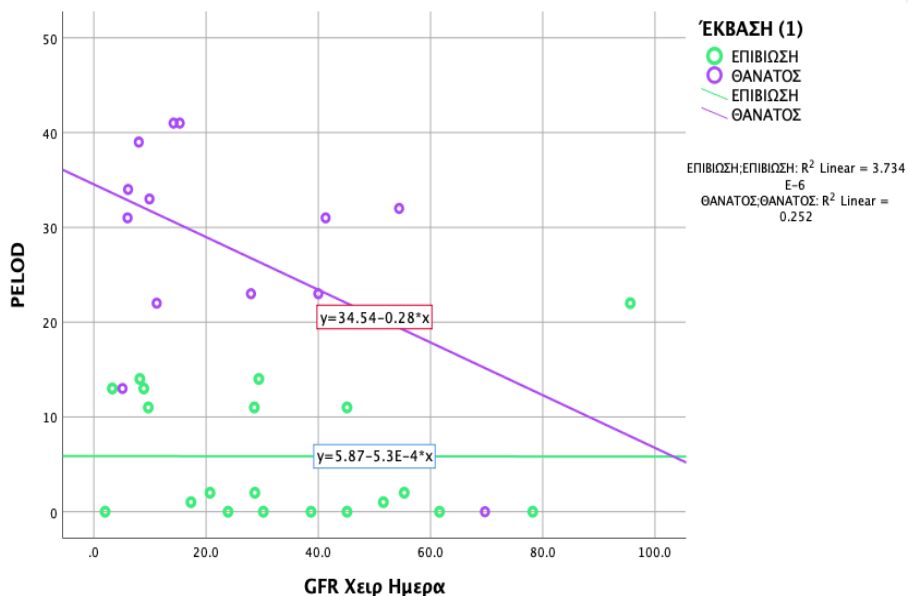
Η διάρκεια της εξωνεφρικής υποστήριξης νεφρικής λειτουργίας σε ημέρες δεν συσχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την έκβαση, τη βαρύτητα της ΝΑ, τη συν-νοσηρότητα, την υπερφόρτωση υγρών και τη σήψη.

### 10.2.4 Συσχέτιση Cr ορού και GFR με τα κλινικά δεδομένα και τη βαρύτητα των ασθενών

Η GFR εισαγωγής συσχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την ύπαρξη σήψης ( $p=0.027$ ), με τα κριτήρια pRIFLE ( $p<0.001$ ), με την αιτία εισαγωγής ( $p=0.05$ ) και το φύλο ( $p=0.005$ ), ενώ η GFR εξόδου συσχετίστηκε με τη σήψη ( $p=0.025$ ), τα κριτήρια pRIFLE ( $p<0.001$ ) και το φύλο ( $p=0.04$ ). Ειδικότερα, η GFR της χειρότερης ημέρας συσχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τη σήψη ( $p=0.015$ ), με τα κριτήρια pRIFLE ( $p<0.001$ ) και την εφαρμογή μηχανικού αερισμού ( $p=0.032$ ). Αρνητική σχέση (correlation) βρέθηκε μεταξύ του σκορ κλινικής βαρύτητας (PELOD) και της GFR της χειρότερης ημέρας στους ασθενείς που απεβίωσαν ( $p<0.05$ ), δηλαδή όσο υψηλότερο ήταν το σκορ κλινικής βαρύτητας τόσο χαμηλότερη

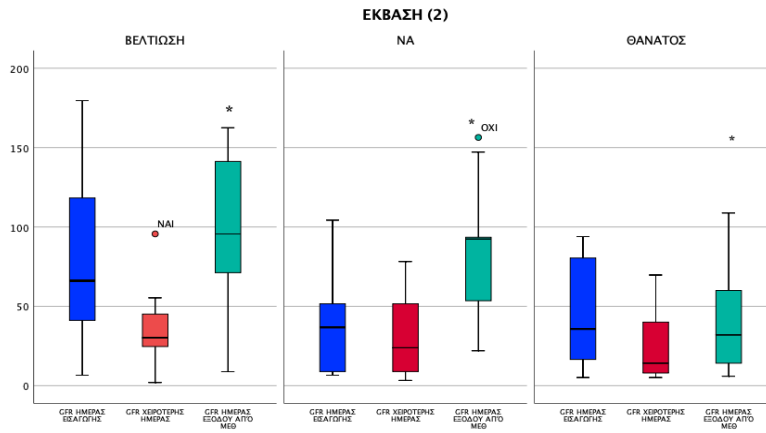


η GFR. Παρόμοια συσχέτιση δεν αποδείχθηκε σε ασθενείς που επιβίωσαν (Γράφημα 3)



