

Prediktivne jednadžbe za procjenu brzine glomerularne filtracije

Herceg Brlek, Tihana

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:494633>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Tihana Herceg Brlek

PREDIKTIVNE JEDNADŽBE ZA PROCJENU BRZINE GLOMERULARNE FILTRACIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Tihana Herceg Brlek

PREDIKTIVNE JEDNADŽBE ZA PROCJENU BRZINE GLOMERULARNE FILTRACIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

Poslijediplomski specijalistički studij: Medicinska biokemija i laboratorijska medicina

Mentor rada: prof. dr. sc. József Petrik

Specijalistički rad obranjen je dana 28.09.2023. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu
Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Dunja Rogić
2. prof. dr. sc. József Petrik
3. izv. prof. dr. sc. Mirjana Mariana Kardum Paro

Rad ima 65 listova.

PREDGOVOR

Sustavnim pregledom podataka dosadašnjih znanstvenih i stručnih istraživanja o kroničnoj bubrežnoj bolesti i jednadžbama za procjenu brzine glomerularne filtracije ovaj specijalistički rad trebao bi doprinijeti boljem razumijevanju najčešće korištenih jednadžbi, utvrditi trendove u korištenju novih jednadžbi te značajnost u primjeni i izvještavanju odgovarajuće jednadžbe za procjenu brzine glomerularne filtracije. Rad doprinosi dodatnoj edukaciji medicinskih biokemičara, drugih zdravstvenih radnika kao i šire populacije.

Rad je izrađen u sklopu Poslijediplomskog specijalističkog studija Medicinska biokemija i laboratorijska medicina Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Józsefa Petrika.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Józsefu Petriku na stručnom mentorstvu, pristupačnosti, uputama i pomoći tijekom izrade specijalističkog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i roditeljima na strpljenju i podršci.

SAŽETAK

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja rastući javnozdravstveni problem. Bolesnici u ranim stadijima KBB-a pretežno su bez simptoma, a tijekom vremena bolest postepeno napreduje te u konačnici može dovesti do potpunog i trajnog zatajenja bubrežne funkcije što značajno narušava kvalitetu života bolesnika. Zbog toga je važno pravovremeno otkriti kroničnu bubrežnu bolest i usporiti njezino napredovanje prema završnom stadiju, koji je veliko opterećenje za bolesnika i zdravstveni sustav. Uloga laboratorijske medicine u dijagnostici i praćenju KBB-a je od velike važnosti jer izračun brzine glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR), uz korištenje odgovarajućih prediktivnih jednadžbi, omogućuje kliničarima da na relativno jednostavan i lako dostupan način procijene bubrežnu funkciju ispitanika.

Cilj istraživanja: Cilj ovog specijalističkog rada je kroz analizu stručne literature, dati sustavni pregled razvoja i karakteristika najčešće korištenih jednadžbi za procjenu brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated GFR*, eGFR) u općoj populaciji (djeca i odrasli).

Metodologija: Metode rada uključivale su pregled dostupne znanstvene i stručne literature: stručnih knjiga, mrežnih stranica stručnih društava koja su vezana uz problematiku ovog istraživanja i elektronskih bibliografskih baza podataka kao što su ScienceDirect, Elsevier i PubMed (Medline). Pri pretraživanju su korištene ključne riječi vezane uz tematiku ovog specijalističkog rada, kao na primjer: kronična bubrežna bolest, brzina glomerularne filtracije, kreatinin, djeca, cistatin C, eGFR jednadžbe, prevalencija, KDIGO.

Rezultati: Identificirane su i na jednom mjestu pregledno prikazane glavne specifičnosti najčešće korištenih jednadžbi za procjenu brzine glomerularne filtracije u općoj populaciji. Jednadžbe daju optimalne rezultate kada se primjenjuju na sličnu populaciju ispitanika i koriste metode mjerenja koje su ekvivalentne onima korištenim u razvoju jednadžbe.

Zaključak: Procijenjena GFR jedan je od glavnih kriterija za definiranje i stupnjevanje KBB-a i zato ju je ključno točno procijeniti. Različite prediktivne jednadžbe različito procjenjuju GFR i stadije KBB-a, ovisno o vrsti ispitanika na kojoj su evaluirane i o varijablama koje su uključene u izračun. Poznavanje karakteristika i odabir odgovarajuće jednadžbe utječe na točnost i pravilnu interpretaciju rezultata eGFR-a.

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) is a growing public health problem. The early stage of CKD is mostly asymptomatic, and over time the disease gradually progresses and ultimately can lead to complete and permanent failure of kidney function when kidney function is irreversibly damaged, and the patient's quality of life is significantly decreased. It is of great interest to timely detect CKD and try to delay its progression towards the final stage, which is a great burden for both the patient and the healthcare system. The role of laboratory medicine in the diagnosis and monitoring of CKD using estimation of glomerular filtration rate (GFR) is very important, because it enables clinicians to assess the renal function of subjects in a relatively simple and easily accessible way.

Objectives: This specialist thesis will provide a systematic review of the development and characteristics of frequently used equations for estimating the glomerular filtration rate (eGFR) in the general population (children and adults).

