

01-2017/v.1.

Uloga laboratorijske dijagnostike u otkrivanju i klasifikaciji kronične bubrežne bolesti: nacionalne preporuke

**Vanja Radišić Biljak, Lorena Honović,
Jasminka Matica, Branka Krešić, Sanela Šimić Vojak**

Zagreb, siječanj 2017.

Naslov:

Uloga laboratorijske dijagnostike u otkrivanju i klasifikaciji kronične bubrežne bolesti: nacionalne preporuke

Autori:

Vanja Radišić Biljak, Lorena Honović, Jasminka Matica, Branka Krešić, Sanela Šimić Vojak

Izdavač:

Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM)

Prijevod: Lorena Honović

Ovaj dokument je prijevod članka objavljenog u časopisu Biochemia Medica: Radišić Biljak V, Honović L, Matica J, Krešić B, Šimić Vojak S. The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations Biochem Med 2017;1:153-76. <https://doi.org/10.11613/BM.2017.019>.

Korektura:

Lorena Honović, Jasminka Matica, Branka Krešić, Sanela Šimić Vojak, Nora Nikolac, Lara Milevoj Kopčinović

Grafičko oblikovanje:

Maja Mravec, Braće Radića 107, Mraclin

Tisak:

Mediaprint Tiskara Hrastić d.o.o., Murati 16, 10000 Zagreb

Naklada:

700 primjeraka

ISBN:

978-953-57778-4-7

Uloga laboratorijske dijagnostike u otkrivanju i klasifikaciji kronične bubrežne bolesti: nacionalne preporuke

Zajednička radna grupa Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu i Hrvatske komore medicinskih biokemičara za laboratorijsku dijagnostiku kronične bubrežne bolesti

Vanja Radišić Biljak

Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

Lorena Honović

Odjel za laboratorijsku dijagnostiku, Opća bolnica Pula, Pula

Jasminka Matica

Medicinsko-biokemijski laboratorij
Dom zdravlja PGŽ, Rijeka

Branka Krešić

Zavod za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Split, Split

Sanela Šimić Vojak

Odjel za hematološko-biokemijsku dijagnostiku, Opća županijska bolnica Požega, Požega

Zagreb, siječanj 2017.

SADRŽAJ

UVOD	5
POZADINA	7
PREPORUKE	8
1. Kreatinin	8
1.1. Prijenalitička faza	8
1.2. Analitička faza	10
1.3. Poslijeanalitička faza	11
1.4. Pedijatrijski zahtjevi	11
2. eGFR	13
2.1. Jednadžbe	13
2.2. Prijeanalitička faza	13
2.3. Poslijeanalitička faza	13
2.4. Pedijatrijski zahtjevi	14
3. Omjer albumina i kreatinina	15
3.1. Prijeanalitička faza	15
3.2. Analitička faza	15
3.3. Poslijeanalitička faza	17
3.4. Pedijatrijski zahtjevi	17
4. Omjer proteina i kreatinina	18
4.1. Prijeanalitička faza	18
4.2. Analitička faza	18
4.3. Poslijeanalitička faza	18
4.4. Pedijatrijski zahtjevi	18
ZAKLJUČAK	19
ZAHVALE	20
LITERATURA	21
DODATCI	24



It is all about simplicity!

Power Link

Link together immunochemistry, clinical chemistry and laboratory safety to form an unique automated workcell



AU 680

Power Link

UniCel DxL 600 or 800

SAŽETAK

Kronična bubrežna bolest (KBB) je često kliničko stanje sa značajnim neželjenim posljedicama po pacijenta te je prepoznata kao značajan javnozdravstveni problem. Uloga laboratorijske medicine u dijagnostici i praćenju KBB je od velike važnosti: dijagnostika i stupnjevanje bolesti temelje se na procjeni glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i procjeni albuminurije (ili proteinurije). Stoga je zajednička radna skupina Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu i Hrvatske komore medicinskih biokemičara priredila ove preporuke za laboratorijsku dijagnostiku kronične bubrežne bolesti.

Ključni ciljevi implementacije nacionalnih preporuka za dijagnostiku i liječenje KBB-a su:

1. Osigurati dobru komunikaciju između laboratorijskih stručnjaka i relevantnih kliničara, kao što su nefrolozi ili specijalisti opće/obiteljske medicine.
2. Osigurati svim pacijentima istu dostupnost laboratorijske dijagnostike.
3. Koncentraciju kreatinina mjeriti metodama sljedivim do metode izotopne dilucijske masene spektrometrije (engl. *isotope dilution mass spectrometry*, IDMS) uz minimalno odstupanje (engl. *bias*) i dozvoljenu nepreciznost.
4. Odabrati odgovarajuću prediktivnu jednadžbu za eGFR. Preporučena je CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) jednadžba iz 2009. godine.
5. Prilikom izvještavanja ključnih laboratorijskih pretraga (kreatinin, eGFR, omjer albumina i kreatinina, omjer proteina i kreatinina) koristiti odgovarajuće mjerne jedinice.
6. Pružiti odgovarajuću informaciju o ograničenjima mjerenja koncentracije kreatinina.

Preporuke su sastavljene kako bi razjasnile kritične točke kod četiri osnovna laboratorijska testa koja se koriste u laboratorijskoj dijagnostici KBB-a. Temelje se na međunarodnim smjernicama za procjenu i praćenje KBB-a „*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*“.

Ključne riječi: kronična bubrežna bolest (KBB); preporuke, procjena glomerularne filtracije (eGFR); albuminurija; proteinurija

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) je često kliničko stanje sa značajnim neželjenim posljedicama za pacijenta. Prepoznata je kao značajan javnozdravstveni problem u svijetu (1). Mnogi radovi prikazuju učestalost KBB-a u općoj populaciji, međutim, među njima postoje značajne razlike u metodama koje su se koristile za probir opće populacije i procjenu funkcije bubrega (2). Takva raznolikost otežava usporedbu radova, no procjenjuje se da je u svijetu učestalost KBB-a u odraslih od 10%, do čak 50% u populaciji visokog rizika (3). Kasno prepoznavanje i dijagnosticiranje bolesti neminovno dovodi do zatajenja bubrega (1). U tom slučaju jedina moguća terapijska mjera je dijaliza ili transplantacija bubrega u zdravstvenim sustavima u kojima je takav način liječenja dostupan. U onim zemljama u kojima su dijaliza i transplantacija ograničene ili nedostupne, neizbježna posljedica progresivne KBB je smrt. Bolest je u ranijim fazama asimptomatska i reverzibilna, a obično se otkriva kroz razne druge komorbiditete. Stoga je zbog pravovremenog liječenja i poboljšanja kvalitete života bolesnika s KBB-om, ali i zbog značajnih financijskih ušteda, od iznimne važnosti bolest prepoznati u ranom stadiju kad je još uvijek moguće zaustaviti ili usporiti njezino napredovanje (1).

Iako je u Hrvatskoj dostupno liječenje i dijalizom i transplantacijom, ne postoje podatci službene, u potpunosti završene epidemiološke studije KBB-a (osobna komunikacija s prof. dr. sc. Mirjanom Sabljar-Matovinović) (4).

KDOQI (engl. *US Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) je 2002. godine objavila Kliničke smjernice za kroničnu bubrežnu bolest: Evaluacija, klasifikacija i praćenje. Nadopuna ovih smjernica i preporuka jesu nove smjernice i preporuke iz 2012. godine (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*).

Naše nacionalne preporuke za laboratorijsku dijagnostiku KBB-a uglavnom se temelje na KDIGO smjernicama iz 2012. koje se uz pisanu suglasnost autora, djelomično mogu reproducirati. KDIGO smjernice su rezultat suradnje velikog broja međunarodnih stručnjaka koji su izradili smjernice, između ostalog i za primjenu dobre laboratorijske prakse u dijagnostici i praćenju KBB-a.

KBB se definira kao poremećaj u strukturi ili funkciji bubrega koji je prisutan dulje od tri mjeseca i ima značajne posljedice na zdravlje pojedinca. KBB predstavlja općeniti naziv za heterogenu skupinu bolesti koje utječu na strukturu i funkciju bubrega s varijabilnom kliničkom prezentacijom (1). Racionalni pristup KBB-u uključuje istovremenu procjenu i praćenje bubrežne funkcije temeljem procjene glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i kreatinina u serumu, te bubrežnog oštećenja (procjenom albuminurije i/ili proteinurije) (Tablica 1).

TABLICA 1. Kriteriji za dijagnozu KBB-a*

Biljezi bubrežnog oštećenja (jedan ili više)	<ul style="list-style-type: none"> - albuminurija (dnevno izlučivanje albumina u mokraći ≥ 30 mg/24 h, albumin/kreatinin u uzorku jednokratne mokraće ≥ 3 mg/mmol) - poremećaj koncentracije elektrolita uslijed oštećenja tubula - poremećaji otkriveni histološkim pregledom - strukturni poremećaji otkriveni slikovnim tehnikama - transplantirani bubreg
Smanjena glomerularna filtracija (GFR)	<ul style="list-style-type: none"> - GFR < 60 mL/min/1,73 m² (GFR kategorije G3a – G5)

*Barem jedan od navedenih kriterija mora biti prisutan > 3 mjeseca. (Prikazano uz dozvolu KDIGO 2012 kliničkih smjernica za procjenu i praćenje kronične bubrežne bolesti, *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.)

Jedan od istaknutih kriterija za postavljanje dijagnoze KBB-a je smanjena vrijednost glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*, GFR) ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). GFR je široko prihvaćena kao najbolji pokazatelj bubrežne funkcije. Normalna vrijednost u mladih odraslih muškaraca i žena je oko $125 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Vrijednosti manje od $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ukazuju na zatajenje bubrega te se osoba može identificirati kao kandidat za dijalizu ili transplantaciju bubrega (1). Uloga laboratorijske medicine u dijagnostici i praćenju KBB-a je od velike važnosti jer se jednostavnim testom mogu otkriti osobe koje imaju rizik od razvoja KBB-a. Sve što je potrebno je mjerenje koncentracije kreatinina u serumu i izračun eGFR, koristeći prediktivne jednadžbe.

Za početnu procjenu proteinurije preporučuju se sljedeća mjerenja u prvom jutarnjem uzorku mokraće (prema padajućem redoslijedu važnosti):

1. omjer koncentracije albumina i kreatinina u uzorku mokraće (albumin/kreatinin) ili
2. omjer koncentracije proteina i kreatinina u uzorku mokraće (proteini/kreatinin).

U svim slučajevima preporučuje se prva jutarnja mokraća, no može se koristiti i slučajni uzorak. Mjerenje koncentracije albumina u mokraći ima prednost u odnosu na mjerenje koncentracije ukupnih proteina. Mjerenjem koncentracije albumina u mokraći osigurava se veća osjetljivost u detekciji blage proteinurije i poboljšava kvaliteta praćenja KBB-a. Koncentraciju albumina (ili ukupnih proteina) u uzorku mokraće potrebno je izvještavati prema koncentraciji kreatinina u istom uzorku, kako bi se smanjio utjecaj hidracije pacijenta i koncentriranosti samog uzorka mokraće. Izražavanje rezultata je isto za prvi jutarnji, kao i za slučajni uzorak mokraće. Pozitivan nalaz albuminurije u slučajnom uzorku mokraće potrebno je potvrditi u sljedećem prvom jutarnjem uzorku mokraće. Ako je potrebna preciznija procjena albuminurije (ili ukupne proteinurije), preporuča se mjerenje koncentracije albumina (ili uku-

pnih proteina) u 24 satnom uzorku mokraće (1,5,6). Odgovarajuću vrstu uzorka i vrijeme skupljanja treba navesti u uputama za pacijente koje osigurava laboratorij.

Ostali laboratorijskih kriteriji za dijagnosticiranje KBB-a uključuju abnormalnosti sedimenta mokraće i biljege oštećenja bubrega (Tablica 1). To uključuje elemente poput stanica bubrežnih tubula, eritrocitnih, leukocitnih, grubo granuliranih i drugih vrsta cilindara, te velik broj dismorfičnih eritrocita. Patološke promjene koncentracije elektrolita (Tablica 1) mogu biti posljedica poremećaja bubrežne tubularne reapsorpcije i sekrecije. Ovi sindromi su rijetki, ali su karakteristični za bolest bubrega (1). Stupnjevanje KBB-a temelji se gotovo isključivo na dva laboratorijska pokazatelja: eGFR (kategorije 1 do 5 (G1 - G5)) i albuminuriji (kategorije 1 do 3 (A1 - A3)) (Tablica 2) koji se koriste za prognozu progresije bolesti (1).

Ovisno o kategoriji, pacijenti su klasificirani kao pacijenti niskog rizika (označeno zelenom bojom), umjerenog rizika (označeno žutom bojom), visokog rizika (označeno narančastom bojom) i pacijenti vrlo visokog rizika (označeno crvenom bojom), za daljnju progresiju osnovne bolesti.

Određivanje eGFR i omjera albumin/kreatinin u svrhu otkrivanja KBB-a treba ponuditi svim osobama s nekim od sljedećih čimbenika rizika:

- šećerna bolest
- hipertenzija
- akutno zatajenje bubrega
- kardiovaskularna bolest (ishemična bolest srca, kronično zatajenje srca, periferna ili cerebralna vaskularna bolest)
- strukturna bolest bubrega, ponavljajući bubrežni kamenci ili hipertrofija prostate
- multisistemske bolesti koje mogu zahvatiti bubreg, npr. sistemski eritemski lupus
- zatajenje bubrega u obiteljskoj anamnezi (G5 faza eGFR) ili nasljedna bolest bubrega
- hematurija (7).

TABLICA 2. Prognoza daljnje progresije KBB-a temeljem kategorija eGFR i albuminurije: KDIGO 2012

				Kategorije albuminurije (mg/mmol)		
				A1 normalna do blaga < 3	A2 umjerena 3–30	A3 izrazita > 30
Kategorije eGFR (mL/min/1,73 m ²)	G1	normalna ili visoka	≥ 90			
	G2	blago snižena	60–89			
	G3a	blago do umjereno snižena	45–59			
	G3b	umjereno do izrazito snižena	30–44			
	G4	izrazito snižena	15–29			
	G5	zatajenje bubrega	< 15			

Zelena polja predstavljaju niski rizik (ako nema drugih biljega bolesti bubrega, bez KBB-a). Žuta polja predstavljaju umjereno povećani rizik. Narančasta polja predstavljaju visoki rizik. Crvena polja predstavljaju vrlo visoki rizik. (Prikazano uz dozvolu KDIGO 2012 kliničkih smjernica za procjenu i praćenje kronične bubrežne bolesti, *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.)

POZADINA

Nedavno je pokazano da laboratorijska dijagnostika KBB-a u Hrvatskoj nije standardizirana (8). Postoji velika raznolikost među hrvatskim medicinsko-biokemijskim laboratorijima (MBL) u metodama za određivanje kreatinina, korištenim referentnim intervalima te vrstama uzoraka za određivanje albumina (ili proteina) u mokraći. Najvažniji problem predstavlja činjenica da laboratoriji još uvijek koriste metode za određivanje kreatinina koje nisu standardizirane i ne iskazuju eGFR vrijednosti. Također, većina laboratorija ne određuje koncentraciju albumina u mokraći, osobito u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u kojoj zakonska regulativa ne predviđa mogućnost određivanja navedenog (8). Ove činjenice predstavljaju temelj postupka standardizacije i harmonizacije u ovom području laboratorijske medicine, pri čemu prvi korak u ostvarenju tog cilja predstavljaju upravo ove nacionalne preporuke priređene temeljem važećih KDIGO preporuka iz 2012. (1).

Ključni ciljevi implementacije nacionalnih preporuka za dijagnostiku i liječenje KBB-a su:

1. Osigurati dobru komunikaciju između laboratorijskih stručnjaka i relevantnih kliničara, kao što su nefrolozi ili specijalisti opće/obiteljske medicine.
2. Osigurati svim pacijentima istu dostupnost laboratorijske dijagnostike.
3. Koncentraciju kreatinina mjeriti metodama sljedivim do metode izotopne dilucijske masene spektrometrije (engl. *isotope dilution mass spectrometry*, IDMS) uz minimalno odstupanje (engl. *bias*) i dozvoljenu nepreciznost.
4. Odabrati odgovarajuću prediktivnu jednadžbu za eGFR. Preporučena je CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) jednadžba iz 2009. godine.
5. Prilikom izvještavanja ključnih laboratorijskih pretraga (kreatinin, eGFR, omjer albumina i kreatinina, omjer proteina i kreatinina) koristiti odgovarajuće mjerne jedinice.
6. Pružiti odgovarajuću informaciju o ograničenjima mjerenja koncentracije kreatinina (9).