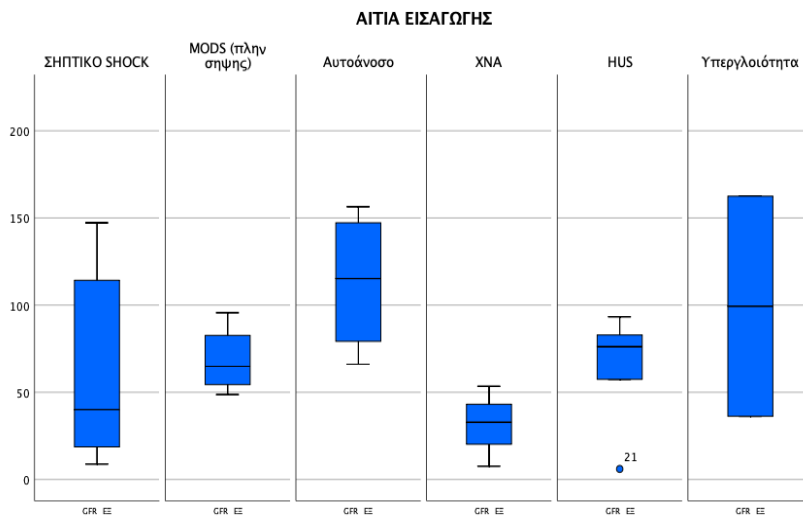
**Γράφημα 3.** Σχέση κλινικής βαρύτητας ασθενών (PELOD) στην εισαγωγή και GFR της χειρότερης ημέρας σε σχέση με την επιβίωση

Οι τιμές της GFR εξόδου των ασθενών διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάλογα με την έκβαση των ασθενών ( $p=0.032$ ), όχι όμως οι τιμές GFR εισόδου και χειρότερης ημέρας. Το Γράφημα 4 παρουσιάζει τις στατιστικά σημαντικές διαφορές που διαπιστώθηκαν στην GFR εξόδου σε παιδιά που επέζησαν, σε σχέση με αυτά με υπολειπόμενη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σε αυτά που απεβίωσαν, καθώς και τις διάμεσες τιμές των GFR εισόδου και χειρότερης ημέρας.



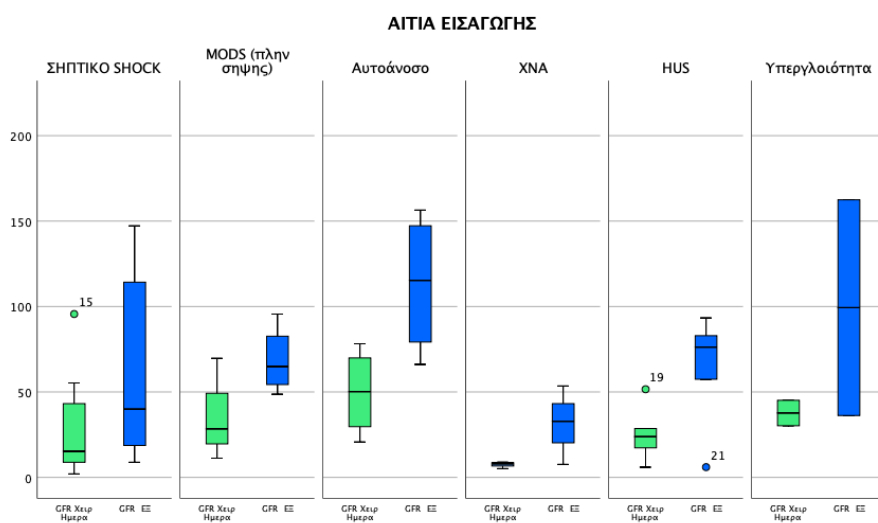
**Γράφημα 4.** Σύγκριση διάμεσων τιμών GFR ημέρας εισαγωγής, χειρότερης ημέρας και ημέρας εξιτηρίου ή εξιτηρίου θανάτου από τη ΜΕΘΠ σε σχέση με την έκβαση. *ΝΑ, χρόνια υπολειπόμενη νεφρική ανεπάρκεια*

Η GFR της χειρότερης ημέρας εξόδου διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $p < 0.05$ ) ανάλογα την αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘΠ, με τις χαμηλότερες τιμές να τις έχουν οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ΧΝΑ και σηπτικό shock (Γράφημα 5).



**Γράφημα 5.** Συσχέτιση GFR χειρότερης ημέρας εξόδου και αιτία εισαγωγής

Η GFR της χειρότερης ημέρας διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $p < 0.001$ ) με την GFR εξόδου και ανάλογα την αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘΠ, με τις διάμεσες τιμές εξόδου να είναι πάντα υψηλότερες στην έξοδο μετά την εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης (Γράφημα 6).



**Γράφημα 6.** Συσχέτιση GFR χειρότερης ημέρας και GFR εξόδου στις διάφορες αιτίες νοσηλείας στη ΜΕΘΠ

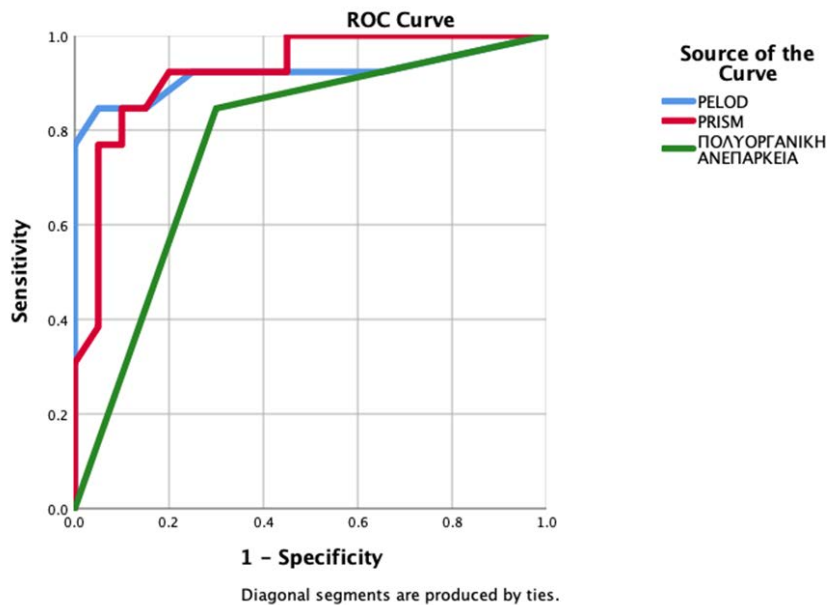
### 10.3 Λογιστική παλίνδρομη ανάλυση (Logistic Regression Analysis)