Methodology: Methods include a review of the available scientific and professional literature: professional books, websites of professional societies related to the issues of this research and electronic bibliographic databases such as ScienceDirect, Elsevier and PubMed (Medline). Here are some of the keywords related to the topic of this specialist thesis: chronic kidney disease, glomerular filtration rate, creatinine, children, cystatin C, eGFR equations, prevalence, KDIGO.

Results: The main specifics of frequently used equations for estimating glomerular filtration rate in the general population have been identified and presented in one place. Equations perform best when applied to a similar patient population and using measurement methods that are equivalent to those used in the equation's development.

Conclusion: It is crucial to accurately estimate the GFR, because it is one of the main criteria for defining and staging of CKD. Different predictive equations estimate GFR and CKD stages differently,

depending on the evaluated patient population and the variables included in the calculation. The accuracy and correct interpretation of eGFR results deeply depends on knowing the characteristics and choosing the appropriate equation.

SADRŽAJ

Predgovor.....	II
Sažetak.....	III
Summary.....	V
Sadržaj.....	VII
Kratice.....	IX
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISPITIVANJA.....	1
1.1. Anatomija i fiziologija bubrega.....	1
1.2. Kronična bubrežna bolest.....	2
1.2.1. Prevalencija kronične bubrežne bolesti.....	5
1.3. Brzina glomerularne filtracije.....	6
1.3.1. Mjerenje brzine glomerularne filtracije.....	7
1.3.2. Procjena brzine glomerularne filtracije.....	8
1.4. Laboratorijsko određivanje kreatinina.....	8
1.4.1. Jafféova metoda.....	9
1.4.2. Kompenzirana Jafféova metoda.....	9
1.4.3. Enzimska metoda određivanja kreatinina.....	10
1.4.4. Referentna metoda za određivanje kreatinina.....	10
1.4.5. Standardizacija laboratorijskog određivanja kreatinina.....	11
1.5. Laboratorijsko određivanje cistatina C.....	11
1.6. Kronična bubrežna bolest i kardiovaskularne bolesti.....	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	15
3. MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	16
3.1. Materijal i metode.....	16

3.2. Odstupanje, preciznost i točnost jednadžbi za procjenu brzine glomerularne filtracije, eGFR.....	17
3.3. Vrste i primjena prediktivnih jednadžbi u kliničkoj praksi.....	18
3.4. Procjena brzine glomerularne filtracije u pedijatrijskoj populaciji.....	19
3.5. Procjena brzine glomerularne filtracije u odrasloj populaciji na temelju koncentracije kreatinina.....	23
3.5.1. Cockcroft-Gault jednadžba.....	26
3.5.2. MDRD (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>) i MDRD2 jednadžba.....	27
3.5.3. CKD-EPI 2009. jednadžba.....	28
3.5.4. Modificirana Lünd-Malmö jednadžba.....	31
3.5.5. BIS1 jednadžba.....	32
3.5.6. FAS jednadžba.....	33
3.5.7. EKFC jednadžba.....	35
3.5.8. CKD-EPI 2021. jednadžba.....	37
3.6. Procjena brzine glomerularne filtracije u odrasloj populaciji na temelju koncentracije kreatinina i/ili cistatina C.....	39
3.6.1. CAPA cistatin C jednadžba.....	40
4. RASPRAVA.....	41
4.1. Osobitosti procjene bubrežne funkcije ovisno o površini tijela.....	41
4.2. Osobitosti procjene bubrežne funkcije kod osoba starije životne dobi.....	41
4.3. Osobitosti procjene bubrežne funkcije kod ispitanika različitog etniciteta.....	42
4.4. Preporuke stručnih društava prilikom upotrebe prediktivnih jednadžbi u kliničkoj praksi.....	43
4.5. Bubrežna funkcija i primjena potencijalno nefrotoksičnih lijekova	44
5. ZAKLJUČAK.....	45
6. LITERATURA.....	46
7. ŽIVOTOPIS.....	53

KRATICE

⁵¹ Cr-EDTA	<i>chromium-51 ethylenediamine tetraacetic acid</i>
^{99m} Tc-DTPA	<i>technetium-99 m-diethylene triamine pentaacetic acid</i>
BIS1	<i>Berlin Initiative Study-1</i>
BIS2	<i>Berlin Initiative Study-2</i>
BSA	<i>body surface area</i>
CAPA	<i>Caucasian, Asian, pediatric, and adult</i>
CG	<i>Cockcroft-Gault</i>
CI	<i>confidence interval</i>
CKD	<i>chronic kidney disease</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration</i>
CKiD	<i>Chronic Kidney Disease in Children</i>
eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i>
eGFR _{cys}	<i>estimated glomerular filtration rate cystatin C</i>
eGFR _{crea}	<i>estimated glomerular filtration rate creatinine</i>
EKFC	<i>European Kidney Function Consortium</i>
FAS	<i>Full Age Spectrum</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GFR	<i>glomerular filtration rate</i>
HDMBLM	<i>Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu</i>
HDNDT	<i>Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju</i>
HKMB	<i>Hrvatska komora medicinskih biokemičara</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IDMS	<i>izotopna dilucijska masena spektrometrija</i>