PREPORUKE

Iako se nacionalne preporuke uglavnom temelje na smjernicama KDIGO iz 2012. godine, one sadrže i novije literaturne podatke. Naš glavni cilj je bio donijeti preporuke koje se mogu lako primijeniti u svakom MBL-u u Hrvatskoj. Nacrt preporuka poslan je na mišljenje brojnim domaćim i međunarodnim stručnjacima, a sam je tekst također bio dostupan za javnu raspravu svim članovima Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDM-BLM). Svi komentari su pažljivo razmotreni i ugrađeni u konačnu verziju preporuka.

Dokument se sastoji od pet glavnih dijelova s odgovarajućim podnaslovima:

1. Kreatinin:

- 1.1. Prijeanalitička faza
- 1.2. Analitička faza
- 1.3. Poslijeanalitička faza
- 1.4. Pedijatrijski zahtjevi

2. eGFR

- 2.1. Jednadžbe
- 2.2. Prijeanalitička faza
- 2.3. Poslijeanalitička faza
- 2.4. Pedijatrijski zahtjevi

3. Omjer albumina i kreatinina

- 3.1. Prijeanalitička faza
- 3.2. Analitička faza
- 3.3. Poslijeanalitička faza
- 3.4. Pedijatrijski zahtjevi

4. Omjer proteina i kreatinina

- 4.1. Prijeanalitička faza
- 4.2. Analitička faza
- 4.3. Poslijeanalitička faza
- 4.4. Pedijatrijski zahtjevi

Tekst preporuka je organiziran tako da identificira kritične točke četiri laboratorijska testa koja se koriste u osnovnoj laboratorijskoj dijagnostici KBB-a. Prilično je teško dati jedinstvene i usklađene preporuke s obzirom na veliku raznolikost među metodama i populacijama. Namjera nam je bila ukazati na neke slabe točke u prijeanalitičkoj i analitičkoj fazi, međutim svaki bi laboratorij, ovisno o svojim uvjetima i mogućnostima, trebao izraditi vlastite propise s obzirom na metode i rukovanje uzorcima.

Jednostavna provedba preporuka prikazana je po koracima u Dodatku 1.

Kako bi osigurali bolji protok informacija u provedbi nacionalnih preporuka, laboratorijima se predlaže ponudeni predložak (Dodatak 2) (10).

1. Kreatinin

Važan ograničavajući čimbenik korištenja prediktivnih jednadžbi za procjenu glomerularne filtracije je točnost metode za određivanje koncentracije serumskog kreatinina.

1.1. Prijenalitička faza

Postoje brojni poznati prijeanalitički čimbenici koji utječu na koncentraciju kreatinina u serumu, a navedeni su u Tablici 3.

Na većinu navedenih čimbenika se ne može utjecati, međutim laboratorijski stručnjaci i liječnici trebaju biti svjesni postojećih ograničenja. Laboratorijski stručnjaci se upućuju na prethodno opisan Dodatak 2 koji će biti od pomoći kako u komunikaciji s pacijentom, tako i u komunikaciji s nadležnim liječnikom. Prijeanalitički čimbenici koji se djelomično mogu kontrolirati uglavnom su vezani uz kvalitetu uzorka. Laboratorijski stručnjaci bi u tu svrhu trebali potpuno implementirati postojeće nacionalne preporuke za vensko i kapilarno uzorkovanje krvi (11,12).

TABLICA 3. Izvori pogrešaka u procjeni GFR koristeći koncentraciju kreatinina

Izvor pogreške	Primjer	Moguće rješenje
Čimbenici koje je nemoguće kontrolirati		
Nestabilno stanje pacijenta	Akutno bubrežno zatajenje	Laboratorijski stručnjaci i liječnici trebaju biti svjesni postojećih ograničenja. Laboratorijski stručnjaci se upućuju na prethodno opisan Dodatak 2 koji će biti od pomoći kako u komunikaciji s pacijentom, tako i u komunikaciji s nadležnim liječnikom.
Čimbenici koji utječu na stvaranje kreatinina	Rasa Ekstremi u mišićnoj masi (<i>body building</i> , anoreksija) Dijeta/prehrana (visoko proteinska dijeta, suplementi kreatina, vegetarijanci) Bolesti koje uzrokuju smanjenje mišićne mase (mišićna distrofija, rabdomioliza) Konzumacija mesnih obroka	
Čimbenici koji utječu na tubularnu sekreciju kreatinina	Smanjenje sekrecije uzrokovano lijekovima (cimetidin, fenofibrati) Dijaliza	
Čimbenici koji utječu na izvanbubrežnu eliminaciju kreatinina	Snižena eliminacija zbog smanjene aktivnosti crijevne kreatininaze uslijed terapije antibioticima Povećana eliminacija uzrokovana velikim gubitkom izvanstanične tekućine	
Više vrijednosti GFR	Veća pogreška mjerenja pri nižim koncentracijama serumskog kreatinina	
Čimbenici koje je moguće djelomično kontrolirati		
Interferencije kod određivanja kreatinina	Spektralne interferencije (npr. bilirubin, neki lijekovi) Kemijske interferencije (npr. glukoza, ketoni, bilirubin, neki lijekovi) Lipemija (delipidacija seruma heparinom uz MgCl ₂ može uzrokovati lažno snižene koncentracije kreatinina	Za dobivanje odgovarajućeg uzorka krvi, laboratorijski stručnjaci bi trebali potpuno implementirati postojeće nacionalne preporuke za vensko i kapilarno vađenje krvi (Literatura: 11,12). Rukovanje lipemičnim uzorcima opsežno je opisano u preglednom članku autorice Nore Nikolac (Literatura: 25) Za rješavanje problema analitičkih interferencija svaki laboratorij treba verificirati podatke koje je naveo proizvođač i odrediti vlastite kriterije prihvatljivosti.

(Prikazano i prilagođeno uz dozvolu KDIGO 2012 kliničkih smjernica za procjenu i praćenje kronične bubrežne bolesti, *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.)

Stabilnost: Kreatinin u serumu koji je u doticaju s ugruškom je stabilan tijekom 24 sata. U odijeljenom uzorku seruma stabilan je 7 dana na sobnoj temperaturi (20–25 °C) i pohranjen

u hladnjaku (2–8 °C). Uzorci seruma pohranjeni na –20 °C su stabilni tijekom 3 mjeseca uz 10 ciklusa otapanja i zamrzavanja (13).

1.2. Analitička faza

Upotreba jednadžbe za eGFR podrazumijeva standardizaciju određivanja kreatinina. Za određivanje kreatinina u serumu, laboratoriji bi trebali koristiti preporučeni postupak s kalibracijom sljedivom do internacionalnog standardnog referentnog materijala (engl. *National Institute for Standards and Technology Standard Reference Material*, NIST SRM 967) i minimalnim odstupanjem u odnosu na IDMS (1).

Podaci za ukupnu laboratorijsku preciznost, odstupanje te ukupnu pogrešku prema biološkim kriterijima (14,15) prikazani su u Tablici 4.

Preporučene metode za određivanje kreatinina u serumu u Republici Hrvatskoj su: kompenzirana fotometrijska Jaffé-ova metoda sljediva do IDMS metode i enzimska metoda sljediva do IDMS-a i NIST SRM 967 (16). Međutim, postoje dokazi da određivanje kreatinina enzimskom metodom dovodi do smanjenja varijabilnosti u mjerenjima serumskog kreatinina, pa je poželjna njena upotreba u kliničkoj praksi kako bi procjena GFR bila što pouzdanija (17-19).

Standardizacija (kompenzacija) fotometrijske metode po Jaffé-u podrazumijeva promjenu vrijednosti kalibratora i kontrola u smislu sljedivosti do IDMS metode te promjenu odgova-

rajućeg odsječka (faktor B, odsječak i sl., ovisno o analizatoru). S obzirom na činjenicu da postoje mnoge metode za određivanje kreatinina koje nisu sljedive do IDMS-a, a za one koje su sljedive ne postoje podaci, proizvođači moraju jasno korisnicima naznačiti o kojoj se metodi radi (20). Za nove vrijednosti kalibratora, kontrola i odsječka treba se obratiti osobama zaduženim za aplikacije iz tvrtke od koje se dobivaju reagensi, kontrole i kalibratori, odnosno čiji je analizator na kojem se određuje kreatinin. Popis dostupnih testova za određivanje kreatinina, kao i informacije o sljedivosti, prikazani su u Dodatku 3. Međutim, laboratorijski stručnjaci trebali bi biti svjesni da je popis podložan promjenama i uvijek bi trebali biti pravovremeno upoznati s najnovijim informacijama.

Bez obzira na standardizaciju kreatinina, utjecaj interferirajućih tvari na mjerne postupke za određivanje kreatinina i dalje postoji. Utjecaj je manji kod enzimskih u odnosu na Jaffé-ovu metodu, ali ni jedna nije bez utjecaja (21,22). Najčešće analitičke interferencije uzrokuju endogene tvari: visoke koncentracije bilirubina, glukoze, proteina, piruvata, β -hidroksimaslačne kiseline, niske koncentracije albumina kao i mnogi lijekovi (cefalosporini, dobutamin, lidokain) (23). Na Jaffé-ovu reakciju također može

TABLICA 4. Ukupna laboratorijska preciznost, točnost i ukupna pogreška prema biološkim kriterijima

	Poželjni zahtjevi			Optimalni zahtjevi		
	I (%)	B (%)	TE (%)	I (%)	B (%)	TE (%)
Kreatinin u serumu	3.0	4.0	8.9	2.8	3.2	7.7
Kreatinin u uzorku prve jutarnje mokraće	11.6	8.7	27.8	NA	NA	NA
Ukupni proteini u uzorku 24-satne mokraće	17.8	10.7	40.0	8.9	5.3	20.0
Albumin u uzorku prve jutarnje mokraće	18.0	16.4	46.1	9.9	7.0	23.3

I (engl. *imprecision*) – zahtjevi za preciznost; B (engl. *bias*) – zahtjevi za točnost; TE (engl. *allowable total error*) – zahtjevi za ukupnu laboratorijsku pogrešku.

utjecati povišena koncentracija bilirubina koji ima apsorpcijski maksimum u području apsorpcije metode ~456 nm. Na ovu reakciju također mogu utjecati lipemija i/ili hemoliza. Hemolizirani uzorci koji sadrže fetalni hemoglobin (HbF) interferiraju sa Jaffé-ovom reakcijom, pri čemu su mogući negativni rezultati za kreatinin (24). Utjecaj interferencija je veći na koncentracije kreatinina unutar referentnog intervala nego na više koncentracije kreatinina. Ručovanje lipemičnim uzorcima opsežno je opisano u dostupnom preglednom članku autorice Nore Nikolac (25).

Veličina i smjer odstupanja koncentracije kreatinina ovisni su o detaljima primijenjenih postupaka (26). Utjecaj interferirajućih tvari rjeđi je u enzimskim metodama, ali nijedan postupak nije izuzet i ovisi o metodi i korištenom testu (21,27). Neprepoznati utjecaji (endogeni ili egzogeni) mogu dovesti do lažnog nalaza te time i pogrešne dijagnoze.

Da bi se sistematizirale korektivne mjere, kao dio ukupnog sustava kvalitete, kad se pojavi interferencija prvi korak trebaju biti specifikacije u kojima se navode ispitivanja provedena od strane samog proizvođača (28). Međutim, pokazalo se da postoje značajne razlike između navoda proizvođača i izmjerenih rezultata (29). Stoga svaki laboratorij treba verificirati podatke koje je naveo proizvođač i odrediti vlastite kriterije prihvatljivosti (30). Kako mokraća sadrži relativno malo ili uopće ne sadrži proteine, i enzimski i Jaffé-ova metoda prikladne su za mjerenje kreatinina u mokraći (1).

1.3. Poslijeanalitička faza

Prilikom izvještavanja vrijednosti kreatinina u serumu i mokraći dobivenih standardiziranim postupkom, laboratoriji bi trebali koristiti revidirane referentne intervale objavljene od strane Hrvatske komore medicinskih biokemičara (HKMB) iz 2010. godine (31,32) koji su prikazani u Tablici 5.

Primjenjivost preporučenih referentnih intervala za mjerenje koncentracije kreatinina u serumu u hrvatskim laboratorijima, potvrđena je u studiji koju su proveli Flegar-Meštrić i suradnici (33). Time su ispunjeni preduvjeti za provedbu međunarodnih smjernica za ranu dijagnozu i prognozu progresije kronične bolesti bubrega preko procjene glomerularne filtracije CKD-EPI jednadžbom (34,35).

1.4. Pedijatrijski zahtjevi

Djeca imaju niže referentne intervale za ukupne proteine, proteinska pogreška u Jaffé-ovoj metodi je znatno manja, što posljedično u standardiziranim metodama može dovesti do negativnih vrijednosti kod djece sa smanjenom mišićnom masom (36). Dakle, jedina preporučena metoda za mjerenje kreatinina u serumu u pedijatrijskih bolesnika (osoba mlađih od 18 godina) je enzimski metoda (37).

Perzistirajući problem pedijatrijskih referentnih intervala je značajno umanjeno osnivanjem nove opsežne baze pedijatrijskih referentnih intervala. Baza je dio značajne inicijative kanadskih laboratorijskih stručnjaka, tzv. CALIPER (engl. *Canadian Laboratory Initiative in Pediatric Reference Intervals*) baza (38,39). Trebala bi biti od pomoći kako laboratorijima, tako i pedijatrijama u što točnijoj interpretaciji nalaza. U skladu s CLSI (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*) preporukama, do sada su objavljeni mnogi radovi koji su prikazali primjenjivost pedijatrijskih referentnih intervala iz CALIPER baze na druge analitičke platforme i druge populacije (40,41). Laboratorijski stručnjaci se također upućuju na inicijativu Međunarodnog udruženja za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (engl. *International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, IFCC) za pedijatrijske referentne intervale (42). Web stranica IFCC-a – *Pediatric Reference Range Initiatives* – nudi mnoge korisne informacije o ovoj delikatnoj temi (42).

TABLICA 5. Revizija preporučenih referentnih intervala koncentracije kreatinina u serumu i mokraći

Pretraga	SI jedinica	Referentni interval		
		Spol	Dob	Interval
Kreatinin u serumu	μmol/L		Prenatalna (pupkovina)	46–86
		novorođenčad	0–14 dana	27–81
		muški, ženski	2 mj ≤ 1 g.	14–34
		muški, ženski	1 g ≤ 3 g.	15–31
		muški, ženski	3 g ≤ 5 g.	23–37
		muški, ženski	5 g ≤ 7 g.	25–42
		muški, ženski	7 g ≤ 9 g.	30–48
		muški, ženski	9 g ≤ 11 g.	28–57
		muški, ženski	11 g ≤ 13 g.	37–63
		muški, ženski	13 g ≤ 15 g.	40–72
			muški	odrasli (18–74 g.)
	ženski	odrasli (18–74 g.)	49–90	
Kreatinin u uzorku 24-satne mokraće	mmol/24 h	muški, ženski	3–8 g.	1,0–6,0
		muški, ženski	9–12 g.	1,5–12,5
		muški, ženski	13–17 g.	2,6–16,5
		muški	odrasli	7,7–21,3
		ženski	odrasli	5,9–14,1
Kreatinin u uzorku prve jutarnje mokraće	mmol/L	muški	odrasli	3,5–22,9
		ženski	odrasli	2,5–19,2

(Prikazano i prilagođeno s dopuštenjem Hrvatske komore medicinskih biokemičara, dostupno na: http://www.hkmb.hr/obavijesti/arhiva2010/arhiva_2010.html.)

Preporuke:

1. Metode za mjerenje kreatinina u serumu trebaju biti sljedive do IDMS metode i NIST SRM 967.
2. Za mjerenje kreatinina u mokraći prikladne su obje metode: enzimaska i Jaffé-ova.
3. Prilikom izvještavanja vrijednosti kreatinina u serumu i mokraći dobivenih standardiziranim metodama, laboratoriji bi trebali koristiti revidirane referentne intervale HKMB-a.
4. Preporučena metoda za mjerenje kreatinina u serumu u pedijatrijskih bolesnika (< 18 godina) je enzimaska metoda.
5. Za pedijatrijske referentne intervale laboratorijski stručnjaci se upućuju na dostupnu CALIPER bazu (<http://www.sickkids.ca/Caliperproject/intervals/index.html>), te na druge literaturne izvore, poput inicijative IFCC-a za pedijatrijske referentne intervale (<http://www.ifcc.org/task-force-paediatric-laboratory-medicine-web-pages/paediatric-reference-range-initiatives/>).