Η παλίνδρομη λογιστική ανάλυση δεν ανέδειξε κανέναν ανεξάρτητο παράγοντα συσχέτισης με την θνητότητα σε ασθενείς της ΜΕΘΠ που τέθηκαν σε εξωνεφρική υποστήριξη νεφρικής λειτουργίας.

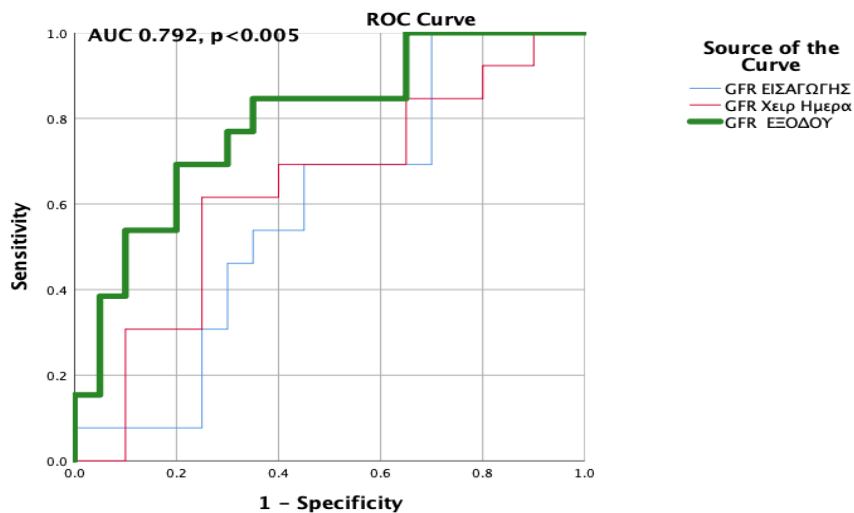
### 10.4 ROC Analysis

Η Receiver Operating Characteristic curve (ROC) ανάλυση ανέδειξε ως παράγοντες που μπορούσαν να προβλέψουν καλύτερα τη θνητότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς που τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση και νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘΠ: τα σκορ οργανικής ανεπάρκειας κλινικής βαρύτητας PRISM (AUC 0.92,  $p < 0.001$ ) και κλινικής βαρύτητας PELOD (AUC 0.92,  $p < 0.001$ ), ~~και~~ την πολυοργανική

ανεπάρκεια (AUC 0.77,  $p=0.009$ ) και η GFR εξόδου (AUC 0.79,  $p=0.005$ ), όχι όμως η GFR εισαγωγής και η GFR χειρότερης ημέρας (Γράφημα 7 και Γράφημα 8).



**Γράφημα 7.** ROC analysis: Κλίμακες βαρύτητας και πολυοργανική ανεπάρκεια ως δείκτες πρόβλεψης θνητότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ Παιδών



**Γράφημα 8.** ROC analysis: Η GFR ως δείκτης πρόβλεψης θνητότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ Παιδών

## 11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη περιγράφει για πρώτη φορά στην ελληνική βιβλιογραφία τα χαρακτηριστικά των παιδιατρικών ασθενών που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ Παίδων και τέθηκαν σε εξωνεφρική υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι η εντεκαετή επίπτωση της ONB που απαιτεί εξωνεφρική κάθαρση στη ΜΕΘΠ ήταν 2.3%. ~~Ένα από τα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν το 2.3% των νοσηλευόμενων ασθενών ΜΕΘΠ κατά το χρονικό διάστημα 1η Ιανουαρίου 2008 έως 31η Δεκεμβρίου 2018 χρειάστηκαν εξωνεφρική υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας.~~ Οι ασθενείς που είχαν σήψη, υποστηρίχθηκαν με μηχανικό αερισμό, είχαν πολύ-οργανική ανεπάρκεια, λάμβαναν αγγειοδραστικά φάρμακα, είχαν συννοσηρότητα, και υψηλά σκορ κλινικής βαρύτητας (PRISM, PELOD) είχαν αυξημένη ποσοστά θνητότητας. Επίσης, οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού εξόδου και, καθώς υψηλότερη GFR εξόδου. ~~Ένα άλλο σημαντικό εύρημα ήταν τα~~ σκορ κλινικής βαρύτητας PRISM και PELOD, η πολυοργανική ανεπάρκεια και η GFR εξόδου μπορούν να προβλέψουν καλύτερα τη θνητότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς που τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση και νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘΠ.