ISN	<i>International Society of Nephrology</i>
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KBB	<i>kronična bubrežna bolest</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KRS	<i>kardiorenalni sindrom</i>
LMR	<i>Lund-Malmö Revised</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
mGFR	<i>measured glomerular filtration rate</i>
NIST	<i>National Institute Standardized Technology</i>
NKDEP	<i>National Kidney Disease Education Program</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
SRM	<i>Standard Reference Material</i>

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISPITIVANJA

1.1. Anatomija i fiziologija bubrega

Bubrezi su parni organi veličine šake, težine oko 150 grama kod muškaraca i 135 grama kod žena. Smješteni su retroperitonealno i zaštićeni rebrima. Bubrezi odrasle osobe dug je oko 12 cm, širok oko 5 cm i debljine oko 3 cm (1). Proces nefrogeneze završava otprilike u 35-om gestacijskom tjednu, ali funkcija bubrega ostaje nezrela još tijekom prve dvije godine života. Bubrezi obavljaju višestruke funkcije te imaju središnju ulogu u održavanju homeostatskih mehanizama u ljudskom organizmu. Osnovna anatomska i funkcionalna jedinica bubrega je nefron koji se sastoji od glomerula i tubula, a svaki bubrezi sadrži između 600 000 i 1 500 000 nefrona (2). Glomerul je splet glomerularnih kapilara kroz koji se filtrira velika količina tekućine iz krvi, a tubul je dugački kanalić u kojem se na putu do bubrežne nakapnice filtrirana tekućina pretvara u mokraću. Veličina izlučivanja pojedinih tvari mokraćom rezultat je glomerularne filtracije, tubularne reapsorpcije i tubularne sekrecije. Glomerularna filtracija iznosi oko 180 L/dan (125 mL/min), a budući da je ukupni volumen plazme oko 3 L znači da se ukupna plazma može svakodnevno filtrirati oko 60 puta i zato bubrezi mogu vrlo točno i brzo nadzirati volumen i sastav tjelesnih tekućina. Proces glomerularne filtracije odvija se kroz glomerularne kapilare kroz tri sloja koja zajedno čine glomerularnu kapilarnu membranu: endotel kapilare, bazalna membrana i sloj epitelnih stanica – podociti. Molekule se filtriraju ovisno o veličini i naboju. Na stijenci glomerularne kapilare su negativni naboji koji onemogućavaju prolazak negativno nabijenih molekula zbog elektrostatskog odbijanja, no pri nekim bubrežnim bolestima ti negativni naboji iščezavaju i prije nego što se pojave histološke promjene. Kao posljedica toga kod bolesnika se pojavljuje albuminurija (3). Osim ekskretorne funkcije bubrezi imaju i endokrinu i metaboličku funkciju. Endokrina funkcija bubrega očituje se stvaranjem ili aktiviranjem nekih hormona (eritropoetin, aktivni oblik vitamina D₃, renin i dr.), a metabolička funkcija bubrega sastoji se od razgradnje inzulina, gastrina te nekih bioloških tvari i lijekova (1, 4, 5). Broj nefrona s kojim je pojedinac rođen može odrediti sklonost bubrežnom

oštećenju (2). Neki pojedinci mogu imati 200 000 nefrona po bubregu, a neki čak 2 500 000. Broj nefrona određen je genetskim faktorima i okolišnim čimbenicima tijekom fetalnog razvoja te se ne može povećati nakon rođenja, ali se može smanjivati zbog ozljede ili bolesti. Broj i veličina glomerula negativno koreliraju s dobi što znači da u starijoj životnoj dobi dolazi do smanjenja broja funkcionalno sposobnih nefrona (6). Studija provedena na 1638 živih donora bubrega utvrdila je gubitak od prosječno 6207 nefrona godišnje (7). Druga studija na uzorcima bubrega nakon biopsije je također utvrdila pad od 6752 glomerula godišnje nakon 18-e godine života (8). Malen broj nefrona može povećati rizik za hipertenziju, kroničnu bubrežnu bolest i kardiovaskularnu bolest (9). Bolesti koje smanjuju broj funkcionalnih nefrona u konačnici dovode do KBB-a (10).

1.2. Kronična bubrežna bolest

Američka Nacionalna bubrežna zaklada (engl. *National Kidney Foundation*, NKF) - Inicijativa za kvalitetu ishoda bolesti bubrega K/DOQI (engl. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, K/DOQI) objavila je 2002. KDOQI smjernice za evaluaciju, klasifikaciju i stupnjevanje kronične bubrežne bolesti (KBB). Najpouzdanija pretraga za procjenu cjelokupnog funkcionalnog kapaciteta bubrega jest brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR). Budući da se rezultat GFR izražava numerički kao jedan broj to je u odnosu na složene bubrežne funkcije i liječnicima i bolesnicima lako razumljiv i prihvatljiv koncept praćenja bubrežne bolesti (11). KDOQI smjernice bile su dobro prihvaćene, ali na temelju novih podataka koji su objavljeni od objave originalnih smjernica, objavljene su 2012. ažurirane smjernice KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, KDIGO) (12). Prema međunarodnim KDIGO smjernicama iz 2012. definicija KBB-a je smanjenje glomerularne filtracije manje od 60 mL/min/1,73 m² površine tijela koje traje najmanje tri mjeseca ili je prisutan neki drugi znak oštećenja bubrega kao što je: prisutnost albuminurije (više od 30 mg/dan), abnormalnosti sedimenta mokraće, abnormalnosti elektrolita, patološke abnormalnosti, abnormalnosti u slikovnom prikazu bubrega i transplantacija bubrega. U skladu s KDIGO smjernicama stadiji kronične bubrežne bolesti se klasificiraju na temelju uzroka, stupnju glomerularne filtracije te veličini albuminurije. Slika

1. prikazuje stupnjeve rizika za daljnju progresiju KBB-a na temelju kombinacije određene kategorije brzine glomerularne filtracije i albuminurije (13).