2. eGFR

2.1. Jednadžbe

Preporučena jednadžba za eGFR u odrasloj populaciji (≥ 18 godina) je CKD-EPI jednadžba (1,43,44). Jednadžba uključuje četiri varijable: koncentraciju kreatinina u serumu, dob, spol i rasu (Tablica 6) (34). Iako su sve jednadžbe za eGFR u osnovi matematički modeli koji se odnose na pacijente populacija iz kojih su izvedene jednadžbe (45), postoji sve više dokaza da je CKD-EPI jednadžba najprikladnija kako za opću populaciju (5,46), tako i u pacijenata sa šećernom bolesti (47-49).

U slučajevima koji ograničavaju primjenu jednadžbe za eGFR, glomerularnu filtraciju potrebno je procijeniti standardnim klirensom kreatinina. To su stanja dobnih i konstitucijskih ekstrema, trudnoće, teške pothranjenosti ili debljine, bolesti skeletnih mišića, paraplegija ili kvadriplegija, vegetarijanska prehrana, stanja u kojima se bubrežna funkcija brzo mijenja, prije doziranja izrazito toksičnih lijekova koji se izlučuju bubrezima, pri procjeni bubrežne funkcije potencijalnih donora bubrega, te u kliničkim istraživačkim projektima u kojima je eGFR primarni cilj (1,50).

2.2. Prijeanalitička faza

Nakon uzimanja obroka s visokim udjelom mesa, eGFR može biti lažno snižena, a koncentracija kreatinina povišena (51). Kreatinin u krvi uglavnom nastaje iz mišića, npr. mladić veće mišićne mase može imati povišenu koncentraciju kreatinina u serumu i lažno sniženu vrijednost eGFR-a. eGFR se povećava za 2,3 mL/min/kg tjelesne mase u zdravih muškaraca (52).

Sniženu vrijednost eGFR-a treba potvrditi ponavljanjem mjerenja najmanje 12 sati nakon izbjegavanja uzimanja mesa. Lažno snižene vrijednosti eGFR-a uslijed velike mišićne mase, također treba uzeti u obzir. Sniženu eGFR svakako treba pratiti procjena proteinurije (51).

2.3. Poslijeanalitička faza

Dijagnoza i praćenje KBB-a ne postavlja se temeljem populacijskih referentnih intervala već temeljem dijagnostičkih vrijednosti definiranih u odgovarajućem sustavu klasifikacije prikazanih u Tablici 2. Za primjenu jednadžbi navedenih u Tablici 6, potrebno je u laboratorijski informacijski sustav (LIS) implementirati jednadžbe za izračunavanje eGFR-a pomoću CKD-EPI jednadžbe. Preporučene jednadžbe odnose se na bijelu rasu. Za izračun eGFR-a u crnoj rasi, dobiveni rezultat treba dodatno po-

TABLICA 6. Preporučene jednadžbe za izračun eGFR-a

2009 CKD-EPI JEDNADŽBA (odrasli ≥ 18 g.)		
Spol	Koncentracija kreatinina u serumu ($\mu\text{mol/L}$)	Jednadžba (za osobe ≥ 18 g.)
Ženski	≤ 62	$\text{eGFR} = 144 \times (\text{kreat} / 62)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{godine}}$
Ženski	> 62	$\text{eGFR} = 144 \times (\text{kreat} / 62)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{godine}}$
Muški	≤ 80	$\text{eGFR} = 141 \times (\text{kreat} / 80)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{godine}}$
Muški	> 80	$\text{eGFR} = 141 \times (\text{kreat} / 80)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{godine}}$
Za crnu rasu koristiti faktor 1,159		
SCHWARTZ-ova JEDNADŽBA (djeca 1–18 godina)		
$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2) = (36,2 \times \text{visina}) / \text{kreatinin}$ (visina u cm, kreatinin u $\mu\text{mol/L}$)		

množiti s faktorom 1,159. Mjerne jedinice eGFR prema CKD-EPI jednadžbe jesu mL/min/1,73 m², a rezultati se iskazuju cijelim brojem. Vrijednosti eGFR treba prikazivati zajedno s koncentracijom kreatinina u serumu odraslih osoba (5).

Glomerularna filtracija fiziološki se smanjuje sa starenjem i to oko 1 mL/min godišnje (52,53). Iako je vrijednost eGFR < 60 mL/min/1,73 m² vrlo česta kod starijih ljudi (5), za predviđanje povećanog rizika od štetnih kliničkih ishoda u odraslih se ne preporuča korištenje dijagnostičke vrijednosti ovisne o dobi. Temeljem biološke i analitičke varijacije serumskog kreatinina klinički značajna razlika za eGFR je oko 14%.

2.4. Pedijatrijski zahtjevi

Za izračun eGFR u pedijatrijskoj populaciji preporučena je Schwartz-ova jednadžba uz obaveznu upotrebu enzimske metode za mjerenje

koncentracije serumskog kreatinina (54,55). Jednadžba je primjenjiva za djecu od 1 do 18 godina starosti.

Rutinsko izvještavanje eGFR ne preporučuje se u djece i mladih (5). Svaki rezultat eGFR izračunat Schwartzovom jednadžbom > 75 mL/min/1,73 m² ne izvještava se cijelim brojem, nego „> 75 mL/min/1,73 m²“.

U djece s KBB-om mlađe od 2 godine starosti ne primjenjuju se kategorije eGFR kao za odraslu dob navedene u Tablici 2. Ta bi se dobna skupina trebala kategorizirati prema dobno prilagođenoj eGFR kao da imaju normalnu, umjereno smanjenu ili značajno smanjenu eGFR. Trenutno ne postoje internacionalne vrijednosti ili kategorije za eGFR u djece mlađe od 2 godine. Međutim, za djecu stariju od 2 godine, međunarodna pedijatrijska nefrološka zajednica prihvatila je stupnjevanje KBB-a prema KDOQI smjernicama iz 2002. godine (1).

Preporuke:

1. Laboratoriji moraju implementirati CKD-EPI jednadžbu iz 2009. godine za eGFR u rutinski laboratorijski rad.
2. Rezultate eGFR treba iskazivati uz svaki rezultat serumskog kreatinina u odraslih, poštujući ograničenja navedena u Dodatku 2.
3. Rezultati eGFR se trebaju iskazivati cijelim brojem korištenjem preporučenih jedinica mL/min/1,73 m².
4. U odraslih se ne preporučuju dijagnostičke vrijednosti za eGFR ovisne o dobi.
5. Snižene vrijednosti eGFR treba potvrditi ponavljanjem određivanja nakon izbjegavanja mesa u prehrani tijekom najmanje 12 sati. Ponovljena snižena vrijednost eGFR ukazuje na potrebu određivanja proteinurije.
6. Klinički značajna razlika za eGFR je ~ 14%.
7. Za djecu u dobi od 1 do 18 godina preporučuje se upotreba Schwartz-ove jednadžbe.
8. Rutinski izračun eGFR ne preporučuje u djece i mladih.
9. Svaki eGFR rezultat izračunat prema Schwartz-ovoj jednadžbi viši od 75 mL/min/1,73 m² treba iskazati kao „> 75 mL/min/1,73 m²“.
10. Kategorije eGFR (navedene u Tablici 2) ne primjenjuju se kod djece mlađe od 2 godine starosti.

3. Omjer albumina i kreatinina (albumin/kreatinin)

3.1. Prijeanalitička faza

Poznavanje intra- i interindividualne biološke varijacije je važno za odabir odgovarajućeg uzorka za mjerenje koncentracije albumina u mokraći, za interpretaciju potvrdnog rezultata te za procjenu klinički značajne razlike. Omjer albumina i kreatinina u uzorku prve jutarnje mokraće ima znatno nižu intraindividualnu varijaciju u usporedbi s koncentracijom albumina u 24-satnoj mokraći. To predstavlja važnu činjenicu obzirom na brojne probleme pri prikupljanju 24-satne mokraće (56). Tablica 7 prikazuje čimbenike koji utječu na omjer albumina i kreatinina (1, 57).

Na većinu navedenih čimbenika se ne može utjecati, međutim laboratorijski stručnjaci i liječnici trebaju biti svjesni postojećih ograničenja. Čimbenici koji se mogu kontrolirati uključuju uzorkovanje odgovarajućeg uzorka mokraće. Pacijent mora biti prikladno pripremljen za uzorkovanje te mu se treba objasniti zašto se uzima uzorak mokraće. Idealno bi bilo ponuditi upute za adekvatno uzorkovanje mokraće i u pisanom obliku. Laboratorijski stručnjaci se

upućuju na standarde dobre stručne prakse koje je objavila HKMB - Upute za uzimanje uzorka mokraće za kvalitativnu analizu (58). Biološki (*in vivo*) čimbenici, koji mijenjaju pravu koncentraciju mjenenog parametra u uzorku mokraće, uzrokuju probleme u interpretaciji nalaza, unatoč točnom mjernom procesu. Ti čimbenici se nazivaju interferirajući čimbenici te bi moguće interferencije trebale biti dobro objašnjene pacijentu prije samog uzorkovanja mokraće (59).

Stabilnost: Albumin je stabilan u uzorku mokraće bez konzervansa najmanje tjedan dana ukoliko se čuva na 2–8 °C. Za dulje vrijeme čuvanja preporuča se zamrznuti uzorak na – 80 °C, bez centrifugiranja ili filtriranja. Ukoliko nakon uzimanja uzorka postoje precipitati, moguće ih je ukloniti otapanjem uzorka na 37 °C. Zamućene uzorke mokraće potrebno je centrifugirati (60).

3.2. Analitička faza

Za određivanje albumina u mokraći preporuča se imunokemijska metoda koja je specifična i točna kod niskih koncentracija te daje pouzdane rezultate u klinički značajnom rasponu. Albumin se pretežno mjeri turbidimetrijski. Još nema standardiziranog referentnog materijala kojeg preporučuje Međunarodno povjeren-

TABLICA 7. Čimbenici koji utječu na omjer albumina i kreatinina (albumin/kreatinin) te omjer proteina i kreatinina (proteini/kreatinin)

Čimbenici	Primjer	Moguće rješenje
Čimbenici koje nije moguće kontrolirati		
Intraindividualna varijabilnost	Genetski čimbenici	
Nebubrežni uzroci varijabilnosti u izlučivanju kreatinina	Dob (niži u djece i starijih ljudi) Rasa (niži u bijelaca) Mišićna masa (niži kod amputacija, paraplegije, mišićne distrofije) Spol (niži u žena)	Laboratorijski stručnjaci i liječnici trebaju biti svjesni postojećih ograničenja. Laboratorijski stručnjaci se upućuju na prethodno opisan Dodatak 2 koji će biti od pomoći, kako u komunikaciji s pacijentom, tako i u komunikaciji s nadležnim liječnikom.
Promjene u bubrežnom izlučivanju kreatinina	Akutno bubrežno zatajenje	

Čimbenici koje je moguće djelomično kontrolirati		
Prolazna albuminurija	Kontaminacija menstrualnom krvlju Simptomatska infekcija mokraćnih puteva Vježbanje Ortostatska proteinurija Druga stanja koja uzrokuju pojačanu vaskularnu permeabilnost (primjerice septikemija, značajna hipertenzija, vrućica)	Za dobivanje adekvatnog uzorka laboratorijski stručnjaci se upućuju na implementaciju standarda dobre stručne prakse, izdanih od strane Hrvatske komore medicinskih biokemičara, dostupnih na: http://www.hkmb.hr/povjerenstva/strucna-pitanja.html .
Prolazna proteinurija	Kontaminacija vaginalnim i uretralnim sekretom Vježbanje Dehidracija Vrlo visok unos proteina Emocionalni stres Razrijeđena mokraća može dati lažno negativne rezultate	Pacijentima treba temeljito objasniti o mogućim in vivo čimbenicima koji mogu utjecati na ishod pretrage.
Čimbenici koje je moguće kontrolirati		
Pohrana uzorka	Raspad molekule albumina prije analize	Albumin je stabilan u uzorku mokraće bez konzervansa najmanje tjedan dana ukoliko se čuva na 2–8 °C. Za dulje vrijeme čuvanja preporuča se zamrznuti uzorak na –80 °C, bez centrifugiranja ili filtriranja. Ukoliko nakon uzimanja uzorka postoje precipitati, moguće ih je ukloniti otapanjem uzorka na 37 °C. Zamućene uzorke mokraće potrebno je centrifugirati.
	Raspad ukupnih proteina prije analize	Pri sobnoj temperaturi proteini su osjetljivi na bakterijsku razgradnju. Određivanje je potrebno obaviti što je moguće prije. Uzorci mokraće mogu se pohraniti do 1 tjedan na +4 °C, tijekom dužeg vremena zamrznuti na –20 °C ili na –80 °C. Nakon čuvanja uzorci se moraju otapati pri 37 °C kako bi se spriječila razgradnja proteina, a nakon homogeniziranja prije određivanja uzorke treba centrifugirati.

(Prikazano i prilagođeno uz dozvolu KDIGO 2012 kliničkih smjernica za procjenu i praćenje kronične bubrežne bolesti, *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.)

stvo za sljedivost u laboratorijskoj medicini (engl. *Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine, JCTLM*). Metoda za koju se očekuje preporuka JCTLM-a je LC-IDMS (engl. *Liquid Chromatography – Isotope Dilution Mass Spectrometry*) metoda razvijena pri referalnom laboratoriju Mayo klinike (*Mayo Clinic Renal Reference Laboratory*) koja je trenutno na valida-

ciji Nacionalnog Instituta za standarde i tehnologiju (engl. *National Institute of Standards and Technology, NIST*) (61). Većina metoda je trenutno standardizirana prema kalibratoru baziranom na serumu (CRM 470) kojeg distribuira IRMM (engl. *Institute for Reference Materials and Measurements*) Europske komisije (1). Međutim, sada je dostupan NIST SRM 2925 koji sadrži či-

sti albumin namijenjen kalibraciji LC-IDMS-a. U tijeku je procjena mogućnosti zamjene NIST SRM 3666 koji sadrži albumin iz smrznute ljudske mokraće, a namijenjen je kalibraciji rutinskih testova (61). Kako se rezultati izražavaju u odnosu na koncentraciju kreatinina, u istom uzorku mokraće potrebno je odrediti i kreatinin. U Tablici 4 prikazani su poželjni i optimalni zahtjevi za preciznost, točnost i ukupnu laboratorijsku pogrešku prema biološkim kriterijima (14). Uzorci s jako visokom koncentracijom albumina mogu kod nekih testova dati lažno niske ili normalne rezultate zbog prozonskog efekta. U tom slučaju, potrebno je ponoviti analizu nakon razrjeđivanja uzorka.

Glavni uzroci varijacija u mjerenju albumina u mokraći uglavnom su izvan samog analitičkog procesa, u predanalitičkoj fazi (kao što je opisano u prethodnom poglavlju) i poslijeanalitičkoj fazi (različite mjerne jedinice, različite cut-off vrijednosti, različiti načini izvještavanja rezultata). Ostali uzroci varijacija jesu različiti oblici albumina u mokraći, koji se međusobno značajno razlikuju i kod zdravih ljudi. Promjena strukture albumina u mokraći moguća je uslijed širokog raspona pH i ionske jakosti, visoke koncentracije uree, glukoze i askorbinske kiseline i djelovanja peptidaza (62).

3.3. Poslijeanalitička faza

Prisutnost albumina u mokraći treba iskazati kao kategorije klasifikacijskog sustava prikazanog u Tablici 2. Termin mikroalbuminurija se više ne preporučuje. Rezultati se iskazuju kao omjer albumina i kreatinina u mokraći izražen u mg/mmol. Ako se albumini određuju u 24-satnoj mokraći rezultati se iskazuju u mg/24 sata s referentnim intervalom < 30 mg/24h, neovisno o spolu i dobi.

3.4. Pedijatrijski zahtjevi

Ne postoji jedinstveni referentni raspon vrijednosti izlučivanja proteina (albumina) u mokraći za cjelovitu dječju populaciju. Vrijednosti variraju ovisno o dobi, spolu, pubertetu, pretilosti (visok indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI)) i mogu se mijenjati ovisno o tjelesnoj aktivnosti, povišenoj temperaturi i položaju tijela (1).

U djece s KBB-om svaki nalaz povišenih vrijednosti proteina u mokraći iskazuje se kao proteinurija umjesto albuminurije. Djeca starija od 2 godine imaju iste referentne vrijednosti proteina u mokraći kao i odrasli (1).