~~Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι η εντεκαετή επίπτωση της ONB που απαιτεί εξωνεφρική κάθαρση στη ΜΕΘΠ ήταν 2.3%.~~ Η ONB είναι ένα πολύπλοκο και συχνό κοινό κλινικό σύνδρομο που σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα στα παιδιά. Το ποσοστό των ασθενών που απεβίωσαν στην μελέτη μας, μεταξύ εκείνων που τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση ήταν 39.4%. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται, ότι τα παιδιά τα οποία παρουσιάζουν ONB αποτελούν το 19.1%-40.3% των συνολικών εισαγωγών στις ΜΕΘΠ. Περίπου το 25% των βαρέως πασχόντων παιδιών την πρώτη εβδομάδα νοσηλείας στη ΜΕΘΠ θα αναπτύξει ONB, από αυτά τα παιδιά το 10% θα εξελιχθεί σε σοβαρή ΝΑ, ενώ από τα τελευταία παιδιά περίπου το 2-7% θα χρειαστεί νεφρική υποκατάσταση (51). Συνολικά, δηλαδή, η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που θα χρειαστεί μηχανική υποκατάσταση υπολογίζεται περίπου στο 1.5-3% όλων των εισαγωγών σε ΜΕΘΠ. Δεδομένα από αντίστοιχες μελέτες παιδιατρικού πληθυσμού ανά τον κόσμο δείχνουν να συμφωνούν με τα

ευρήματα της παρούσας μελέτης πως η συχνότητα εμφάνισης ONB σε παιδιά με σοβαρή ασθένεια είναι χαμηλή (51) (52). Το ποσοστό θνησιμότητας παιδιών που υποστηρίχτηκαν με εξωνεφρική κάθαρση στη ΜΕΘΠ, στη μελέτη των Miklaszewska, et al. (2019) ήταν 54.5% (53). Ακόμη, στην αναδρομική μελέτη των Aygun et al (2020) το ποσοστό των παιδιών που τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση ήταν 11.2% (54). Τα παιδιά με ONB που χρειάζονται θεραπεία με CRRT έχουν σημαντικά υψηλότερη ~~θνησιμότητα~~ θνητότητα από τα νοσηλεύόμενα παιδιά στη ΜΕΘΠ που δεν αναπτύσσουν σοβαρή ONB που τίθενται σε εξωνεφρική κάθαρση (55).

Κύριες αιτίες εισαγωγής (πρωτοπαθής νόσος) των παιδιών στη ΜΕΘΠ στην παρούσα μελέτη ήταν το σηπτικό shock, το MODS (πλην της σήψης), το αιμολυτικό – ουραιμικό σύνδρομο και τα αυτοάνοσα νοσήματα. Η αιτία εισαγωγής δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των παιδιών που επιβίωσαν και απεβίωσαν. Στην μελέτη των Pedersen et al (2012) κύριες αιτίες διάγνωσης των παιδιών που τέθηκαν υπό εξωνεφρική κάθαρση ήταν η σήψη, το αιμολυτικό – ουραιμικό σύνδρομο και η κακοήθης νόσος (55). Συνήθη αίτια που προκαλούν ONB στα παιδιά είναι η κυκλοφορική ανεπάρκεια (shock), η σήψη, σύνδρομο μετά από ανακοπή, και η πολυοργανική ανεπάρκεια, παράγοντες που επιβεβαιώθηκαν και στη δική μας μελέτη (56). Παράλληλα, η ύπαρξη shock που χαρακτηρίζεται ~~και~~ από ~~τη~~ ~~το~~ ~~ποσοστό~~ χορήγησης αγγειοδραστικών παραγόντων σχετίζεται με ONB (57), όπως και στην παρούσα μελέτη.

Ένας άλλος παράγοντας που έχει βρεθεί να σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση είναι ο παρατεταμένος χρόνος εφαρμογής CRRT στα παιδιά. Πιο συγκεκριμένα, την πρώτη εβδομάδα συνεχόμενης CRRT η επιβίωση μειώνεται στο 65%, ενώ μετά την τέταρτη εβδομάδα συνεχόμενης CRRT η επιβίωση μειώνεται σε κάτω από 35% (57) Στην παρούσα μελέτη οι αιτίες εισαγωγής και η διάρκεια εφαρμογής CRRT δεν έφθασαν σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, ενδεχομένως λόγω του μικρού αριθμού δείγματος.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς που απεβίωσαν σε σχέση με αυτούς που επιβίωσαν διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ως προς την συν-νοσηρότητα, την ύπαρξη πολύ-οργανικής ανεπάρκειας, τη σήψη, τον μηχανικό αερισμό, τη λήψη αγγειοδραστικών φαρμάκων και την καρδιακή ανακοπή. Επίσης, οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν σημαντικά υψηλά σκορ κλινικής βαρύτητας (PRISM, PELOD) σε σχέση με αυτούς που επιβίωσαν. Σε

παρόμοια μελέτη, των Hames et al, οι ασθενείς που απεβίωσαν διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε σχέση με αυτούς που επιβίωσαν ως την ηλικία, το βάρος εισαγωγής στη ΜΕΘΠ και το μηχανικό αερισμό. Ωστόσο, στη μελέτη δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της έκβασης και της βαθμολογίας κλινικής βαρύτητας (PRISM 3) και την υποστήριξη με αγγειοδραστικά φάρμακα. Στην μελέτη των Hames et al, το 30% υποστηρίχτηκαν με ECMO (57). Στη μελέτη των Miklaszewska, et al οι ασθενείς που απεβίωσαν είναι σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια μηχανικού αερισμού (53).