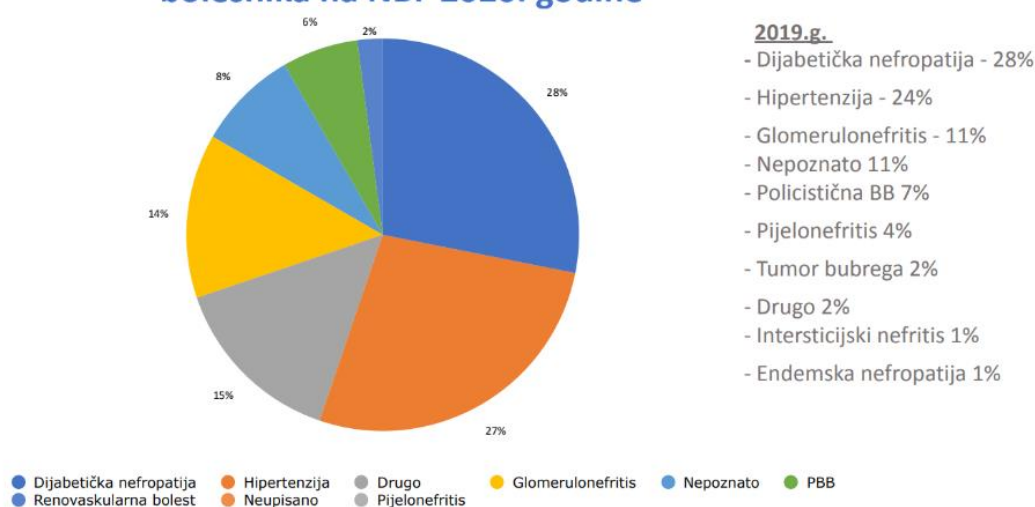
				Kategorije albuminurije (mg/mmol)		
				A1 normalna do blaga < 3	A2 umjerena 3–30	A3 izrazita > 30
Kategorije eGFR (mL/min/1,73 m ²)	G1	normalna ili visoka	≥ 90			
	G2	blago snižena	60–89			
	G3a	blago do umjereno snižena	45–59			
	G3b	umjereno do izrazito snižena	30–44			
	G4	izrazito snižena	15–29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

Slika 1. Stupnjevi rizika daljnje progresije KBB-a temeljem kategorija eGFR i albuminurije.

Zelena boja: nizak rizik (ako nema drugih biljega bolesti bubrega, bez KBB-a); žuta boja: umjeren rizik; narančasta boja: visok rizik; crvena boja: vrlo visoki rizik. Preuzeto i prilagođeno prema (13).

Najvažniji uzroci KBB-a su šećerna bolest i arterijska hipertenzija. Čimbenici koji mogu doprinijeti riziku razvoja i napredovanja KBB-a su i obiteljska pojava pojedinih bubrežnih bolesti, opstruktivne uropatije, korištenje nefrotoksičnih lijekova, pojedini etnicitet i rasa, pretilost, pušenje, starija dob, proteinurija, toksini iz okoliša te pojedine autoimune bolesti (5, 10). Prema izvještaju Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije iz 2020. godine najčešće osnovne bubrežne bolesti incidentnih i prevalentnih bolesnika u terminalnoj fazi KBB-a su bile dijabetička nefropatija i hipertenzija što je i prikazano na slikama 2. i 3. (14).

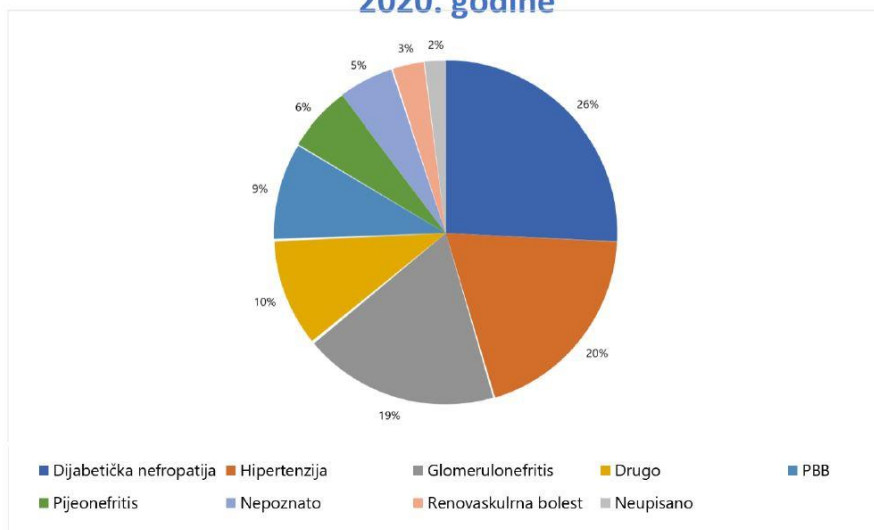
Osnovna bubrežna bolest incidentnih bolesnika na NBF 2020. godine



Slika 2. Osnovna bubrežna bolest incidentnih bolesnika u terminalnoj fazi KBB-a 2020. godine

Najčešća osnovna bolest incidentnih bolesnika 2020. godine je dijabetička nefropatija s 28 %, a slijedi je hipertenzija s 27 %. Preuzeto i prilagođeno prema (14).