Preporuke:

1. Uzorak izbora za određivanje koncentracije albumina u mokraći treba biti uzorak jutarnje mokraće.
2. U istom uzorku mokraće određivati kreatinin.
3. Iskazivati rezultate kao albumin/kreatinin u preporučenim jedinicama (mg/mmol).
4. Pozitivan nalaz albuminurije u slučajnom uzorku mokraće treba potvrditi u uzorku jutarnje mokraće sljedećeg dana.
5. Ako je potrebna točnija procjena albuminurije, preporuča se određivanje izlučivanja albumina tijekom 24 sata, koristeći referentni interval < 30 mg/24h, neovisno o spolu i dobi.
6. U djece s KBB-om određivanje proteinurije treba imati prednost pred određivanjem albuminurije, osobito kod djece mlađe od 2 godine.
7. Iste referentne vrijednosti za albumin u 24-satnoj mokraći i albumin/kreatinin vrijede za odrasle i djecu stariju od 2 godine.

4. Omjer proteina i kreatinina (proteini/kreatinin)

4.1. Prijeanalitička faza

Uobičajeni sastav proteina u mokraći čine filtrirani proteini seruma, proteini koji potječu iz bubrega i mokraćnog sustava (63). Njihova prisutnost određena je bubrežnim, prije- i poslije-bubrežnim uvjetima (64). Mokraća, kao tjelesna tekućina za kliničke analize, je relativno stabilna, vjerojatno zbog činjenice da se zadržava satima u mjehuru; stoga, proteolitička razgradnja endogenim proteazama može biti dovršena u vrijeme mokrenja (65).

Koncentracije ukupnih proteina u mokraći mogu se povećati nakon napornog vježbanja, dehidracije, vrlo visokog unosa proteina i emocionalnog stresa (66). Vaginalne i uretralne izlučevine mogu dati lažno pozitivne, a razrijeđeni uzorci mokraće mogu dati lažno negativne rezultate vrijednosti proteina (67). Kako je albumin u mokraći najzastupljeniji protein u većini bolesti bubrega praćenih proteinurijom, svi faktori koji utječu na omjer albumina i kreatinina također utječu i na omjer proteina i kreatinina (Tablica 7)

Stabilnost: Pri sobnoj temperaturi proteini su osjetljivi na bakterijsku razgradnju. Određivanje je potrebno obaviti što prije moguće. Uzorci mokraće mogu se pohraniti do 1 tjedan na +4 °C, tijekom dužeg vremena zamrznuti na -20 °C ili na -80 °C. Nakon pohrane uzorci se moraju otapati pri 37 °C kako bi se spriječila razgradnja proteina, a nakon homogeniziranja prije određivanja, uzorke treba centrifugirati (68).

4.2. Analitička faza

Za određivanje ukupnih proteina u mokraći zasad nema preporučene metode. Većina laboratorija koristi turbidimetrijske ili kolorimetrijske metode. One nemaju jednaku analitičku specifičnost i osjetljivost za sve proteine. Veći-

na metoda više reagira s albuminom nego globulinima i drugim ne-albuminskim proteinima.

Nema referentne metode ni standardiziranog referentnog materijala za proteine u mokraći koju preporučuje JCTLM (engl. *The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine*). Različite metode i kalibratori dovode do značajnih međulaboratorijskih varijacija. Teško je definirati referentni materijal jer se mjeri smjesa različitih proteina (1).

U Tablici 4 prikazani su poželjni i optimalni zahtjevi za preciznost, točnost i ukupnu laboratorijsku pogrešku prema biološkim kriterijima (14).

4.3. Poslijeanalitička faza

Rezultate određivanja ukupnih proteina u mokraći treba iskazati kao omjer proteina i kreatinina u mg/mmol (Tablica 8).

Kod početne procjene proteinurije potrebno je odrediti omjer proteina i kreatinina kako bi se izbjegao utjecaj koncentracije samog uzorka (63).

4.4. Pedijatrijski zahtjevi

Novorođenčad i mala djeca izlučuju mokraćom više proteina glomerularnog i tubularnog porijekla zbog nedovoljno razvijene reapsorpcije proteina u proksimalnom tubulu. Zbog toga je kod djece poželjnije određivanje ukupnih proteina nego albumina u mokraći (1).

Normalne vrijednosti za albumine i proteine u mokraći kod djece prikazane su u Tablici 9.

TABLICA 8. Omjer proteina i kreatinina – klasifikacija proteinurije u odraslih

I stadij = P1 normalna do blaga proteinurija	< 15.0 mg/mmol
II stadij = P2 umjerena proteinurija	15.0–50.0 mg/mmol
III stadij = P3 izrazita proteinurija	> 50.0 mg/mmol

TABLICA 9. Pedijatrijski referentni intervali za albuminuriju i ukupnu proteinuriju

	Jedinica	< 6 mjeseci	6–24 mjeseca	> 24 mjeseca
Proteini				
24-satna mokraća	mg/m ² /24h	< 240	< 150	< 150
Omjer proteina i kreatinina	mg/mmol	/	< 50	< 20
Albumin				
24-satna mokraća	mg/24h	nije poznato	nije poznato	< 30
Omjer albumina i kreatinina	mg/mmol	nije poznato	nije poznato	< 3

Preporuke:

1. Uzorak izbora za određivanje koncentracije ukupnih proteina u mokraći treba biti uzorak jutarnje mokraće.
2. U istom uzorku mokraće određivati kreatinin.
3. Iskazivati rezultate kao proteini/kreatinin u preporučenim jedinicama (mg/mmol).
4. Pozitivan nalaz proteinurije u slučajnom uzorku jutarnje mokraće treba potvrditi u uzorku jutarnje mokraće sljedećeg dana.
5. U odraslih, za određivanje izlučivanja proteina tijekom 24 sata primjenjuju se referentne vrijednosti < 150 mg/24h, neovisno o spolu i dobi.
6. Kod djece određivanje ukupnih proteina ima prednost nad određivanjem albumina u mokraći.

ZAKLJUČAK

U laboratorijskoj dijagnostici KBB-a u Hrvatskoj postoje mnogobrojni problemi koje treba riješiti (8). Iako postoje brojni potencijalni biljezi za rano otkrivanje KBB-a (69,70), obzirom na informacije prikupljene putem provedene ankete (8), rješavanje problematike u hrvatskim MBL-ovima obuhvaća zasad samo temeljnu razinu.

Glavna klinička svrha procjene bubrežne funkcije pacijenta je sprečavanje komplikacija, što omogućuje bolje pretraživanje i pravovremeno liječenje. Određivanje točne vrijednosti ne-

kog fiziološkog parametra, u ovom slučaju stvarne GFR, je manje važno (71), a procjena samo korištenjem jeftinog, brzog i točnog testa kao što je serumski kreatinin može dovesti do smanjenja posljedica KBB-a na globalnoj razini (3). Kako bi to postigli, prvi cilj je uvesti standardizirane testove za mjerenje kreatinina i izvještavanje eGFR-a u svim MBL-ovima. U skladu s time, drugi cilj je uskladiti odabir uzorka za mjerenje omjera albumina i kreatinina odnosno omjera proteina i kreatinina te mjernih jedinica izvještavanja.

Budući zadaci uključuju edukaciju u provedbi preporuka i provođenje ankete kojom bi se prepoznale "slabe točke" procesa uvođenja preporuka. Dobiveni podaci biti će polazište za drugo izdanje preporuka.

Na kraju, izvještavanje o rezultatima laboratorijskih testova za dijagnosticiranje KBB-a treba

uskладiti s usvojenim općim preporukama uz važeće referentne intervale, dijagnostičke vrijednosti, uključujući i navođenje izvora preporuke. Primjer preporučenog izvještavanja u laboratorijskoj dijagnostici KBB-a prikazan je u Tablici 10.

TABLICA 10. Preporučeni izgled laboratorijskog nalaza

Pretraga/Analit	Rezultat	Jedinica	Dijagnostičke vrijednosti	Napomena
Procjena glomerularne filtracije (eGFR)		mL/min/1,73 m ²	Kategorija GFR: G1: ≥ 90 G2: 60–89 G3a: 45–59 G3b: 30–44 G4: 15–29 G5: < 15	KDIGO smjernice (2012.)
(U) Albumin/kreatinin		mg/mmol	Kat. albuminurije A1: < 3.0 A2: 3.0–30.0 A3: > 30.0	KDIGO smjernice (2012.)
(U) Proteini/kreatinin		mg/mmol	Kat. proteinurije P1: < 15.0 P2: 15.0–50.0 P3: > 50.0	KDIGO smjernice (2012.)

ZAHVALA

Autori zahvaljuju KDIGO na dozvoli uporabe materijala KDIGO 2012 kliničkih smjernica za procjenu i praćenje kronične bubrežne bolesti, međunarodno zaštićenih autorskim pravima. Također zahvaljujemo Marijani Vučić Lovrenčić, Zlati Flegar-Meštrić i Mirjani Sabljari-Mato-

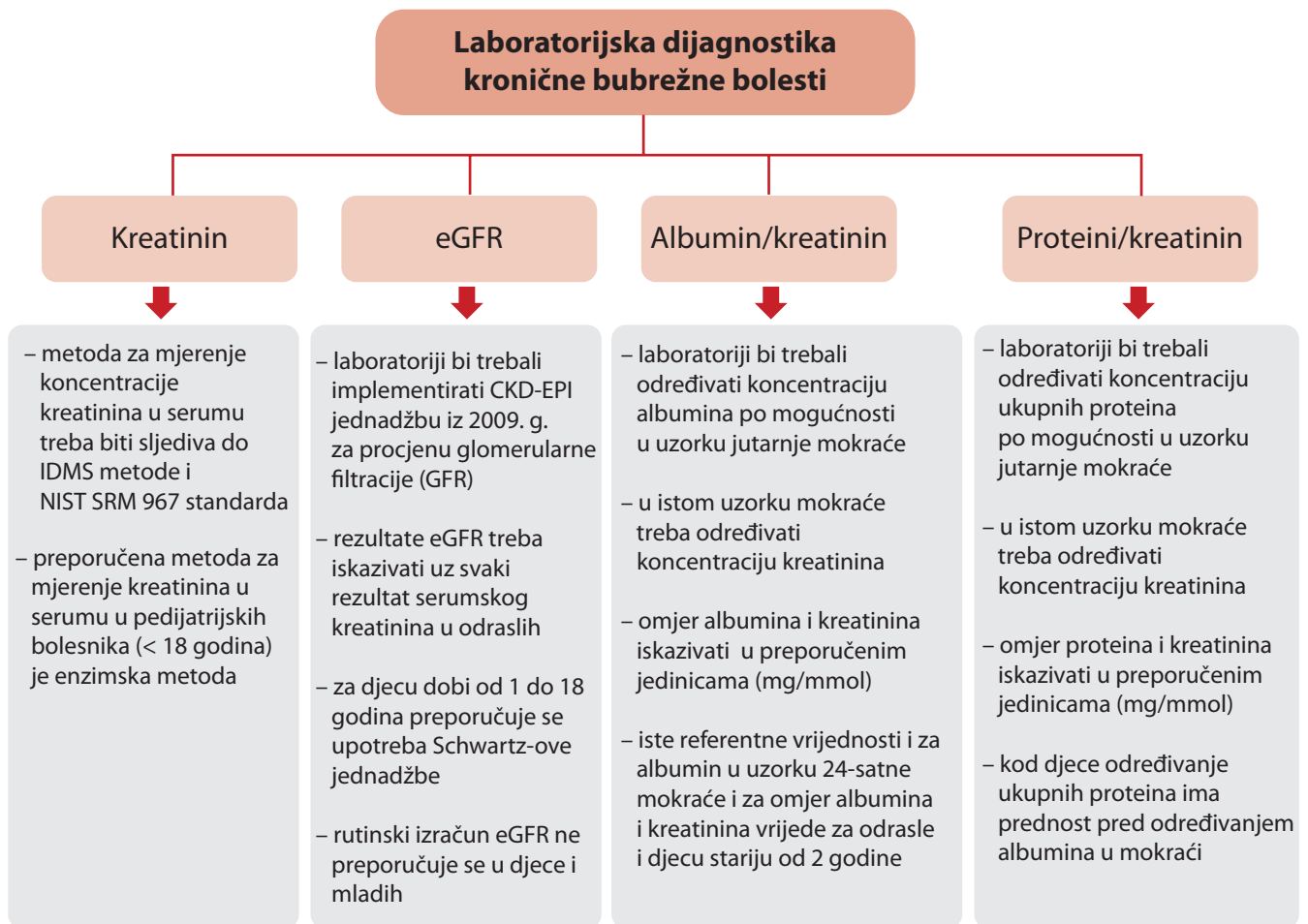
vinović na dozvoli za uporabu internog dokumenta Kliničke bolnice Merkur. Također se zahvaljujemo profesoru Grahamu Jonesu za dopuštenje za prikaz do sada neobjavljenih podataka u Dodatku 3.

LITERATURA

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter, Suppl. 2013;3:1-150.*
2. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Ärnlöv J, i sur. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant 2015;30:iv6-iv16.* <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv131>.
3. Harris DC. Global inequality in kidney care. Editorial. *Med J Aust 2015;202:227-8.* <https://doi.org/10.5694/mja15.00035>.
4. [Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora] <http://www.hdndt.org/index.html>. Pristupljeno: 12. travnja 2016.
5. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem 2009;46:205-17.* <https://doi.org/10.1258/acb.2009.009007>.
6. Johnson DW, Jones GRD, Mathew TH, Ludlow MJ, Chadban SJ, Usherwood T, i sur. Chronic kidney disease and measurement of albuminuria or proteinuria: a position statement. *Med J Aust 2012;197:224-5.* <https://doi.org/10.5694/mja11.11468>.
7. Chronic kidney disease (2014) NICE guideline CG 182. Dostupno na: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-kidney-disease>. Pristupljeno: 21. srpnja 2016.
8. Radišić Biljak V, Honović L, Matica J, Knežević B, Šimić Vojak S. Laboratory diagnostics of chronic kidney disease in Croatia: state of the art. *Biochem Med (Zagreb) 2015;25:73-83.* <https://doi.org/10.11613/BM.2015.009>.
9. Jones G. The New International Recommendations for Chronic Kidney Disease. Dostupno na: <https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2014/october/kidney-disease>. Pristupljeno: 09. rujna 2014.
10. Vučić Lovrenčić M, Flegar-Meštrić Z, Sabljarić Matovinić M. Informacije za liječnike: Standardizirani kreatinin i procjena glomerularne filtracije (eGFR). Neobjavljeni interni dokument KB Merkur; 2011.
11. Nikolac N, Šupak-Smolčić V, Šimundić AM, Čelap I. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: national recommendations for venous blood sampling. *Biochem Med (Zagreb) 2013;23:242-54.* <https://doi.org/10.11613/BM.2013.031>.
12. Lenicek Krleza J, Dorotic A, Grzunov A, Maradin M. Capillary blood sampling: national recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochem Med (Zagreb) 2015;25:335-58.* <https://doi.org/10.11613/BM.2015.034>.
13. Zhang DJ, Elswick RK, Miller G, Bailey JL. Effect on serum-clot time on clinical chemistry laboratory results. *Clin Chem 1998;44:1325-33.*
14. Desirable biological variation database specifications. Dostupno na: <https://www.westgard.com/bio-database1.htm>. Pristupljeno: 13. veljače 2015.
15. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, i sur. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med 2015;53:833-5.* <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0067>.
16. Flegar Meštrić Z. Standardizacija mjerenja koncentracije kreatinina. U Harmonizacija medicinsko-biokemijskih pretraga - 2011. Flegar Meštrić Z, Honović L, ur. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
17. Drion I, Cobbaert C, Groenier KH, Weykamp C, Bilo HJG, Wetzels JFM, i sur. Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: why laboratories should abandon Jaffe techniques. *BMC Nephrology 2012;13:133.* <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-133>
18. Kuster N, Cristol J-P, Cavalier E, Bargnoux A-S, Halimi J-M, Froissart M, i sur. Enzymatic creatinine assays allow estimation of glomerular filtration rate in stages 1 and 2 chronic kidney disease using CKD-EPI equation. *Clin Chim Acta 2014;428:89-95.* <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.11.002>.
19. Veiga Cheuiche A, Aguiar Soares A, Guimarães Camargo E, Schwerz Weinert L, Lins Camargo J, Pinho Silveiro S. Comparison between IDMS-traceable Jaffe and enzymatic creatinine assays for estimation of glomerular filtration rate by the CKD-EPI equation in healthy and diabetic subjects. *Clin Biochem 2013;46:1423-9.* <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.05.067>.
20. Jones GRD. Creatinine assays – global progress on implementing IDMS traceability. *Clin Chem Lab Med 2015;53(Special Suppl):S1-S1450.* <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-5027>.
21. Laboratory measurement of creatinine. Dostupno na: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/935.html>. Pristupljeno: 30. rujna 2014.

22. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, i sur. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.0525144>.
23. Samra M, Abcar AC. False Estimates of Elevated Creatinine. *Perm J* 2012;16:51-2. <https://doi.org/10.7812/TPP/11-121>.
24. Cuhadar S. Preanalytical variables and factors that interfere with the biochemical parameters: a review. *OA Biotechnology* 2013;2:19.
25. Nikolac N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochem Med (Zagreb)* 2014;24:57-67. <https://doi.org/10.11613/BM.2014.008>.
26. Greenberg N, Roberts WL, Bachmann LM, Wright EC, Dalton RN, Zakowski JJ, i sur. Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles. *Clin Chem* 2012;58:391-401. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.172288>.
27. Nikolac N, Celap I, Filipi P, Hemar M, Kocijancic M, Miler M, et al. Croatian laboratories have a good knowledge of the proper detection and management of hemolyzed, icteric and lipemic samples. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:419-25. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0650>.
28. Dimeski G. Interference Testing. *Clin Biochem Rev* 2008;29:S43-S48.
29. Culjak M, Nikolac N, Simundic AM. Short-term storage stability of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) activity. *Clin Chim Acta* 2015;446:261-2. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.05.001>.
30. Nikolac N, Simundic AM, Miksa M, Lima-Oliveira G, Salvagno GL, Caruso B, i sur. Heterogeneity of manufacturers' declarations for lipemia interference – An urgent call for standardization. *Clin Chim Acta* 2013;426:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.08.015>.
31. Revizija preporučenih metoda i referentnih intervala koncentracije kreatinina u serumu i urinu. Dostupno na: http://www.hkmb.hr/obavijesti/arhiva2010/arhiva_2010.html. Pristupljeno: 14.listopada 2014.
32. Preporuka za postupanje u nedostatku referentnog intervala. Dostupno na: http://www.hkmb.hr/obavijesti/arhiva2010/2010_ref-interval.html. Pristupljeno: 14.listopada 2014.
33. Flegar-Meštrić Z, Perkov S, Šimonović B, Juretić D. Applicability of common reference intervals for serum creatinine concentrations to the Croatian population. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:231-5. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.054>.
34. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, i sur. New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
35. The CKD-EPI Equation. Dostupno na: <http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr/estimating.shtml#the-ckd-epi-equation>. Pristupljeno: 18. studenog 2014.
36. Delange JR. How to estimate GFR in children. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:714-6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn306>.
37. Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem* 2009;55:549-58. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.116863>.
38. CALIPER Study – CALIPER Pediatric reference Intervals Dostupno na: <http://www.sickkids.ca/Caliperproject/intervals/index.html>. Pristupljeno: 16. studenog 2016.
39. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Khun Chan M, Daly CH, Brinc D, Venner AA, i sur. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* 2012;58:854-68. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.177741>.
40. Higgins V, Khun Chan M, Nieuwesteeg M, Hoffman BR, Bromberg IL, Gornall D, i sur. Transference of CALIPER pediatric reference intervals to biochemical assays on the Roche cobas 6000 and the Roche Modular P. *Clin Biochem* 2016;49:139-49. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.08.018>.
41. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Khun Chan M, Binesh Marvasti T, Randell E, i sur. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: Direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem* 2013;46:1197-219. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.001>.
42. IFCC Pediatric Reference Range Initiatives. Dostupno na: <http://www.ifcc.org/task-force-paediatric-laboratory-medicine-web-pages/paediatric-reference-range-initiatives/>. Pristupljeno: 2. kolovoza 2016.
43. Inker LA, Levey AS. Pro: Estimating GFR using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) 2009 creatinine equation: the time for change is now. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1390-6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft003>.
44. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate in the Era of Creatinine Standardization. A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2012;156:785-95. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-11-201203200-00391>.

45. Florkowski CM, Chew-Harris JSC. Methods of Estimating GFR – Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev* 2011;32:75-9.
46. Levey AS, Eckfeldt JH. Using Glomerular Filtration Rate Estimating Equations: Clinical and Laboratory Considerations. Editorial. *Clin Chem* 2015;1226-9. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.245282>.
47. Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, Makedou A, Moravidis E, Gotzamani-Psarakou A, i sur. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia* 2011;54:2987-94. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2307-1>.
48. Vučić Lovrenčić M, Radišić Biljak V, Božičević S, Prašek M, Knotek M. Estimating glomerular filtration rate (GFR) in diabetes: The performance of MDRD and CKD-EPI equations in patients with various degrees of albuminuria. *Clin Biochem* 2012;45:1694-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.07.115>.
49. Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Coresh J, Manzi J, Landis R, i sur. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:449-57. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp510>.
50. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2305-13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009020171>.
51. O'Riordan P, Stevens PE, Lamb EJ. Estimated glomerular filtration rate. *BMJ* 2014;348:g264. <https://doi.org/10.1136/bmj.g264>.
52. Chew-Harris J, Florkowski C, Elmslie J, Livesey J, En-dre Z, George P. Lean mass and age are strong determinants of glomerular filtration rate in healthy men. Abstract. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:S1090. <https://doi.org/10.1097/01.pat.0000461558.08084.7f>.
53. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:221-24. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft519>.
54. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider M, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, i sur. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>.
55. GFR Calculator for Children. Dostupno na: <http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr-calculators/children-SI-units.asp>. Pristupljeno: 18. studenog 2014.
56. Miler M, Šimundić AM. Low level of adherence to instructions for 24-hour urine collection among hospital outpatients. *Biochem Med (Zagreb)* 2013;23:316-20. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.038>.
57. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, i sur. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011;57:e1-e47. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.161596>.
58. Standardi dobre stručne prakse. Upute za uzimanje uzorka mokraće za kvalitativnu analizu. Dostupno na: <http://www.hkmb.hr/povjerenstva/strucna-pitanja.html>. Pristupljeno: 3. kolovoza 2016.
59. Kuori T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:1-96.
60. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KA, McQueen MJ, i sur. Current issues in measurement and reporting urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009;55:24-38. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.106567>.
61. Graziani MS, Plebani M. The standardization of the urine albumin assays: no longer deferrable. Editorial. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1657-9. <https://doi.org/10.3167/arcs.2015.010101>.
62. Martin H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clin Biochem Rev* 2011;32:97-102.
63. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults. *JAMA* 2015;313:837-46. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0602>.
64. Thomas L, ur. *Clinical Laboratory Diagnostics. Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. Frankfurt/Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998.
65. Good DM, Zürgbilg P, Argilés A, Bauer HW, Behrens G, Coon JJ, i sur. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics* 2010;9:2424-37. <https://doi.org/10.1074/mcp.M110.001917>.
66. Ringsrud KM, Linne JJ, ur. *Urinalysis and Body Fluids: A Colortext and Atlas*. 1st ed. St. Louis, Missouri: Mosby, 1995.
67. Mundt L, Shanahan K, ur. *Graff's Handbook or Routine Urinalysis*. Philadelphia:Lippincott, Williams and Wilkins; 1982.
68. Le Bricon T. [Biological analysis of proteinuria in the laboratory: quantitative features]. *Ann Biol Clin* 2001;59:701-115.
69. Pedroza-Díaz J, Röthlisberger S. Advances in urinary protein biomarkers for urogenital and non-urogenital pathologies. *Biochem Med (Zagreb)* 2015;25:22-35. <https://doi.org/10.11613/BM.2015.003>.
70. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol* 2015;4:57-73. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.57>.
71. Hsu C, Bansal N. Measured GFR as „Gold Standard“ – All that Glitters Is not Gold? Editorial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1813-4. <https://doi.org/10.2215/CJN.06040611>.

Dodatak 1. Hodogram uvođenja preporuka za laboratorijsku dijagnostiku kronične bubrežne bolesti

Dodatak 2. Obavijest za liječnike

INFORMACIJE ZA LIJEČNIKE: STANDARDIZIRANI KREATININ I PROCJENA GLOMERULARNE FILTRACIJE

Pitanje	Odgovor												
Što je standardizirani kreatinin?	Standardizirani kreatinin je rezultat određivanja kreatinina u serumu metodom (enzimatskom ili kompenziranom Jaffé) kalibriranom standardom sljeditivim do NIST SRM 967.												
Zašto uvodimo standardizirani kreatinin?	<u>Općenito:</u> Standardizacijom kreatinina kompenzirana je sustavna analitička pogreška dosadašnje nespecifične metode, čime je postignuto ujednačavanje rezultata i omogućena globalna usporedivost nalaza kreatinina u serumu i primjena jedinstvenih referentnih intervala. <u>Specifično:</u> Standardizirani kreatinin je preduvjet za implementaciju međunarodnih smjernica za ranu dijagnostiku i praćenje progresije kronične bubrežne bolesti u rizičnim populacijama (hipertenzija, šećerna bolest itd.).												
U kakvom su odnosu rezultati standardiziranog kreatinina prema kreatininu?	U dosad korištenim metodama postoji pozitivna sustavna pogreška kao posljedica analitičkih interferencija egzogenih i endogenih tvari (pseudokromogena, najvećim dijelom proteinskih molekula, glukoze, ketokiselina), što daje značajan doprinos unutar- i među-laboratorijskoj varijabilnosti rezultata. Radi kompenzacije udjela nespecifičnih interferencija, rezultati standardiziranog kreatinina su uglavnom niži od rezultata kreatinina. <u>Važno!</u> Ne postoji konverzijska formula ili faktor koji povezuju standardizirani kreatinin i kreatinin.												
Koji su referentni intervali za standardizirani kreatinin u serumu za odrasle osobe i koliko su različiti od referentnih intervala za kreatinin?	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Spol (dob)</th> <th>Standardizirani kreatinin</th> <th>Kreatinin</th> <th>Jedinice</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>M (18–74 g.)</td> <td>64–104</td> <td>79–125</td> <td>μmol/L</td> </tr> <tr> <td>Ž (18–74 g.)</td> <td>49–90</td> <td>63–107</td> <td>μmol/L</td> </tr> </tbody> </table>	Spol (dob)	Standardizirani kreatinin	Kreatinin	Jedinice	M (18–74 g.)	64–104	79–125	μmol/L	Ž (18–74 g.)	49–90	63–107	μmol/L
Spol (dob)	Standardizirani kreatinin	Kreatinin	Jedinice										
M (18–74 g.)	64–104	79–125	μmol/L										
Ž (18–74 g.)	49–90	63–107	μmol/L										
Što znači ova promjena u longitudinalnom praćenju bubrežne funkcije pacijenta?	Apsolutni rezultati standardiziranog kreatinina i kreatinina nisu usporedivi; relativna usporedivost postiže se primjenom odgovarajućih referentnih intervala!												
Što je eGFR?	eGFR je procjena glomerularne filtracije; izračunata iz koncentracije kreatinina u serumu i demografskih obilježja pacijenta (dob, spol, rasa). Za eGFR nije potrebno skupljanje 24-satne mokraće!												
Zašto uvodimo eGFR?	eGFR je preduvjet za implementaciju međunarodnih smjernica za ranu dijagnostiku i praćenje progresije kronične bubrežne bolesti u rizičnim populacijama (hipertenzija, šećerna bolest itd.).												

Pitanje	Odgovor														
Koja je preporučena jednadžba za izračun eGFR?	CKD-EPI jednadžba s 4 varijable (dob, spol, rasa, koncentracija standardiziranog kreatinina u serumu) za odraslu dob. Schwartzova jednadžba s 2 varijable (visina djeteta, koncentracija standardiziranog kreatinina u serumu) za djecu.														
Koje su mjerne jedinice za eGFR?	mL/min/1,73 m ²														
Koji su referentni intervali za eGFR?	Ne postoje! eGFR služi za stupnjevanje oštećenja bubrežne funkcije:														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadij kronične bubrežne bolesti</th> <th>Glomerularna filtracija (mL/min/1,73 m²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>> = 90</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>60–89</td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>45–59</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>30–44</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>15–29</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>< 15</td> </tr> </tbody> </table>	Stadij kronične bubrežne bolesti	Glomerularna filtracija (mL/min/1,73 m ²)	1	> = 90	2	60–89	3a	45–59	3b	30–44	4	15–29	5	< 15
Stadij kronične bubrežne bolesti	Glomerularna filtracija (mL/min/1,73 m ²)														
1	> = 90														
2	60–89														
3a	45–59														
3b	30–44														
4	15–29														
5	< 15														
Ograničenja jednadžbi za procjenu GFR?	Schwartzova jednadžba iziskuje mjerenje koncentracije serumskog kreatinina enzimskom metodom.														
Kada i kome se može procijeniti eGFR?	Svim osobama kod kojih ne postoji akutno stanje, a određena im je koncentracija standardiziranog kreatinina u serumu.														
Kada i kome se ne može procijeniti eGFR?	U stanjima praćenim akutnim promjenama funkcije bubrega, stanjima nakon amputacije ekstremiteta i svim stanjima praćenim ekstremnim promjenama mišićne mase. Jako pretilim i pothranjenim osobama, trudnicama.														
Koja je uloga klirensa kreatinina u procjeni bubrežne funkcije?	Klirensom kreatinina se mjeri veličina glomerularne filtracije. Međutim, postoje brojni izvori varijabilnosti koji kompromitiraju točnost rezultata (fiziološki – tubularna sekrecija kreatinina, farmakološki – diuretici, analitički – interferenti, praktični – greške u skupljanju 24-satne mokraće). Stoga se za procjenu glomerularne filtracije preporuča eGFR izračunata iz koncentracije kreatinina u serumu.														

Preuzeto i prilagođeno iz internog dokumenta Kliničkog zavoda za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu Kliničke bolnice Merkur, uz prethodni pisani pristanak autora dokumenta.

Dodatak 3. Trenutno dostupni reagensi za određivanje kreatinina s informacijama o sljedivosti testa - neobjavljeni podaci autora Radišić Biljak V. i Jones G.

Tvrtka	Naziv testa	Metoda	Informacije o kalibraciji	"IDMS sljedivost"
Abbott		Jaffé	Vrijednosti kalibratora sljedive do SRM 967 upotrebom IDMS	da
Abbott		enzimska	Vrijednosti kalibratora sljedive do SRM 967 upotrebom IDMS	da
Abbott	Creatinine	Jaffé	Za informaciju o standardizaciji kalibratora pogledati Multiconstituent Calibrator obavijesni letak	nije deklarirano
Abbott	Creatinine (Enzymatic)	enzimska	Za informaciju o standardizaciji kalibratora pogledati MULTIGENT Clin Chem Cal obavijesni letak	nije deklarirano
Abbott	i-STAT creatinine	enzimska (puna krv)	Vrijednosti kreatinina, kontrola i kalibratora sljedive su prema US National Institute of Standards and Technology (NIST) (SRM967). Dodatne informacije dostupne u Abbott-u	da
Accurex	AutoZyme Creatinine	Jaffé	Nije naznačeno	nema podataka
AMS Diagnostics	Creatinine Reagent	Jaffé	Upotrebijebiti vodeni standard kreatinina ili odgovarajući serumski kalibrator	nema podataka
Arkray	Spotchem creatinine	Traka	Uzorak alibratora ili kalibracija pomoću kartice	nema podataka
Audit Diagnostics	Creatinine Jaffé	Jaffé	standard (177 umol/L)	nema podataka
Beckman Coulter	CR-S	Jaffé	IDMS (uz upute uz kalibrator, Aqua Cal)	da
Beckman Coulter	CR-E	enzimska	IDMS (uz upute uz kalibrator, Aqua Cal)	da
Beckman Coulter (Olympus)	Creatinine	Jaffé	Vrijednosti kalibratora sljedive do NIST ili Thermo Fisher Scientific2 / NERL ili referentne metode	da
Beckman Coulter	Creatinine	Jaffé	Vrijednosti kalibratora sljedive do NIST SRM 967 za metodu A. Vrijednosti kalibratora sljedive do NIST SRM 909b za metodu B.	da
Beckman Coulter	Creatinine (Enzymatic)	Enzimaska	Vrijednosti kalibratora sljedive do NIST SRM 967	da
BioMed Diagnostics	Creatinine	Jaffé, kolorimetrijska završna točka	Standard kreatinina (2.0 mg/dL) uz reagens	nema podataka