Η ONB σχετίζεται με παρατεταμένο μηχανικό αερισμό, παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘΠ και στο νοσοκομείο, καθώς και αυξημένη θνητότητα. Ιδιαίτερα στην ONB που συνδυάζεται με MODS και σήψη η θνητότητα είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τη μη ύπαρξη τους. Μάλιστα, όσο πιο σοβαρή είναι η βαρύτητα της ONB, τόσο υψηλότερη είναι η θνητότητα και η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘΠ (51). Τα αποτελέσματά μας δεν επιβεβαίωσαν αυτές τις συσχετίσεις λόγω του μικρού αριθμού δείγματος, που δεν έφτασαν σε βαθμό στατιστικής σημαντικότητας.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στους βιοδείκτες και τις κλινικές βαθμολογίες τα σκορ κλινικής βαρύτητας βελτίωσαν σημαντικά την προγνωστική μας ικανότητα, δίνοντας δυνατότητες δράσης για πρόωρη πρόληψη. Σημαντικοί παράγοντες που μπορούσαν να πρόβλεψουν καλύτερα το θάνατο σε παιδιατρικούς ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘΠ, ήταν το PRISM, το PELOD, το arrest και η πολυοργανική ανεπάρκεια (58).

## **12. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η μελέτη μας είχε περιορισμούς. Ο αριθμός του δείγματος ήταν μικρός. Ενδεχομένως ένα μεγαλύτερο δείγμα να αναδείκνυε στατιστικά σημαντικές και ανεξάρτητες συσχετίσεις μεταξύ παραμέτρων, που στην παρούσα μελέτη δεν αποδείχθηκαν. Επιπλέον, υπάρχουν ελλιπή δεδομένα λόγω της αναδρομικής φύσης της μελέτης. Δεν μελετήθηκαν βιοδείκτες, που έχει δείξει η βιβλιογραφία ότι σχετίζονται θετικά με την πρόγνωση και την έκβαση, καθώς επίσης δεν μελετήθηκε και η απεικόνιση. Οι πολλές και διαφορετικές διαγνώσεις και ενδείξεις έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης σε συνδυασμό με το μεγάλο ηλικιακό εύρος δεν επιτρέπει την ευρύτερη εφαρμογή των αποτελεσμάτων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανάγκη εξωνεφρικής υποστήριξης.



### 13. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Η παρούσα μελέτη ~~διεξήχθη~~ συμπεριέλαβε τους ασθενείς που τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση από μία μόνο ΜΕΘΠ της Ελλάδας. Μελλοντικά θα ήταν ενδιαφέρον να συλλεχθούν γι' αυτούς τους ασθενείς και από άλλες ΜΕΘΠ της Ελλάδας. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του δείγματος και κατ' επέκταση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων. ~~Παράλληλα, Επιπλέον θα ήταν ενδιαφέρον είναι αναγκαίο σε μελλοντικές μελέτες~~ να μελετηθούν και οι βιοδείκτες, που έχει δείξει η βιβλιογραφία ότι σχετίζονται θετικά με την πρόγνωση και την έκβαση και οι οποίοι δεν μελετήθηκαν στην παρούσα μελέτη. ~~Ωστόσο, Φάνηκε από τη συγκεκριμένη μελέτη ότι~~ για τη διεξαγωγή ~~έτοιμων~~ αναδρομικών ~~πολυκεντρικών~~ μελετών είναι ~~απαραίτητη~~ πολύτιμη η ύπαρξη ηλεκτρονικού φακέλου για την πληρέστερη καταγραφή των δεδομένων. ~~Η ανάδειξη και κατανόηση των παραγόντων κινδύνου θνητότητας μεταξύ των παιδιών που τίθενται σε εξωνεφρική κάθαρση είναι ιδιαίτερα σημαντική για το σωστό σχεδιασμό της παρεχόμενης ιατρονοσηλευτικής φροντίδας.~~

## 14. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά λοιπόν, στη παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι ~~το ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ το ποσοστό των των ασθενών οι ασθενείζόν~~ που τέθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση στη ΜΕΘ Παιδών ήταν ~~χαμηλό, η θνητότητα όμως αυτών των παιδιατρικών ασθενών ήταν υψηλή~~ 43%. ~~Επίσης, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν~~ Η σήψη, ~~υποστηρίχθηκαν με υποστήριξη με~~ μηχανικό αερισμό, ~~είχαν η~~ πολύ-οργανική ανεπάρκεια, ~~λάμβαναν η χορήγηση~~ αγγειοδραστικών ~~φάρμάκων~~, ~~είχαν η~~ συννοσηρότητα, και ~~τα~~ υψηλά σκορ κλινικής βαρύτητας (~~PRISM, PELOD~~) ~~είχαν σχετίστηκαν με~~ αυξημένα ποσοστά θνητότητας. ~~Παράλληλα, Οι~~ ασθενείς που επιβίωσαν είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού ~~εξόδου, και καθώς χαμηλότερη GFR εξόδου-εξόδου. Τέλος, βρέθηκε ότι Προγνωστικοί παράγοντες που μπορούσαν καλύτερα να προβλέψουν τον θάνατο της έκβασης των παιδιατρικών ασθενών που τίθενται σε εξωνεφρική κάθαρση στη ΜΕΘ Παιδών αποτελούν ήταν τα σκορ κλινικής βαρύτητας PRISM και PELOD, η πολυοργανική ανεπάρκεια και η GFR εξόδου. Η ανάδειξη και κατανόηση των παραγόντων κινδύνου θνητότητας μεταξύ των παιδιών που τίθενται σε εξωνεφρική κάθαρση είναι ιδιαίτερα σημαντική για το σωστό σχεδιασμό της παρεχόμενης ιατρονοσηλευτικής φροντίδας.~~