Osnovna bubrežna bolest prevalentnih bolesnika na NBF 2020. godine



Slika 3. Osnovna bubrežna bolest prevalentnih bolesnika u terminalnoj fazi KBB-a 2020. godine

Najčešća osnovna bolest prevalentnih bolesnika 2020. godine je dijabetička nefropatija s 26 %, a slijedi je hipertenzija s 20 %. Preuzeto i prilagođeno prema (14).

Velik je značaj medicinsko-biokemijskih laboratorija u otkrivanju i stupnjevanju KBB-a jer se može identificirati jednostavnim laboratorijskim testovima kao što su mjerenje kreatinina u krvi i izračunom eGFR-a te mjerenjem albumina i kreatinina u porciji mokraće. Bolesnici u ranim stadijima KBB-a praktički su asimptomatski, a budući da je bolest progresivnog tijeka u konačnici može dovesti do potpunog i trajnog zatajenja bubrežne funkcije kada je je bubrežna funkcija nepopravljivo narušena.

1.2.1. Prevalencija kronične bubrežne bolesti

Kronična bolest bubrega je ozbiljan javnozdravstveni problem diljem svijeta s nepovoljnim ishodima koji mogu dovesti do zatajenja bubrega i preuranjene smrti. Prema studiji „Globalno opterećenje bolešću“ (engl. *Global Burden of Disease study*, GBD) iz 2017. godine, kronična bubrežna bolest predstavlja rastući javnozdravstveni problem s prevalencijom od 9,1 %. KBB je trenutno treći najbrže rastući uzrok smrti u svijetu i očekuje se da će postati peti vodeći do 2040. godine (15). Predviđanja Međunarodnog nefrološkog društva (engl. *International Society of Nephrology*, ISN) su da će u idućem desetljeću doći do porasta KBB-a za 17 %. Procjenjuje se da oko 850 milijuna ljudi na svijetu boluje od bubrežne bolesti. KBB uzrokuje oko 2,4 milijuna smrti godišnje širom svijeta te su 11. uzrok smrti na globalnoj razini. Podaci o prevalenciji KBB-a u Hrvatskoj ne postoje, no budući da oko 10 % odrasle populacije u svijetu ima neki stupanj KBB-a, sukladno tome procjenjuje se da u Hrvatskoj do 300 000 osoba ima neki oblik bubrežne bolesti. Prema podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije u Hrvatskoj godišnje ima oko 500 novih bolesnika koji trebaju dijalizu ili transplantaciju. Oko 4000 kroničnih bubrežnih bolesnika liječi se jednim od oblika nadomjesnog bubrežnog liječenja (16). Broj oboljelih od kronične bolesti bubrega i dalje nezadrživo raste i to ne samo u ekonomski razvijenim zemljama. Procjenjuje se da 1 od 10 stanovnika u industrijski razvijenim zemljama ima kroničnu bolest bubrega, a taj je omjer još veći u osoba koje su starije od 65 godina (17).

1.3. Brzina glomerularne filtracije

Brzina glomerularne filtracije je dobar pokazatelj broja funkcionalnih nefrona te se zato koristi za procjenu cjelokupnog funkcionalnog kapaciteta bubrega. GFR je jednaka zbroju brzina filtracije u svakom od funkcionalnih nefrona (18). Na brzinu glomerularne filtracije utječe filtracijska površina preko koje se filtracija odvija, minutni volumen krvnog protoka kroz bubrege te efektivni filtracijski tlak. Filtracijska površina je promjenjiva jer ovisi o broju glomerula koji su u određenom vremenu u funkciji te se prilagođuje potrebama veće ili manje filtracije, a minutni volumen krvnog protoka kroz bubrege je oko 700 mL krvne plazme ($1200 \text{ mL} / 1,73 \text{ m}^2$). Proces ultrafiltracije krvne tekućine odvija se pod efektivnim filtracijskim tlakom (0,8 - 3,2 kPa) koji je rezultat koloidno-osmotskog tlaka krvne plazme (3,2 kPa) i tlaka u Bowmanovoj kapsuli (2 kPa) te krvnog tlaka u glomerularnim kapilarama (6,0 - 8,4 kPa). Određivanje GFR-a korisno je u postavljanju dijagnoze, praćenju liječenja i progresije bolesti te kod određivanja doze nefrotoksičnih lijekova (1). Brzina glomerularne filtracije može se mjeriti, što je u kliničkoj praksi kompliciran i dugotrajan postupak, ili procijeniti pomoću prediktivnih jednadžbi. Procijenjena GFR jedan je od glavnih kriterija za definiranje i stupnjevanje KBB-a i zato ju je ključno točno procijeniti. Vrijednost GFR-a značajno se mijenja tijekom života. U prve dvije godine života GFR naglo raste te se stabilizira na vrijednostima od 90 do 120 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Nakon 20-e godine života GFR u zdravih osoba pada za 0,75 mL/min/godinu, a nakon 70-e godine života 3 mL/min/godinu (19). Prema KDIGO smjernicama iz 2012. za prognozu kronične bubrežne bolesti postoji 6 kategorija GFR-a (mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$) prema brzini glomerularne filtracije: G1 ≥ 90 (normalna), G2 60 – 89 (blago snižena), G3a 45 – 59 (umjereno snižena), G3b 30 – 44 (umjereno do jako snižena), G4 15 – 29 (jako snižena) i G5 < 15 (zatajenje bubrega) (13).