Tvrtka	Naziv testa	Metoda	Informacije o kalibraciji	"IDMS sljedivost"
BioMed Diagnostics	Creatinine	Jaffé	Standard kreatinina (2.0 mg/dL) uz reagens	nema podataka
Biotechnica	Creatinine	Jaffé	Koncentracija standarda u pakiranju reagensa određena uporabom NIST 914a internacionalnog standarda	da
BQ Kits	Creatinine Liquid Reagents Assay	enzimska	Kalibrator u sastavu pakiranja reagensa. Sljedivost do NIST SRM 914a.	da
Chemhouse	Creatinine (kinetic, Jaffés method)	Jaffé	Standard kreatinina 2 mg/dL	nema podataka
Diasys	Creatinine FS	Jaffé	Standard 2 mg/dl. Oduzeti 27 umol/L za kompenziranu metodu	da
Diasys	Creatinine PAP FS	enzimska	Standard (2 mg/dl).	da
Diazyme	Enzymatic creatinine	enzimska	Kalibrator u sastavu pakiranja reagensa, sljedivost do NIST SRM 967 (GC-IDMS and LC-IDMS)	da
Fortress diagnostics	Creatinine	Jaffé	Za automatske sustave preporučuje se kalibrator na bazi seruma radi eliminacije utjecaja matriksa koji se može javiti pri upotrebi vodenog standarda Fortress calibrator Cat BXCO321K/L/M	nema podataka
Fortress diagnostics	Creatinine	Jaffé - deproteinizirana	Kalibrator u sastavu pakiranja reagensa standard 177 umol/L.	nema podataka
Fortress diagnostics	Creatinine	Jaffé - deproteinizirana	Za automatske sustave preporučuje se kalibrator na bazi seruma radi eliminacije utjecaja matriksa koji se može javiti pri upotrebi vodenog standarda Fortress calibrator Cat BXCO321K/L/M	da
Fujifilm	Dri-chem slide CRE-PIII	enzimska (za Fuji analizator)	Sljedivost kalibratora: NIST (SRM 914) Referentni materijal je primjenjiv za referentnu metodu tvrtke Fujifilm i nije direktno primjenjiv za Fuji slide-ove (suha kemija)	da
Genzyme	Creatinine-S Assay	Jaffé	Kalibrator nije u sastavu pakiranja reagensa	nema podataka
I.S.E. S.r.l.	Creatinine	Jaffé	Multikalibrator I.S.E code R030000006	nema podataka
IBL America	Creatinine Liquid Reagents Assay	enzimska	Kalibrator u sastavu pakiranja reagensa. Sljedivost do NIST SRM 914a.	da

Tvrtna	Naziv testa	Metoda	Informacije o kalibraciji	"IDMS sljedivost"
ID Labs	IDTox Creatinine Enzymatic	Jaffé, microplate	standard "20 g/dL"	nema podataka
Ortho Clinical Diagnostics		enzimska	nema podataka	da
Nova Biomedical	Creatinine whole blood		nema podataka	prilagodljivo
Piccolo	Kidney Check	enzimska	nema podataka	nema podataka
Pointe Scientific	Creatinine reagent set	Jaffé	Upotrijebiti NIST sljediv standard kreatinina (2.5 mg/dL) ili serumski kalibrator.	nema podataka
Pointe Scientific	Creatinine reagent set	enzimska	Upotrijebiti NIST sljediv standard kreatinina (2.5 mg/dL) ili serumski kalibrator..	nema podataka
Robonik	Prietest Creatinine	Jaffé	U sastavu pakiranja reagensa standard (2 mg/dL)	nema podataka
Roche	Creatinine Jaffé method	Jaffé	Metoda je standardizirana prema IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry). U SAD-u metoda je standardizirana prema primarnom referentnom materijalu (SRM 914).	da
Roche	Creatinine Jaffé Gen.2	Jaffé	Metoda je standardizirana prema IDMS. U SAD-u metoda je standardizirana prema primarnom referentnom materijalu (SRM 914).	da
Roche	Crea plus	enzimska	Metoda je standardizirana prema IDMS	da
Roche	Crea plus ver.2	enzimska	Metoda je standardizirana prema IDMS	da
Sekisui	Enzymatic Creatinine 265 series	enzimska	nema podataka	da
Sekisui	Enzymatic Creatinine 265 series	Jaffé	nema podataka	da
Sentinel	Creatinine	Jaffé	nema podataka	nema podataka
Sentinel	Multigent Creatinine	enzimska	Korelacija s Roche enzymatic (on DXc)	da
Siemens-Advia		Jaffé	nema podataka	da

Tvrtka	Naziv testa	Metoda	Informacije o kalibraciji	"IDMS sljedivost"
Siemens - Advia		enzimska	nema podataka	da
Siemens - Dimension		Jaffé	nema podataka	ne
Spectrum (Egyptian Company for Biotechnology)	Creatinine - Jaffé (single reagent)	Jaffé	standard 2 mg/dl	nema podataka
Spinreact	Creatinine	Jaffé	Kalibracija s vodenim kalibratorom može dovesti do sistemske pogreške u automatiziranim postupcima. U takvim slučajevima upotrijebiti serumski kalibrator.	nema podataka
Spinreact	Creatinine	enzimska	Kalibracija s vodenim kalibratorom može dovesti do sistemske pogreške u automatiziranim postupcima. U takvim slučajevima upotrijebiti serumski kalibrator	nema podataka
Stanbio	Creatinine Liquicolor test (kinetic)	Jaffé	Standard u pakiranju reagensa	nema podataka
Thermo	Infinity Creatinine Liquid stable reagent	Jaffé	„Kalibrator ili pogodan vodeni standard kreatinina“. Preporučuje se vodeni standard ili serumski kalibrator sljediv do primarnog standarda (npr. NIST ili IRMM)	nema podataka
Thermo	Creatinine reagent - Enzymatic	enzimska	„Kalibrator ili pogodan vodeni standard kreatinina“. Preporučuje se vodeni standard ili serumski kalibrator sljediv do primarnog standarda (npr. NIST ili IRMM)	nema podataka
VITROSCIENT	Creatinine (fixed rate)	Jaffé	Standard nije defiran	nema podataka
VITROSCIENT	Creatinine (fixed rate)	Jaffé, deproteinised	Standard nije definiran	nema podataka
WAKO	Creatinine M L-type	enzimska	Wako system calibrator (dostupan zasebno)	nema podataka
Wiener	Creatinina directa	Jaffé	Standard kreatinina 20 mg/l	nema podataka
Wiener	Creatinina directa	enzimska	Wiener Lab Calibrator (3 vrijednosti ovisne o Wiener metodi)	nema podataka
DiaSystem Scandinavia AB	Creatinine Jaffé	Jaffé	Kalibrator sljediv do NIST 9167, oduzeti 27 umol/L	da

Tvrtna	Naziv testa	Metoda	Informacije o kalibraciji	"IDMS sljedivost"
Medichem		enzimska	nema podataka	nema podataka
Randox		enzimska	nema podataka	nema podataka
Diachem	CREATININE ENZYMATIC	enzimska	kalibracija: S2: standard kreatinina u pakiranju ili Roche C.F.A.S. (Calibrator for automated system) ili Roche C.f.a.s ili Randox cal level I ili level II	nepoznato
Pariksha Biotek	CREATININE - 2R KIT	Jaffé	Nije poznato	nema podataka
Coral Clinical Systems	Creatinine Kit (Mod Jaffé's kinetic method)	Jaffé	standard sastavu pakiranja 177 umol/L . "standard je sljediv do referentnog materijala (SRM) 909b."	nema podataka
Ensure Biotech	Creatinine EPK	Jaffé	standard u sastavu pakiranja 177 umol/L	nepoznato
Kamineni Life Sciences	Lifechem Creatinine-LR	Jaffé	standard u sastavu pakiranja 177 umol/L	nepoznato
KEE GAD Biogen	Creatinine (Jaffé's method)	Jaffé	standard u sastavu pakiranja 177 umol/L	nepoznato
Recombigen	Creatinine (Alkaline Picrate method)	Jaffé s deproteinizacijom	standard u sastavu pakiranja 177 umol/L	nepoznato
AGGAPE Diagnostics	Enzymatic Creatinine	enzimska	standard u sastavu pakiranja 177 umol/L	nepoznato
Linear Chemicals SL	Cromatest Creatinine	Jaffé	standard u sastavu pakiranja 177 umol/L.. " „Primarni standard na bazi organskog matriksa sljediv do SRM 914a."	nema podataka
Polymer Technology	PTS PANELS Creatinine Test Strips	enzimska test traka za CadioChek PA analyser	Prediktivna jednadžba: $A=0.93 \times B + 0.49$ mg/dL	nema podataka
bioMerieux SA	Créatinine cinétique (CREA)	Jaffé	- Calimat (Ref. 62 321): multiparametrijski kalibrator sljediv do SRM 909 ili - upotrijebiti reagens 1 (Ref. 61 162) povezan s SRM 914 Titar Reagens 1: 132,6 $\mu\text{mol/L}$ Vodena otopina priređena s 99% čistim kreatininom	nema podataka
Dijagnostika d.o.o.	Kreatinin kinetički	Jaffé	Vodeni standard ili se preporučuje serumski kalibrator s vrijednošću sljedivom do primarnog standarda (npr. NIST or IRMM)	nema podataka

Tvrtka	Naziv testa	Metoda	Informacije o kalibraciji	"IDMS sljedivost"
Dijagnostika d.o.o.	Kreatinin DST (liquid)	Jaffé	Vodeni standard ili se preporučuje serumski kalibrator s vrijednošću sljedivom do primarnog standarda (npr. NIST or IRMM)	nema podataka
Horiba ABX SAS	ABX Pentra Creatinine 120 CP	Jaffé	Potreban ABX Pentra Multical	nepoznato
Horiba ABX SAS	ABX Pentra Enzymatic Creatinine CP	enzimska	Potreban ABX Pentra Multical	nepoznato
Human	auto-CREATININE liquicolor	Jaffé	auto-CREATININE je kalibriran s AUTOCAL, koji je sljediv do referentnog materijala SRM 909b level2.	nema podataka
Human	CREATININE (ENZYM) liquicolor	enzimska	Metoda je sljediva do SRM 909c.	nema podataka
Human	CREATININE liquicolor	Jaffé	Metoda je sljediva do SRM 909c.	nema podataka

Dodatak 4. Komentari i sugestije recenzenata i odgovori autora

Komentari recenzenata	Odgovori autora
<p>Recenzenti 2, 9, 11 Tablicu 1 trebalo bi bolje opisati, jer, kao što možemo vidjeti u Tablici 1, postoji više parametara za dijagnostiku i evaluaciju KBB (ne samo eGFR i proteinurija). Iako se stupnjevanje KBB temelji gotovo isključivo na dva laboratorijskih parametara: procjena glomerularne filtracije i albuminurija (što se može vidjeti kasnije) mislim da treba bolje objasniti Tablicu 1, a neke od laboratorijskih parametrima spomenuti kasnije u tekstu. “Kraći prikaz drugih mogućih biljega oštećenja bubrega bi poboljšao rukopis.</p>	<p>Zahvaljujemo na komentaru, slijedeći odlomak uveden je u tekst: „Ostali laboratorijskih kriteriji za dijagnosticiranje KBB uključuju abnormalnosti sedimenta mokraće i biljege oštećenja bubrega (Tablica 1). To uključuje elemente poput stanica bubrežnih tubula, eritrocitnih, leukocitnih, grubo granuliranih i drugih vrsta cilindara, te velik broj dismorfičnih eritrocita. Patološke promjene koncentracije elektrolita (Tablica 1) mogu biti posljedica poremećaja bubrežne tubularne reapsorpcije i sekrecije. Ovi sindromi su rijetki, ali su karakteristični za bolest bubrega (1)“</p>
<p>Recenzent 8 ukazuje na problem s referentnim vrijednostima u nekim dobnim skupinama. Primjedba se ne može u cijelosti odbaciti jer još je nekoliko recenzenata (npr. recenzent 11) predložilo da se u tekstu prikažu referentne vrijednosti. Bilo bi korisno, naći prostora i naglasiti literaturne izvore, nacionalne preporuke koje uključuju i preporučene referentne intervale za sve dobne skupine.</p>	<p>Prikazani su važeći referentni intervale – Tablica 5. Pribavljena je suglasnost za reprodukciju teksta. Dodana je literatura koja upućuje na pedijatrijske referentne intervale – CALIPER i prijenos intervala na različite analitičke sustave. Izdana je nova preporuka koja je adekvatno objašnjena u tekstu: Perzistirajući problem pedijatrijskih referentnih intervala je značajno umanjen osnivanjem nove opsežne baze pedijatrijskih referentnih intervala. Baza je dio značajne inicijative kanadskih laboratorijskih stručnjaka, tzv. CALIPER (engl. <i>Canadian Laboratory Initiative in Pediatric Reference Intervals</i>) baza (CALIPER Study – CALIPER Pediatric reference Intervals Available at: http://www.sickkids.ca/Caliperproject/intervals/index.html Pristupljeno 2. kolovoza 2016., Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Khun Chan M, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. <i>Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. Clin Chem</i> 2012; 58:854–68. Trebala bi biti od pomoći kako laboratorijima, tako i pedijatrima u što točnijoj interpretaciji nalaza. U skladu s CLSI preporukama, do sada su publicirani mnogi radovi koji su prikazali primjenjivost pedijatrijskih referentnih intervala iz CALIPER baze na druge analitičke platforme i druge populacije (Higgins V, Khun Chan M, Nieuwesteeg M, Hoffman BR, Bromberg IL, Gornall D, et al. <i>Transference of CALIPER pediatric reference intervals to biochemical assays on the Roche cobas 6000 and the Roche Modular P. Clin Biochem</i> 2016;49:139–49; Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Khun Chan M, Binesh Marvasti T, Randell E, et al. <i>CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: Direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. Clin Biochem</i> 2013;46:1197–219). Laboratorijski stručnjaci se također upućuju na inicijativu Međunarodnog udruženja za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (engl. <i>International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC</i>) za pedijatrijske referentne intervale (42). Web stranica IFCC-a – Pediatric Reference Range Initiatives – nudi mnoge korisne informacije o ovoj delikatnoj temi (42).</p>

<p>Recenzent 13 Ukoliko je moguće, molim uključivanje sljedeće preporuke u tekst. "Koji je točno, uzorak mokraće, potreban za mjerenje izlučivanja albumina ili ukupnih proteina? Koji vremenski određen uzorak mokraće? (Uvod- stranica 3 - red 11) "- Ako i nadalje smatrate da to ovisi o voditelju laboratorija ili ustanovi, navedite takvo objašnjenje u smjernicama (npr. " vrsta uzorka, vrijeme uzimanja uzorka odredit će ustanova)</p>	<p>Hvala na komentaru. U tekst je dodana rečenica: „Odgovarajuću vrstu uzorka i vrijeme skupljanja treba navesti u uputama za pacijente koje osigurava laboratorij.“</p>
<p>Recenzent 13 "Turbidimetrijski mjerni postupci za određivanje albumina u mokraći imaju linearnost do 300 mg/L. Visoke vrijednosti albumina u mokraći treba razrijediti. Tada imamo više razrjeđenja za jedan uzorak mokraće, a potrošnja reagensa je veća za određivanje albumina u mokraći. Kada je rezultat proteina u mokraći određenih test trakom "++" ili "+++", potrebno je najprije odrediti koncentraciju ukupnih proteina ili koncentraciju albumina u mokraći? "- Možete li razmotriti ovu preporuku i dati odgovor u preporukama.</p>	<p>Ukupni proteini i albumin predstavljaju dvije različite pretrage te se ne bi smjeli zamjenjivati bez izričitog zahtjeva nadležnog liječnika. Također, svakom pacijentu koji ima određivanje omjera albumina i kreatinina ili omjera proteina i kreatinina ne mora nužno biti tražena i pretraga mokraće test-trakom. Granice linearnosti reagensa za albumin u mokraći ovise o proizvođaču metode, te nisu uniformne do 300 mg. Višestruka razrjeđenja u nekim prilikama predstavljaju ponekad uobičajeni dio našeg posla.</p>
<p>Recenzent 17 "Iako su Westgard parametri prihvatljivi, ne mislim da su vrlo praktični. Broj nakon decimalne oznake je nedosljedan pa bi zaokruživanje na cijeli broj bilo odgovarajuće. Također problematična može biti ciljna vrijednost iskazana u postocima, osobito ako se mjerenje provodi na niskim razinama (blizu nule). " Želim biti od koristi, pa molim da u rukopis uključite literaturu (Sandberg i suradnici Clin Chem Lab Med 2015; 53 (6). 833-5).</p>	<p>Zahvaljujemo na komentaru Referenca je uvedena u tekst kao referenca 13.</p>
<p>Recenzent 18 U dijelu prijeanalitičke i analitičke faze korisno bi bilo detaljnije navesti preporuke za kreatinin, ali i albumine i proteine. Kao što je prikazano čini se da je samo naveden popis različitih zapažanja i mogućnosti bez preporuka. "</p>	<p>Tablica 3 i Tablica 7 su modificirane, dodana je kolona „Moguće rješenje“ za one probleme na koje se može utjecati. Također je pojašnjeno u tekstu: „Na većinu navedenih čimbenika se ne može utjecati, međutim laboratorijski stručnjaci i liječnici trebaju biti svjesni postojećih ograničenja. Laboratorijski stručnjaci se upućuju na prethodno opisan Dodatak 2 koji će biti od pomoći, kako u komunikaciji s pacijentom, tako i u komunikaciji s nadležnim liječnikom. Prijeanalitički čimbenici koji se djelomično mogu kontrolirati uglavnom su vezani uz kvalitetu uzorka. Laboratorijski stručnjaci bi u tu svrhu trebali potpuno implementirati postojeće nacionalne preporuke za vensko i kapilarno vađenje krvi (Nikolac N, Šupak-Smolčić V, Šimundić A-M, Čelap I. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: national recommendations for venous blood sampling. Biochem Med (Zagreb) 2013; 23: 242 – 54; Lenicek Krleža J, Dorotic A, Grzunov A, Maradin M. Capillary blood sampling: national recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Biochem Med (Zagreb) 2015; 25:335 – 58).“</p>