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Karpathiou K, Panagidis D, Kadda O, Dokoutsidou H, Routsis C, Nanas S. Acute kidney injury. the need for renal replacement therapy and complications during the application. *Health & Research Journal*. 2017;3(1):4–25.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):756–66.
3. Μπαλτόπουλος Ι. Γ. Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική. 2012. (15).
4. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013 May;61(5):649–72.
5. Archives of Hellenic Medicine [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: <http://www.mednet.gr/archives/2012-5/550abs.html>
6. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *JASN*. 2015 Sep 1;26(9):2231–8.
7. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, et al. AKI in Hospitalized Children: Epidemiology and Clinical Associations in a National Cohort. *CJASN*. 2013 Oct 7;8(10):1661–9.
8. International Society of Nephrology’s Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology - The Lancet [Internet]. [cited 2020 Jun 5]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60126-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60126-X/fulltext)
9. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *CJASN*. 2013 Sep 6;8(9):1482–93.
10. Lewington AJ, Cerdá J, Mehta RL. Ευαισθητοποίηση για οξεία νεφρική βλάβη: μια παγκόσμια προοπτική ενός σιωπηλού δολοφόνου *Kidney Int* 2013; 84: 457-67.

11. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, et al. AKI σε νοσοκομειακά παιδιά: επιδημιολογία και κλινικές ενώσεις σε μια εθνική ομάδα. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1661-9.
12. Childhood Acute Renal Failure: 22-year Experience in a University Hospital in Southern Thailand - PubMed [Internet]. [cited 2020 May 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894011/>
13. Acute kidney injury in children in Nigeria. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cited 2020 May 27]. Available from: <http://europepmc.org/article/med/25725246>
14. RIFLE criteria [Internet]. Calculate by QxMD. [cited 2019 Nov 23]. Available from: <https://qxmd.com/calculate>
15. 550.pdf [Internet]. [cited 2020 Jan 1]. Available from: <https://www.mednet.gr/archives/2012-5/pdf/550.pdf>
16. Ishizaki Y, Isozaki-Fukuda Y, Kojima T, Sasai M, Matsuzaki S, Kobayashi Y. Evaluation of diagnostic criteria of acute renal failure in premature infants. *Pediatrics International*. 1993;35(4):311-5.
17. Acute kidney injury in the infant/child; Pediatric acute renal failure, pediatric acute kidney failure [Internet]. Cancer Therapy Advisor. 2019 [cited 2019 Dec 28]. Available from: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/critical-care-medicine/acute-kidney-injury-in-the-infant-child-pediatric-acute-renal-failure-pediatric-acute-kidney-failure/>
18. Tain Y-L, Hsu C-N. Developmental Origins of Chronic Kidney Disease: Should We Focus on Early Life? *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 11;18(2).
19. Chronic Kidney Disease: Diagnosis and Treatment - Βιβλία Google [Internet]. [cited 2020 Jun 7]. Available from: <https://books.google.gr/books?id=Fke9DwAAQBAJ&pg=PA73&lpg=PA73&dq=Dousdampanis+et+al.,+2012&source=bl&ots=ioQQPxxUwQ&sig=ACfU3U2KGb3ZpYFGmALcl8w8zMKKrts36A&hl=el&sa=X&ved=2ahUKEwj7udjilu7pAhXMUJoKHcWXC24Q6AEwAHoECAoQAQ#v=onepage&q=Dousdampanis%20et%20al.%2C%202012&f=false>

20. default - Stanford Children's Health [Internet]. [cited 2019 Dec 28]. Available from: <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=kidney-disease-in-children-90-P03111>
21. 03\_Kossyva.pdf [Internet]. [cited 2019 Dec 28]. Available from: [https://www.iatrikionline.gr/Deltio\\_53b/03\\_Kossyva.pdf](https://www.iatrikionline.gr/Deltio_53b/03_Kossyva.pdf)
22. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults | NEJM [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611391>
23. Kwiatkowski DM, Sutherland SM. Acute kidney injury in pediatric patients. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2017 Sep 1;31(3):427–39.
24. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup | *Nature Reviews Nephrology* [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2017.2>
25. Goldstein SL, Mottes T, Simpson K, Barclay C, Muething S, Haslam DB, et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. *Kidney International*. 2016 Jul 1;90(1):212–21.
26. Waikar SS, Bonventre JV. Can We Rely on Blood Urea Nitrogen as a Biomarker to Determine When to Initiate Dialysis? *CJASN*. 2006 Sep 1;1(5):903–4.
27. Creatinine - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2020 Jun 9]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/creatinine>
28. Dewitte A, Biais M, Petit L, Cochard J-F, Hilbert G, Combe C, et al. Fractional excretion of urea as a diagnostic index in acute kidney injury in intensive care patients. *J Crit Care*. 2012 Oct;27(5):505–10.
29. Lipocalins as Biochemical Markers of Disease - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jun 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11058770/>
30. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005 Apr 2;365(9466):1231–8.

31. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002 Jul;62(1):237–44.
32. LIANGOS O. Urinary kidney injury molecule-1 level is an early and sensitive marker of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:403A.
33. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006 Jul;6(7):1639–45.
34. Raina R, Sethi SK, Wadhvani N, Vemuganti M, Krishnappa V, Bansal SB. Fluid Overload in Critically Ill Children. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 5];6. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00306/full>
35. Sethi SK, Maxvold N, Bunchman T, Jha P, Kher V, Raina R. Nutritional management in the critically ill child with acute kidney injury: a review. *Pediatr Nephrol.* 2017 Apr 1;32(4):589–601.
36. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Feb 27 [cited 2020 Mar 5]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1711584>
37. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury - Abstract - *Nephron Clinical Practice* 2012, Vol. 120, No. 4 - Karger Publishers [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/339789>
38. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements.* 2012 Mar;2(1):1–138.
39. Sutherland SM, Alexander SR. Continuous renal replacement therapy in children. *Pediatr Nephrol.* 2012 Nov;27(11):2007–16.

40. Bridges BC, Askenazi DJ, Smith J, Goldstein SL. Pediatric Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *Blood Purif.* 2012;34(2):138–48.
41. Maxvold NJ, Smoyer WE, Custer JR, Bunchman TE. Amino acid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure: a prospective comparison between classic hemofiltration and hemofiltration with dialysis. *Crit Care Med.* 2000 Apr;28(4):1161–5.
42. Brophy PD, Somers MJG, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jul;20(7):1416–21.
43. Ricci Z, Goldstein SL. Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy. *Contrib Nephrol.* 2016;187:121–30.
44. Αυγεροπούλου Σ. Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. In 2015 [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://repository.kallipos.gr/handle/11419/5923>
45. 3o\_PERITONAIKHS\_TOMOS\_PRAKTIKWN.pdf [Internet]. [cited 2019 Nov 23]. Available from: [https://www.ene.gr/Seminars\\_Meetings/Sinexizomeni\\_Ekpaidefsi/3o\\_Seminario\\_Peritonaikis\\_Katharsis/3o\\_PERITONAIKHS\\_TOMOS\\_PRAKTIKWN.pdf](https://www.ene.gr/Seminars_Meetings/Sinexizomeni_Ekpaidefsi/3o_Seminario_Peritonaikis_Katharsis/3o_PERITONAIKHS_TOMOS_PRAKTIKWN.pdf)
46. Continuous flow peritoneal dialysis in a paediatric intensive care unit | *Anales de Pediatría (English Edition)* [Internet]. [cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/en-continuous-flow-peritoneal-dialysis-in-articulo-S2341287916300692>
47. Bojan M, Gioanni S, Vouhé PR, Journois D, Pouard P. Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):474–81.
48. Woźniak K, Urbanowska E, Snarski E. [Plasmapheresis in haematology]. *Wiad Lek.* 2015;68(2):173–8.

49. Misanovic V, Pokrajac D, Zubcevic S, Hadzimuratovic A, Rahmanovic S, Dizdar S, et al. Plasmapheresis in Pediatric Intensive Care Unit. *Med Arch*. 2016 Oct;70(5):332–5.
50. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM, PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA*. 2002 Nov 27;288(20):2547–53.
51. Sutherland SM, Kwiatkowski DM. Acute Kidney Injury in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Nov;24(6):380–7.
52. Riyuzo MC, Silveira LV de A, Macedo CS, Fioretto JR, Riyuzo MC, Silveira LV de A, et al. Predictive factors of mortality in pediatric patients with acute renal injury associated with sepsis. *Jornal de Pediatria*. 2017 Feb;93(1):28–34.
53. Miklaszewska M, Korohoda P, Zachwieja K, Sobczak A, Kobylarz K, Stefanidis CJ, et al. Factors affecting mortality in children requiring continuous renal replacement therapy in pediatric intensive care unit. *Adv Clin Exp Med*. 2019 May;28(5):615–23.
54. Aygun F. Evaluation of continuous renal replacement therapy and risk factors in the pediatric intensive care unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020 Feb;31(1):53–61.
55. Pedersen O, Bruun Jepsen S, Toft P. Continuous renal replacement therapy for critically ill infants and children. *Dan Med J*. 2012;59(2):1–4.
56. Hames DL, Ferguson MA, Salvin JW. Risk Factors for Mortality in Critically Ill Children Requiring Renal Replacement Therapy. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(11):1069–77.
57. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care*. 2011 Jun 10;15(3):R146.
58. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Mérouani A, Lacroix J, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007 Jan;8(1):29–35.