1.3.1. Mjerenje brzine glomerularne filtracije

Mjerenje GFR-a potrebno je u specifičnim kliničkim situacijama kada je neophodna precizna informacija o bubrežnoj funkciji. GFR se može najpouzdanije odrediti pomoću koncepta klirensa određenog biljega. Bubrežni klirens neke tvari jest volumen plazme iz kojeg se ta tvar očisti pomoću bubrega u jedinici vremena (18). Korigirana definicija u skladu s Međunarodnim sustavom jedinica je broj mililitara krvi koji sadrži toliko određene tvari koliko se u jednoj sekundi izluči mokraćom (1). Tvar koja se mjeri može biti endogeni biljeg ako već postoji u organizmu (npr. kreatinin), odnosno egzogeni biljeg ukoliko se mora injicirati (npr. inulin). Idealan filtracijski biljeg trebao bi se izlučivati bubrezima, ne se vezati za proteine te se ne reapsorbirati niti secenirati u tubulima. Mjerenja GFR-a nisu dostupna svakoj bolničkoj ustanovi te su relativno skupa i složena za izvesti u odnosu na procjenu GFR-a pomoću prediktivnih jednadžbi. GFR se najtočnije određuje mjerenjem klirensa egzogenog biljega inulina putem kontinuirane infuzije koja je zlatni standard za mjerenje GFR-a, a postupak je opisao Homer Smith još 1935. godine. Inulin je metabolički inertan, u glomerulima se u potpunosti filtrira, a u tubulima se ne reapsorbira te njegov klirens ovisi samo o volumenu glomerularnog filtrata. Postupak mjerenja klirensa inulina uključuje kontinuiranu intravensku infuziju inulina kako bi se postigla stalna koncentracija inulina u krvi za vrijeme mjerenja te skupljanje mokraće tijekom nekoliko sati pod strogo standardiziranim uvjetima. Za procjenu brzine toka mokraće ponekad je potrebna i kateterizacija mjehura. Smatra se da je inulin jedini idealan filtracijski biljeg, no zbog složenosti i dugotrajnosti postupka nema širu primjenu u svijetu. Referentni interval iznosi 70 mL na m² površine tijela u minuti. Kod osoba starijih od 70 godina klirens inulina je oko 25 – 40 % niži. U Europi je sve više dostupno mjerenje GFR-a pomoću relativno jeftine metode, plazmatskog klirensa ioheksola, a u Švedskoj je dio uobičajenih postupaka zdravstvene njege. Osim inulina i ioheksola mogu se koristiti i radioizotopni biljezi kao što su ¹²⁵J-otalamat, ^{99m}Tc-DTPA, ¹³¹J-jodoacetat, ⁵¹Cr-EDTA i dr. Mjerenje klirensa tih molekula u rutinskom radu također je složeno i skupo te se radi samo u specifičnim situacijama kada je ključno vrlo točno odrediti GFR kao što je npr. odluka o doziranju nefrotoksičnih lijekova ili procjena potencijalnog živog darivatelja bubrega (1, 20, 21, 22).

U kliničkoj praksi za mjerenje GFR-a najčešće se koristi urinski klirens kreatinina (24-satni klirens kreatinina) ili serumska koncentracija kreatinina (23). Kreatinin nastaje endogeno i ima relativno ujednačenu stopu otpuštanja u tjelesne tekućine pa se njegov klirens može mjeriti i služiti kao indikator brzine glomerularne filtracije. Skupljanje 24-satne mokraće za izračun klirensa kreatinina ima nedostatke, a koeficijent varijacije iz dana u dan prelazi 25 %. Korištenje klirensa kreatinina za procjenu GFR-a smatra se neadekvatnim i zbog nedostataka kreatinina kao biljega, iako se učestalo koristi u preporukama za doziranje lijekova (2).

1.3.2 Procjena brzine glomerularne filtracije

U kliničkoj praksi GFR se uglavnom procjenjuje iz prediktivnih jednadžbi koje koriste endogene biljege i demografske varijable kao što su spol, dob, težina, visina, tjelesna masa i etnička pripadnost (20). Najčešće korišteni endogeni biljezi su kreatinin i cistatin C. Matematički modeli za eGFR često se temelje na koncentraciji serumskog kreatinina kao klasičnog bubrežnog biljega. Upotreba odgovarajućih jednadžbi za dječju populaciju i odrasle pokazala se bolja u procjeni GFR-a nego upotreba samo koncentracije serumskog kreatinina (23). Različite prediktivne jednadžbe različito procjenjuju GFR i stadije KBB-a ovisno o vrsti ispitanika na kojoj su evaluirane i o varijablama koje su uključene u izračun (24).