- te

„Rukovanje lipemičnim uzorcima opsežno je opisano u dostupnom 273 revijalnom članku autorice Nore Nikolac *Nikolac N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. Biochem Med (Zagreb) 2014; 24: 57-67*“

- i još

Na većinu navedenih čimbenika se ne može utjecati, međutim laboratorijski stručnjaci i liječnici trebaju biti svjesni postojećih ograničenja. Čimbenici koji se mogu kontrolirati uključuju uzorkovanje odgovarajućeg uzorka mokraće. Pacijent mora biti odgovarajuće pripremljen za uzorkovanje te mu se treba objasniti zašto se uzima uzorak mokraće. Idealno bi bilo ponuditi upute za adekvatno uzorkovanje mokraće i u pisanom obliku. Laboratorijski stručnjaci se upućuju na standarde dobre stručne prakse koje je objavila HKMB - Upute za uzimanje uzorka mokraće za kvalitativnu analizu (*Standardi dobre stručne prakse. Upute za uzimanje uzorka mokraće za kvalitativnu analizu.*) Dostupno na: <http://www.hkmb.hr/povjerenstva/strucna-pitanja.html> Pristupljeno 3. kolovoz, 2016.). Biološki (in vivo) čimbenici, koji mijenjaju pravu koncentraciju mjenog parametra u uzorku mokraće, uzrokuju probleme u interpretaciji nalaza, unatoč točnom mjernom procesu. Ti čimbenici se nazivaju faktori utjecaja te bi moguće interferencije trebale biti dobro objašnjene pacijentu prije samog uzorkovanja mokraće (*Kuori T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest 2000;60:1-96.*)“

Recenzent 19

Sažetak

Sažetak je previše bavi pojašnjavanjem pozadine problema za koju smatram da je treba pojasniti ukratko, u samo 1-2 rečenice. Ostatak Sažetka treba pokazati ključne točke cilja i opsega kao što je to učinjeno u sažetku dokumenta.

Sažetak je prerađen prema preporukama recenzenata.

„Kronična bolest bubrega (KBB) je često kliničko stanje sa značajnim neželjenim posljedicama po pacijenta te je prepoznata kao značajan javnozdravstveni problem. Uloga laboratorijske medicine u dijagnostici i praćenju KBB je od velike važnosti: dijagnostika i stupnjevanje bolesti temelje se na procjeni glomerularne filtracije (eGFR) i procjeni albuminurije (ili proteinurije). Stoga je zajednička radna skupina Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu i Hrvatske komore medicinskih biokemičara priredila ove preporuke za laboratorijsku dijagnostiku kronične bubrežne bolesti. Ključni ciljevi implementacije nacionalnih preporuka za dijagnostiku i liječenje KBB su:

1. Osigurati dobru komunikaciju između laboratorijskih stručnjaka i relevantnih kliničara, kao što su nefrolozi ili specijalisti opće/obiteljske medicine.
2. Osigurati svim pacijentima istu dostupnost laboratorijske dijagnostike.
3. Koncentraciju kreatinina mjeriti metodama sljedivim do metode izotopne dilucijske masene spektrometrije (IDMS) uz minimalno odstupanje (engl. *bias*) i dozvoljenu nepreciznost.
4. Odabrati odgovarajuću prediktivnu jednadžbu za eGFR. Preporučena je CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) jednadžba iz 2009. godine.
5. Prilikom izvještavanja ključnih laboratorijskih pretraga (kreatinin, eGFR, omjer albumina i kreatinina, omjer proteina i kreatinina) koristiti odgovarajuće mjerne jedinice.

	<p>6. Pružiti odgovarajuću informaciju o ograničenjima mjerenja koncentracije kreatinina.</p> <p>Preporuke su koncipirane na način da razjasne kritične točke kod četiri osnovna laboratorijska testa koja se koriste u laboratorijskoj dijagnostici KBB. Temelje se na međunarodnim smjernicama za procjenu i praćenje KBB „Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease“</p>
<p>Dokumentu je potrebno restrukturiranje. Predlažem sljedeće odjeljke:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kako su nastale ove preporuke? 2. Ciljevi i opseg (molimo definirati kome su ove preporuke upućene) 3. Uvod (učestalost bolesti, epidemiologija, pozadina problema) 4. Preporuke 5. Kako implementirati ove preporuke? (koraci koje svi odgovorni sudionici trebaju poduzeti kako bi se u potpunosti provele preporuke) 6. Sažetak i zaključne primjedbe / budući izazove 	<p>Hvala na komentaru. Dokument je prerađen prema recenzentovim prijedlozima. Uveli smo odlomak u kojem se navodi način nastanka preporuka, kao i sažetak s završnim primjedbama / budućim izazovima. Primjena preporuka prikazana je u Dodatku 1.</p>
<p>Kako su nastale preporuke</p> <p>U prvom dijelu (Kako su nastale preporuke) navedite detaljan opis postupka koji su se koristili za razvoj preporuka, kako se procjenjivala kvaliteta studija, kako je provedeno pretraživanje literaturnih podataka, kako su stručnjaci pozvani na uvid i komentare, te jesu li preporuke bile dostupne za javnu raspravu? Jesu li liječnici bili uključeni u izradu dokumenta? Također, navedite jasno, suglasnost za uporabu KDIGO dokumenta u svrhu priređivanja preporuka.</p>	<p>Zahvaljujemo na komentaru. Dodali smo odlomak: „Naše nacionalne preporuke za laboratorijsku dijagnostiku KBB uglavnom se temelje na smjernicama KDIGO iz 2012 koje se uz pisanu suglasnost autora, djelomično mogu reproducirati“.</p> <p>Osim toga, na kraju odlomka Pozadina, pojašnjen je postupak revizije:</p> <p>„Iako se Nacionalne preporuke uglavnom temelje na smjernicama KDIGO iz 2012, sadrže i novije literaturne podatke. Naš glavni cilj je bio donijeti preporuke koje se mogu lako primijeniti u svakom MBL u Hrvatskoj. Nacrt preporuka poslan je na mišljenje brojnim domaćim i međunarodnim stručnjacima, a sam je tekst također bio dostupan za javnu raspravu. Svi komentari su pažljivo razmotreni i ugrađeni u konačnu verziju preporuka“.</p>
<p>Uvod</p> <p>U uvodnom dijelu navedite neke epidemiološke podatke za kroničnu bolest bubrega u Hrvatskoj, dostupnost liječenja, smrtnost, itd. Osim toga, autori mogu dati kratak sažetak svojih nedavnih otkrića o korištenju laboratorijskih ispitivanja u vezi s KBB. Koji su glavni problemi identificirani u ovom istraživanju?</p>	<p>Zahvaljujemo na komentaru:</p> <p>U Uvodnom dijelu dodali smo dodatni odlomak.</p> <p>„Mnogi radovi prikazuju učestalost KBB u općoj populaciji, međutim, među njima postoje značajne razlike u metodama koje su se koristile za probir opće populacije i procjenu funkcije bubrega (Bruck K, Jager kJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Ärnlöv J, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic review. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2015;30:iv6-iv16 Takva raznolikost otežava usporedbu radova ...“</p> <p>i</p> <p>„Iako je u Hrvatskoj dostupno liječenje i dijalizom i transplantacijom, ne postoje podatci službene, u potpunosti završene epidemiološke studije KBB, (Prof. Mirjana Sabljarić-Matovinović, osobna komunikacija s prof. Sanjinom Račkim, predsjednik Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora) (http://www.hdndt.org/index.html, pristupljeno 12. travnja 2016)“.</p> <p>Autori su ukazali na glavne probleme u Hrvatskoj povezane s dijagnostikom KBB-a:</p>

	„Najvažniji problem predstavlja činjenica da laboratoriji još uvijek koriste metode za određivanje kreatinina koje nisu standardizirane i ne iskazuju eGFR vrijednosti Također, većina laboratorija ne određuje koncentraciju albumina u mokraći, osobito u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (8).“
Preporuke Predlažem da svaka preporuka bude jasno označena. Možda bi čak mogle biti numerirane. Svaka preporuka trebala bi biti popraćena objašnjenjem i potkrijepljena referencama. Budući da neke preporuke nisu lako provedive, predlažem da autori klasificiraju preporuke npr tip I i tip II (I nosi oznaku preporučljivog ili čak i obveznog, a II oznaku samo preporuke) što naravno ne mora biti obvezujuće. Postupke klasifikacije treba objasniti u prvom dijelu dokumenta (Kako su razvijene preporuke?).	Naše preporuke pisane su s jasnom namjerom primjene u svakom medicinsko biokemijskom laboratoriju, uz jednostavnost njihovog uvođenja. Dakle, ne mislimo da bismo trebali preporuke gradirati na tip I ili tip II. Niti jedna od preporuka nije obavezna. One su upravo to - preporuke dobre laboratorijske prakse. Odluka je laboratorijskog rukovodstva provoditi ih ili ne.
Kako implementirati ove preporuke Navedite upute korak po korak o tome kako laboratoriji trebaju primijeniti sve preporuke. Što bi pojedini laboratorij trebao učiniti kako bi u potpunosti uspostavio preporuke iz ovog dokumenta? To bi mogao biti dijagram toka ili kontrolni popis	Zahvaljujemo na komentaru. Uveli smo Dodatak 1 kao uputu za korak-po-korak primjenu i preimenovali postojeći Dodatak 1 u Dodatak 2.
Sažetak i zaključci Na kraju dokumenta preporučljivo je dodati kratki odlomak o budućim perspektivama i izazovima. Novi biljezi? Nedavni članak objavljen u ovom časopisu (Pedroza-Díaz J, Röthlisberger S. Advances in urinary protein biomarkers for urogenital and non-urogenital pathologies. Biochem Med (Zagreb). 2015;25(1):22-35.) vrlo je pregledno pokazao potencijalnu uporabu nekih novih proteinskih biljega z KBB.	Zahvaljujemo na komentaru. Struktura članka je promijenjena s općim zaključkom na kraju. Uveden je predloženi literaturni navod: „U laboratorijskoj dijagnostici KBB u Hrvatskoj postoje mnogobrojni problemi koje treba riješiti (8). Iako postoje brojni potencijalni biljezi za rano otkrivanje KBB (Pedroza-Díaz J, Röthlisberger S. Advances in urinary protein biomarkers for urogenital and non-urogenital pathologies. Biochem Med (Zagreb). 2015;25(1):22-35.), s obzirom na informacije prikupljene putem provedene ankete (8), rješavanje problematike u hrvatskim MBL obuhvaća zasad samo temeljnu razinu... Kako bi to postigli, prvi cilj je uvesti standardizirane testove za mjerenje kreatinina i izvještavanje eGFR u svim medicinsko biokemijskim laboratorijima. U skladu s time, drugi cilj je uskladiti odabir uzorka za mjerenje omjera albumin/kreatinin i proteini/kreatinin i mjernih jedinica izvještavanja. Budući zadaci uključuju edukaciju u provedbi preporuka i provođenje ankete kojom bi se prepoznale "slabe točke" procesa uvođenja preporuka. Dobiveni podaci biti će polazište za drugo izdanje preporuka“
Autori navode da: ... Za početnu procjenu proteinurije preporučuju se određivanja (po redosljedu ili izboru, ali svakako u svim slučajevima poželjan je uzorak jutarnje mokraće). Zašto i kada treba učiniti početnu procjenu proteinurije ? Molim definirajte populaciju koja bi trebala biti pretražena na proteinuriju.	Zahvaljujemo na komentaru . Sljedeći odlomak je nadodan u Uvod: „Određivanje eGFR i omjera albumina i kreatinina u svrhu otkrivanja KBB-a treba ponuditi svim osobama s nekim od sljedećih faktora rizika: - šećerna bolest - hipertenzija - akutno zatajenje bubrega - kardiovaskularna bolest (ishemična bolest srca, kronično zatajenje srca, periferna ili cerebralna vaskularna bolest)

Isto tako, ako je poželjan uzorak jutarnje mokraće, navedite nešto o ostalim uzorcima mokraće. Jesu li također prihvatljivi? Zašto da i zašto ne? Je li izvještavanje rezultata isto bez obzira upotrebljeni uzorak mokraće?

- strukturna bolest bubrega, ponavljajući bubrežni kamenci ili hipertrofija prostate
- multisistemske bolesti s mogućim uključivanjem bubrega-npr. sistemski eritemski lupus
- zatajenje bubrega u obiteljskoj anamnezi (G5 faza GFR) ili nasljedna bolest bubrega
- hematurija. (7) "

Zahvaljujemo na komentaru, dodane su rečenice u Uvod „U svim slučajevima preporučuje se prva jutarnja mokraća, no može se koristiti i slučajni uzorak“.

i „Izražavanje rezultata je isto za prvi jutarnji, kao i za slučajni uzorak mokraće“

Autori navode da su svi pacijenti trebaju dobiti istu razinu laboratorijske dijagnostike. Što podrazumijevaju pod pojmom razina laboratorijske dijagnostike? Da li se to odnosi na iste metode? Istu analitičku kvalitetu? Isti TAT? Isti način izvještavanja rezultata? Navedite.

Zahvaljujemo na komentaru:
Rečenica je preformulirana: "2. Osigurati svim pacijentima istu dostupnost laboratorijske dijagnostike."

Odjeljak 1.1. kreatinin

Postoji mnogo različitih metoda određivanja kreatinina i ponekad iz uputa proizvođača nije jasno koja metoda je kompenzirana a koja nije, koja je sljedeća do IDMS metode, itd ...

Mogu li autori možda navesti popis kompenziranih metoda i njihove karakteristike (kinetički test, Jaffe test, kompenzirana metoda završetočke itd)? Od pomoći bila bi možda i tablica s testovima dostupnim u Hrvatskoj. Barem onih testova nekih većih proizvođača (Roche, Abbott, Beckman Coulter, Siemens). Također molim da navedete ako je kalibracija standardizirana do IDMS od strane svih glavnih svjetskih proizvođača?

Hvala na prijedlogu. Dodali smo neke rečenice:

„S obzirom na činjenicu da postoje mnogi testovi za određivanje kreatinina koji nisu sljedivi do IDMS, a i za one koji jesu sljedivi ne postoje podaci za korisnika (Jones GRD. Creatinine assays – global progress on implementing IDMS traceability. Clin Chem Lab Med 2015;53(Special Suppl):S1074) Za nove vrijednosti kalibratora, kontrola i odsječka treba se obratiti osobama zaduženim za aplikacije iz tvrtke od koje se dobivaju reagensi, kontrole i kalibratori odnosno čiji je analizator na kojem se određuje kreatinin. Popis dostupnih testova za određivanje kreatinina testovima, kao i informacije o sljedivosti, prikazane su u Dodatku 3. Međutim, laboratorijski stručnjaci trebali bi biti svjesni da je popis podložan promjenama i uvijek bi trebali biti pravovremeno upoznati s najnovijim informacijama“

Također, dodan je Dodatak 3 s popisom nekih dostupnih testova za određivanje kreatinina i informacijama o sljedivosti.

Analitička faza - kreatinin

Autori navode da visoke koncentracije bilirubina mogu ometati Jaffe-ovu metodu. Budući se ikterija ne može izbjeći, autori bi mogli navesti svoje preporuke za ikterične uzorke? Koji je preporučeni postupak s ikteričnim uzorcima? Što je s hemolizom i lipemijom?

Zahvaljujemo na komentaru.

Nema jedinstvene preporuke u vezi interferirajućih tvari, za sve metode koje imamo na raspolaganju. Svaki laboratorij mora uspostaviti svoj vlastiti postupak za rješavanje interferencija. Najbolji način je provjera tvrdnji proizvođača.