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

### ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1) **ΟΝΟΜΑ:**

\_\_\_\_\_

2) **ΗΜ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:**

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_      \_\_\_\_\_ ΈΤΗ

3) **ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ:**

- ΜΕΘ ΠΑΙΔΩΝ
- ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ-ΜΠΚ

4) **ΦΥΛΟ:**

- ΘΗΛΥ
- ΑΡΡΕΝ

5) **ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:**

- ΕΛΛΑΔΑ
- ΤΟΥΡΙΣΤΑΣ
- ΜΕΤΑΝΑΣΤΗΣ

6) **ΦΥΛΗ**

- ΜΑΥΡΗ
- ΑΛΛΟ

### ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

7) **ΒΑΡΟΣ :** \_\_\_\_\_ ΚΙΛΑ

8) **ΗΜ/ΝΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ**

(ΜΕΘ/κλινική):

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

9) **ΗΜ/ΝΙΑ ΕΞΟΔΟΥ**

(ΜΕΘ/κλινική):

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

10) **ΗΜ/ΝΙΑ ΕΞΟΔΟΥ ΠΑΓΝΗ:**

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

11) **ΑΙΤΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΜΕΘ**

(Η ΚΛΙΝΙΚΗ):

\_\_\_\_\_

—

12) **ΣΥΝ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ**

(ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ)

- Αναπνευστικού
- Καρδιολογικά
- Νευρολογικά
- Γαστρεντερολογικά
- Μεταβολικά (ΣΔ)
- Αυτοάνοσα
- Κακοήθη-Αιματολογικά
- Γενετικά (σύνδρομο)
- Καμία

13) **ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ**

**ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ:**      PELOD:  
PRISM:

14) **ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΑ (με τη**

**νεφρική) ΟΡΓΑΝΙΚΗ**

**ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:**

- ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ
- ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ
- ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ/ΚΝΣ
- ΗΠΑΤΙΚΗ
- ΠΟΛΥΟΡΓΑΝΙΚΗ
- ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ

15) **ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ:**

ΝΑΙ    ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΕ  
         ΗΜΕΡΕΣ:

ΟΧΙ

16) **ΑΝΤΙΒΙΩΣΗ (στην παρούσα**

**νοσηλεία)**

ΝΑΙ

ΟΧΙ

17) **ΙΝΟΤΡΟΠΑ**

ΝΑΙ

ΟΧΙ

18) **ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ/ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ**

ΝΑΙ

ΟΧΙ

19) **ΒΙΟΨΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ**

ΝΑΙ

ΟΧΙ

20) **ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ**

ΝΑΙ :

1. α/α:

2. US:

3. CT:

4. MRI:

5. SCANNING:

ΟΧΙ

21) **ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Σήψη -Χειρουργείο-Έγκαυμα Δυσλειτουργία αναπνευστικού-Δηλητηρίαση -  
Νεφροτοξικά- Αφυδάτωση - Αιμορραγία -Πολλαπλές μεταγγίσεις -Ανακοπή –  
Μεταμόσχευση

22) **ΤΙΜΕΣ Cr ΟΥΡΩΝ (mg/dl)**

Εισαγωγής= Χειρότερης Ημέρας= Εξόδου από ΜΕΘΠ=

23) **GFR**

Εισαγωγής= Χειρότερης Ημέρας=

Εξόδου από ΜΕΘΠ=

24) **RFI (Χειρότερης Ημέρας)**

Na ούρων = Cr ούρων = Cr ορού =

25) **ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

(με βάση τη χειρότερη τιμή GFR κατά τη νοσηλεία)

- ΗΠΠΑ
- ΜΕΤΡΙΑ
- ΣΟΒΑΡΗ

26) **R I F L E**

27) **P R I F L E**

28) **Εκδήλωση ΝΑ Ημέρα νοσηλείας: \_\_\_\_\_**

29) **Θεραπεία ΝΑ (συντηρητική):**

- Διαχείριση Υγρών
- Διουρητικά συστηματική χορήγηση
- Διουρητικά στάγδην χορήγηση
- Τροποποίηση δοσολογίας χορηγούμενων φαρμάκων
- Θεραπεία υπερκαλιαιμίας
- Επιτυχής Συντηρητική Αντιμετώπιση ΝΑ (εάν όχι προχωρείς στη συμπλήρωση του επόμενου πίνακα)

30) **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ**

- ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΥΓΡΩΝ >15%
- ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ
- ΟΥΡΑΙΜΙΑ / ΑΥΞΗΣΗ Cr
- ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ
- ΟΛΙΓΟΥΡΙΑ
- ΛΟΙΠΕΣ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
- ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ
- ΑΝΑΓΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΜΕΓΑΛΩΝ ΟΓΚΩΝ ΥΓΡΩΝ/ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
(μεταγγίσεις/ σκιαγραφικό)

## **ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ**

31) **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

32) **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

33) **ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΡΕΣ):**

34) **ΕΙΔΟΣ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ:**

- PRISMA
- ΠΕΡΙΤΟΝΑΤΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

35) **ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΚΑΘΕΤΗΡΑ:**

- ΜΗΡΙΑΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΒΑΣΗ

## **ΕΠΠΛΟΚΕΣ**

- ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
- ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ
- ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ
  - ΥΠΟΤΑΣΗ
  - ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ
  - ΑΙΜΟΡΑΓΙΑ
  - ΑΙΜΑΤΩΜΑ
- ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ
- ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ
- ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ
- ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