1.4. Laboratorijsko određivanje kreatinina

Kreatinin kao najčešće korišten serumski biljeg za eGFR nije idealan biljeg, ali je njegovo određivanje dostupno širom svijeta, a metode kojima se mjeri su standardizirane i jeftine u usporedbi s ostalim biljezima. Većina kemijskih metoda za određivanje kreatinina se temelji na reakciji s alkalnim pikratom koju je 1886. godine opisao Jaffé te je prema njemu dobila i ime, a kasnije su razvijene metode koje su

sljedeće do referentne metode IDMS (izotopna dilucijska masena spektrometrija) i NIST (engl. *National Institute Standardized Technology*, NIST) SRM 967 (engl. *Standard Reference Material*, SRM) standarda (2).

1.4.1 Jafféova metoda

Kod izvorne Jafféove metode kreatinin reagira s pikratnim ionom u alkalnom mediju pri čemu nastaje narančasto-crveno obojeni kompleks. Jafféova reakcija nije specifična samo za kreatinin, nego brojne druge tvari mogu stvarati „Jafféu“ sličan kromogen. Reagirati mogu ne-kreatininski kromogeni kao što su npr. proteini, glukoza, askorbinska kiselina, keto-tijela, piruvat, gvanidin, hemoglobin F, krvni pripravci, streptomycin, cefalosporini te bilirubin. Stupanj interferencije na mjerenje kreatinina ovisi o reakcijskim uvjetima, odabiru valne duljine i reakcijskoj temperaturi. S najviše uspjeha za micanje interferencija pokazao se pristup kinetičkog mjerenja u kombinaciji s pažljivim odabirom koncentracija reaktanata i vremenom očitavanja apsorbancije. Dio ne-kreatininskih kromogena reagira unutar prvih 20 sekundi od miješanja reagensa i uzorka (kao npr. acetoacetat), a dio reagira tek 80 do 100 sekundi nakon miješanja reagensa i uzorka (npr. proteini). Razdoblje u kojem predominantno nastaje kreatinin-pikrat reakcija je između 20 i 80 sekundi (prema nekim ispitivanjima gornja granica je 60 sekundi). Reakcija ne-kreatininskih kromogena dovodi do 20 % viših koncentracija kreatinina u usporedbi s HPLC (engl. *High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) i IDMS metodom (engl. *Isotope Dilution Mass Spectrometry*, IDMS).

1.4.2 Kompenzirana Jafféova metoda

Budući da klasična Jafféova reakcija ima mnogo interferencija, neki proizvođači reagensa su predložili kompenziranu Jafféovu reakciju. Ta metoda je matematička modifikacija Jafféove kinetičke metode.

Kod kompenzirane Jafféove metode vrijednosti kalibratora podešene su tako da se smanji utjecaj ne-kreatininskih kromogena na reakciju, pa je rezultat manji u odnosu na vrijednosti kod nekompenzirane metode. Od svakog rezultata određivanja oduzme se fiksna koncentracija uz pretpostavku da je utjecaj ne-kreatininskih kromogena konstantan između uzoraka. Rezultati takvih testova bliži su referentnoj metodi koja je slijediva do IDMS-a. Zbog pretpostavke o konstantnoj koncentraciji interferirajućih tvari, potreban je oprez kod usporedbe uzoraka odrasle i pedijatrijske populacije (2, 25).

1.4.3 Enzimska metoda određivanja kreatinina

Enzimске metode određivanja kreatinina uključuju više stupanjski pristup s fotometrijskim mjerenjem u završnoj točki, no i one podliježu određenim interferencijama. Za enzimsko mjerenje kreatinina mogu se koristiti enzimi iz nekoliko metaboličkih puteva, primjerice kreatininaza koja razgrađuje kreatinin do amonijaka ili pak kreatinin hidrolaza koja prevodi kreatinin u kreatin koji se dalje fosforilira pomoću kreatin-kinaze te se na kraju reakcije određuje piruvat optičkim testom (2).

1.4.4. Referentna metoda za određivanje kreatinina

Referentna metoda za određivanje kreatinina je kromatografija s izotopnom dilucijskom masenom spektrometrijom (GC ili LC-IDMS) te se koristi u centrima za priređivanje referentnih materijala poput primarnih standarda i kalibratora, tj. za razvoj definitivnih metoda za određivanje klinički važnih analita kao npr. kreatinina (2, 26).