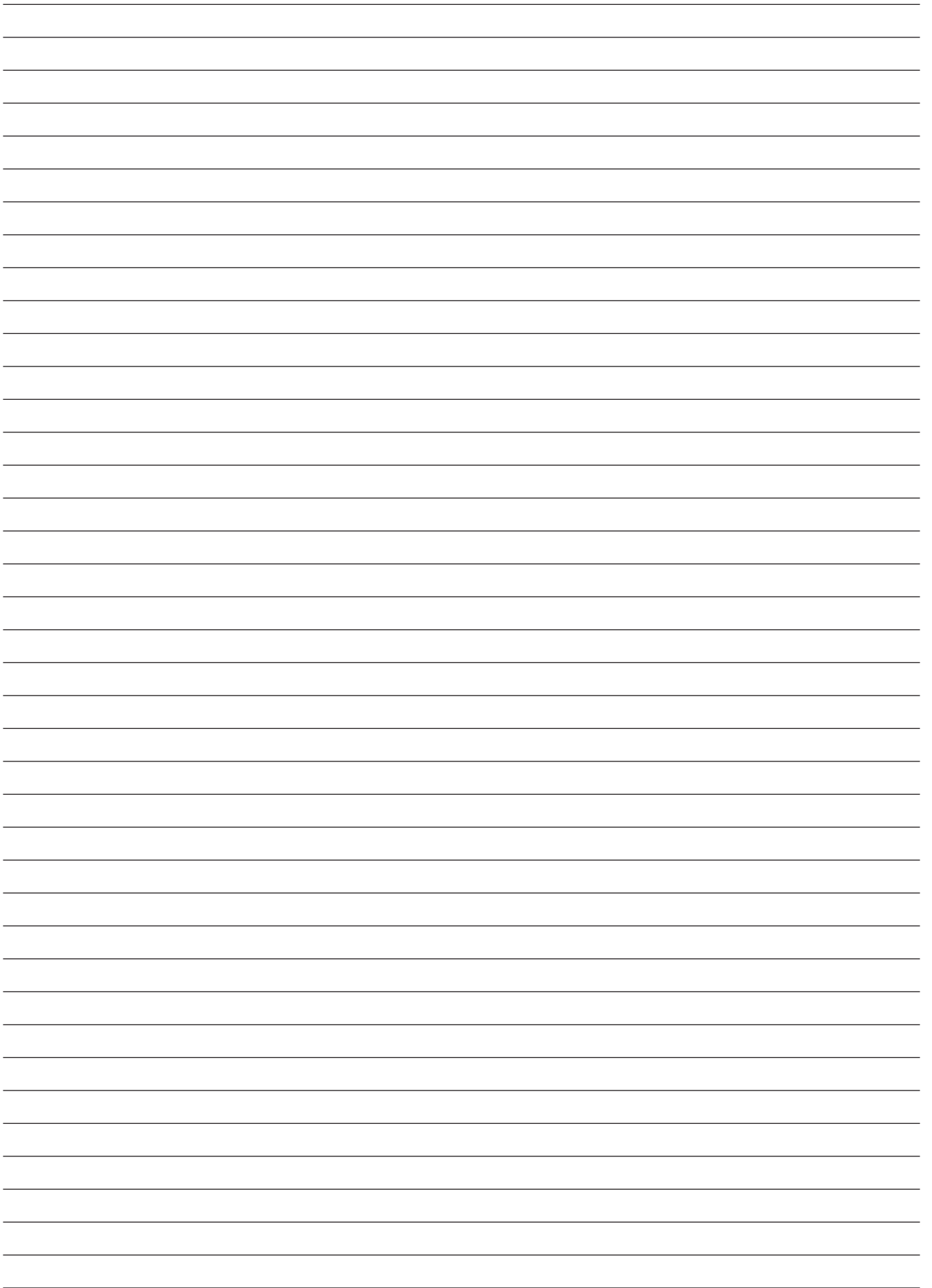
Dodatna ulomak uveden je u podnaslovu 1. Kreatinin:

“ Utjecaj interferirajućih tvari rjeđi je u enzimskim metodama, ali nijedan postupak nije izuzet i ovisi o metodi i korištenom testu (17, Nikolac N, Celap I, Filipi P, Hemar M, Kocijancic M, Miler M, et al. Croatian laboratories have a good knowledge of the proper detection and management of hemolyzed, icteric and lipemic samples. Clin Chem Lab Med 2015, aop). Neprepoznati utjecaji (endogeni ili egzogeni) mogu dovesti do lažnog nalaza te time i pogrešne dijagnoze. Da bi se sistematizirale korektivne mjere, kao dio ukupnog sustava kvalitete, kad se pojavi interferencija prvi korak trebaju biti specifikacije u kojima se navode ispitivanja provedena od strane samog proizvođača (Dimeski G. Interference Testing. Clin Biochem Rev 2008;29:S43-S48.).

	<p>Međutim, pokazalo se da postoje značajne razlike između navoda proizvođača i izmjerenih rezultata (Čuljak M, Nikolac N, Šimundić AM Clin Chim Acta 2015, 446. 261-2). Stoga svaki laboratorij treba verificirati podatke koje je deklarirao proizvođač i odrediti vlastite kriterije prihvatljivosti (Nicolac N, Simundic AM, Miksa M, Lima-Oliveira G, Salvagno GL, Caruso B, et al. heterogeneity of manufacturers' declarations for lipemia interference – An urgent call for standardization. Clin Chim Acta 2013;426:33-40)</p>
<p>Analitička faza - Albumin Umjesto imunoloških testova, molimo vas da koristite imunokemijski test. Autori navode da su glavni uzroci varijacija u mjerenju albumina u mokraći izvan analitičkog procesa, u prijeanalitičkoj i poslijeanalitičkoj fazi. Mogu li autori navesti koje su to uzroci i kako njima upravljati da bi se izbjegle pogreške? Ključni prijeanalitički problemi i zahtjevi za najčešće analite u mokraći lijepo su sažeti u sveobuhvatnom pregledu objavljenom nedavno Delanghe J, Speeckaert M. Preanalytical requirements of urinalysis. Biochem Med (Zagreb). 2014;24(1):89-104. Mogu li autori komentirati nefelometrijsko određivanje kao mogući mjerni postupak za albumin u mokraći?</p>	<p>Pojam imunokemijski test je uveden. Rečenica je preuređena: " Glavni uzroci varijacija u mjerenju albumina u mokraći uglavnom su izvan samog analitičkog procesa, u prijeanalitičkoj fazi (kao što je opisano u prethodnom poglavlju) i poslijeanalitičkoj fazi (različite mjerne jedinice, različite cut-off vrijednosti, različiti načini izvještavanja rezultata) " Nadamo se da će ove vrlo jednostavne preporuke, pomoći laboratorijima u upravljanju mogućim pogreškama. Hvala za predloženu referencu. Dodali smo odlomak navodeći referencu: "Posebnu pažnju treba obratiti na vrstu posuda za uzorkovanje. Opaženo je da pri niskim koncentracijama albumina, adsorpcija na površini spremnika za mokraću može dovesti do dodatnog relativnog gubitka: nespecifična adsorpcija je izračunata na <1 mg / L s hidrofilnim površinama i <2 mg / L uz ne hidrofilne površine. Dodatak ionskih deterdženata ili korištenje hidrofilnih površina može smanjiti i adsorpciju i denaturaciju (Delange J, Speeckaert M. Preanalytical requirements of urinalysis. Biochem Med (Zagreb) 2014;24:89-104) ". Sljedeće rečenice uvedene su u vezi standardizacije albumina: " Metoda za koju se očekuje preporuka JCTLM-a je LC- IDMS metoda razvijena pri referalnom laboratoriju Mayo klinike (Mayo Clinic Renal Reference Laboratory) koja je trenutno na validaciji Nacionalnog Instituta za standarde i tehnologiju (NIST) (Graziani MS, Plebani M. The standardization of the urine albumin assays: no longer deferrable. Editorial. Clin Chem Lab Med 2015;53:1657-9.) Većina metoda je trenutno standardizirana prema kalibratoru baziranom na serumu (CRM 470) kojeg distribuira IRMM (Institute for Reference 416 Materials and Measurements) Europske komisije (1), Međutim, sada je dostupan NIST 417 SRM 2925 koji sadrži čisti albumin namijenjen kalibraciji LC-IDMS. U tijeku je procjena mogućnosti zamjene NIST SRM 3666 koji sadrži albumin iz smrznute ljudske mokraće, a namijenjen je kalibraciji rutinskih testova. (Graziani MS, Plebani M. The standardization of the urine albumin assays: no longer deferrable. Editorial. Clin Chem Lab Med 2015;53:1657-9)</p>
<p>Izveštavanje rezultata Autori navode da bi prilikom izveštavanja vrijednosti kreatinina u serumu i mokraći dobivenih standardiziranim testom, laboratoriji trebali koristiti revidirane referentne intervale objavljene od strane Hrvatske komore medicinskih biokemičara u 2010. Reference 20 i 21 su na hrvatskom jeziku. Molim Vas možete li dati preporučene referentne intervale u ovom dokumentu?</p>	<p>To je dovoljno opisano u dijelu 1. kreatinin: " Standardizacija (kompenzacija) fotometrijske metode po Jaffé-u podrazumijeva promjenu vrijednosti kalibratora i kontrola u smislu sljedivosti do IDMS metode te promjenu odgovarajućeg odsječka (faktor B, odsječak i sl., ovisno o analizatoru). S obzirom na činjenicu da postoje mnoge metode za određivanje kreatinina koje nisu sljedive do IDMS, a za one koje su sljedive ne postoje podaci, proizvođači moraju jasno korisnicima naznačiti o kojoj se metodi radi (Jones GRD. Creatinine assays – global progress on implementing IDMS traceability. Clin Chem Lab Med 2015;53:S1074).</p>

<p>Mogu li autori dati opis standardiziranog testa za kreatinin? To nije spomenuto ranije u ovom dokumentu.</p>	<p>Za nove vrijednosti kalibratora, kontrole i odsječka, laboratorijski stručnjaci se trebaju obratiti osobama za aplikacije u tvrtkama od kojih laboratorij naručuju reagensa, kontrole i kalibratore ili čiji analizator koriste za određivanje kreatinina. Popis dostupnih testova za određivanje kreatinina testovima, kao i informacije o sljedivosti, prikazane su u Dodatku 3. Međutim, laboratorijski stručnjaci moraju biti svjesni da je popis podložan promjenama o kojima bi trebali biti ispravno informirani najnovijim letcima za uporabu.</p> <p>Također, dodan je Dodatak 3 s popisom nekih dostupnih testova za određivanje kreatinina i informacijama o sljedivosti.</p>
<p>Što ako laboratorij ne koristi enzimsku metodu, kako će eGFR izraditi u pedijatrijskoj populaciji? Što je s djecom između 17 i 18 godina?</p>	<p>Zahvaljujemo na komentaru</p> <p>Iako je ovo odluka stručnog laboratorijskog rukovodstva i stručnjaka, postoje znatan broj dokaza da su enzimski postupci za određivanje kreatinina poželjni za procjenu funkcije bubrega kod pedijatrijskih populacije (Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. Clin Chem 2009;55:549-58; Johnson DW, Jones GRD, Mathew TH, Ludlow MJ, Doogue MP, Jose MD, et al. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: new developments and revised recommendations. Med J Aust 2012;197:222-23 (4). Naš cilj je prirediti laboratorijske preporuke o najboljoj laboratorijskoj praksi. Njihova primjena ovisna je o odlukama laboratorijskog rukovodstva.</p>
<p>Tablica 1 Molimo Vas da izjavu o KDIGO suglasnosti za uporabu smjernica stavite kao napomenu uz tablicu. Naslov tablice nije informativan. Postoje mnogi izrazi i kratice u tablici koji nisu objašnjeni u napomeni uz tablicu, a nisu navedeni u tekstu. Molimo ispravite to. Na primjer: abnormalnosti sedimenta mokraće – mogu li autori ovdje dati neke smjernice? Koji abnormalnosti se mogu smatrati klinički značajne u tom pogledu?</p>	<p>Zahvaljujemo na komentaru. Kratice su pojašnjene. Dodatni odlomak koji pojašnjava neke dijelove Tablice 1 je uveden u tekst: „Ostali laboratorijskih kriteriji za dijagnosticiranje KBB uključuju abnormalnosti sedimenta mokraće i biljege oštećenja bubrega (Tablica 1). To uključuje elemente poput stanica bubrežnih tubula, eritrocitnih, leukocitnih, grubo granuliranih i drugih vrsta cilindara, te velik broj dismorfičnih eritrocita. Patološke promjene koncentracije elektrolita (Tablica 1) mogu biti posljedica poremećaja bubrežne tubularne reapsorpcije i sekrecije. Ovi sindromi su rijetki, ali su karakteristični za bolest bubrega (1)“</p>
<p>Tablica 2 Molim vas, objasnite što znači < 3 mg / mmol? Navedite razlog za razvrstavanje pacijenata u rizične skupine? Zašto je procjena rizika važna? Koja je posljedica / ishod za pacijenta?</p>	<p>Autori nisu sasvim sigurni što recenzent želi objasniti? To je kategorija albuminurije iz tablice izvorno prenijete iz KDIGO smjernica. Procjena rizika je važna, jer ako dijaliza ili transplantacije bubrega nisu dostupni krajnja posljedica za pacijente je smrt. To je objašnjeno u poglavlju Uvod: „Kasno prepoznavanje i dijagnosticiranje bolesti neminovno dovodi do zatajenja bubrega (1). U tom slučaju jedini moguća terapijska mjera je dijaliza ili transplantacija u zdravstvenim sustavima u kojima je dostupan takav tretman. U zemljama, u kojima je pristup dijalizi i transplantaciji ograničen ili nedostupan, konačna posljedica progresivne KBB je smrt. Ranije faze bolesti bubrega mogu biti reverzibilne a često su asimptomatske i obično se otkrivaju kroz razna prateća bolesna stanja. Stoga je od velike važnosti, s obzirom na pravo vrijeme liječenja i poboljšanje kvalitete života bolesnika s KBB ali i zbog značajnih financijskih ušteda, otkriti bolest u ranoj fazi gdje je još uvijek moguće zaustaviti ili usporiti napredovanje (1)“.</p>

<p>Tablica 3 Molimo objasnite kako je AKI primjer za ne-stabilno stanje kao mogući izvor pogrešaka. To je zbunjujuće</p>	<p>AKI je kratica za akutnu ozljedu bubrega. Ove preporuke odnose se na laboratorijska ispitivanja kronične bubrežne ozljede. Izvještavanje eGFR u AKI ne preporuča se jednadžbama koje nisu potvrđene u ne-stabilnom stanju.</p>
<p>Tablica 7. kategorije PCR Navedite ako je to preporuka za prvu jutarnju mokraću ili bilo koji drugi uzorak mokraće? Također, navedite vrijednosti za djecu (0-24 mjeseci, 24 mjeseci - 18 godina). NHS predlaže < 20 mg / mmol za djecu kao cut-off vrijednost za normalnu do blage proteinurije. KDIGO navodi da se za djecu stariju od 24 mjeseca primjenjuju vrijednosti za odrasle. Što su autori preporučili? Što je s djecom mlađom od 24 mjeseca?</p>	<p>Preporuke su za bilo koji uzorak mokraće jer su koncentracije proteina u mokraći prikazane – izražene prema koncentraciji kreatinina u mokraći kako bi se izbjegle promjene u razrjeđivanju uzorka. Vrijednosti za djecu uvedene su u Tablici 8.</p>



Dragi članovi,

Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu definiralo je unaprjeđenje kvalitete laboratorijskog rada u Hrvatskoj kao jedan od svojih glavnih strateških ciljeva. U tu svrhu osnovan je velik broj Radnih grupa čiji je cilj promicanje harmonizacije i standardizacije laboratorijskih postupaka u svim fazama laboratorijskog rada.

Kao rezultat rada Zajedničke radne grupe HDMBLM-a i HKMB-a za laboratorijsku dijagnostiku KBB nastale su ove preporuke, a još je nekoliko dokumenata u pripremi te će uskoro biti dostupni svim članovima Društva.

U nadolazećem razdoblju najavljujemo:

- Preporuke za mjernu nesigurnost
- Preporuke za pripremu bolesnika za laboratorijsko testiranje
- Preporuke za postupanje s hemolitičnim, lipemičnim i ikteričnim uzorcima
- Preporuka za pleuralnu, perikardijalnu, peritonealnu , zglobnu, sjemenu tekućinu, znoj, dijalizat/dren, amnijsku tekućinu i BAL
- Preporuka za cerebrospinalnu tekućinu
- Preporuka za laboratorijsku dijagnostiku autoimunih bolesti
- Preporuke za koagulacijske pretrage
- Preporuke za pretrage uz bolesnika

HDMBLM

ISBN 978-953-57778-4-7

Tisak i distribuciju ovog dokumenta omogućila je tvrtka Beckman Coulter.