1.4.5 Standardizacija laboratorijskog određivanja kreatinina

Jednadžbe za procjenjivanje GFR-a često uključuju serumsku koncentraciju kreatinina pa je važno da se kreatinin analitički točno izmjeri te da postoji međunarodna standardizacija radi međulaboratorijskih usporedbi. Kalibracija serumskog kreatinina trebala bi biti prema referentnom materijalu SRM 967 u kojem je točno poznata koncentracija kreatinina te je izmjerena referentnom IDMS metodom. U Republici Hrvatskoj Zajednička radna grupa za laboratorijsku dijagnostiku kronične bubrežne bolesti Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM) i Hrvatske komore medicinskih biokemičara (HKMB) objavila je u siječnju 2017. godine Nacionalne preporuke za ulogu laboratorijske dijagnostike u otkrivanju i klasifikaciji kronične bubrežne bolesti. Preporuke su temeljene na važećim međunarodnim KDIGO smjernicama za procjenu i praćenje KBB-a iz 2012. godine te na podacima iz literature. Prema navedenim preporukama preporučene metode za određivanje kreatinina u serumu u Republici Hrvatskoj su: kompenzirana fotometrijska Jafféova metoda sljedeća do IDMS metode i enzimski metoda sljedeća do IDMS-a i NIST SRM 967 za bolesnike mlađe od 18 godina (27).

1.5. Laboratorijsko određivanje cistatina C

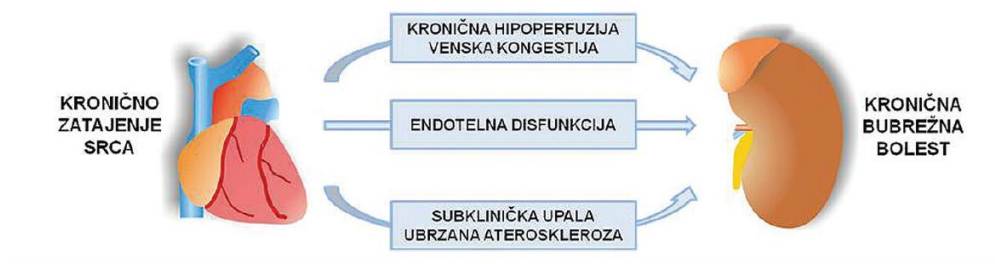
Cistatin C je protein male molekularne mase koji spada u grupu inhibitora cistein-proteaze. Slobodno prolazi glomerularnu membranu te se reapsorbira u proksimalnim tubulima. Njegova serumski koncentracija neovisna je o spolu i dobi, a vrlo malo o mišićnoj masi te zbog toga ima prednost pred kreatininom kao endogenim biljekom glomerularne filtracije. Nakon prve godine života serumski koncentracija cistatina C je konstantna i uglavnom ovisi o GFR-u. Na serumski razine osim GFR-a mogu utjecati poremećaji štitnjače, pušenje, virusno opterećenje HIV-om, pretilost, visoke doze steroidne terapije te upalna stanja. Metode određivanja su imunonefelometrijske ili imunoturbidimetrijske, a postoji i referentni materijal ERM-DA471/IFCC, koji omogućuje sljedivost u mjerenju cistatina C. Prediktivne jednadžbe za eGFR koje istovremeno koriste serumski kreatinin i

cistatin C pokazale su se točnijima u procjeni bubrežne funkcije u usporedbi s jednadžbama koje koriste samo jedan od biljega jer je cistatin C osjetljiviji biljeg bubrežne funkcije u početnim stadijima bubrežnih bolesti. (2, 28, 29, 30, 31).

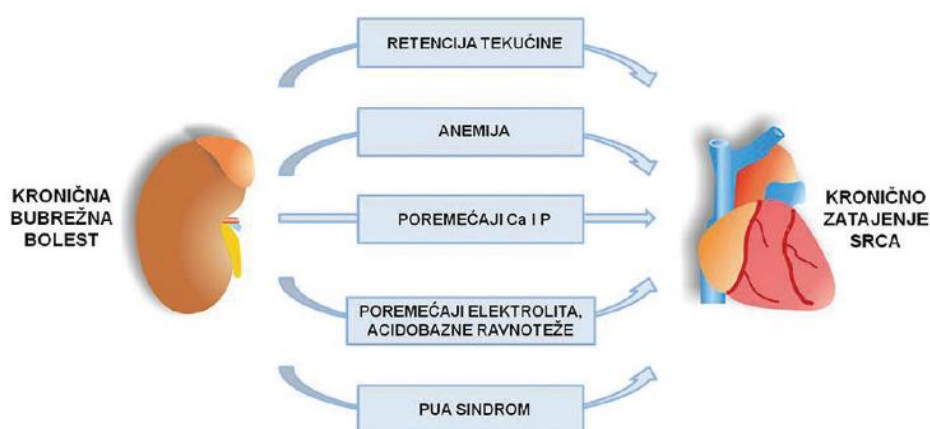
1.6. Kronična bubrežna bolest i kardiovaskularne bolesti

Bubrežna i srčana funkcija snažno su povezane i međusobno utječu jedna na drugu. Bolesnici već u početnim stadijima KBB-a imaju visok rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti te je kod njih poželjno redovito praćenje kardijalnog statusa. Kardiovaskularne bolesti kao što su srčano popuštanje, koronarna bolest i hipertrofija lijevog ventrikla su dva do pet puta češće kod bolesnika s KBB-om u odnosu na opću populaciju. Kod bolesnika s KBB-om bitno je usmjeriti liječenje i prevenirati kardiovaskularne bolesti smanjenjem čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti poput korekcije anemije, dislipidemije, hipertenzije i korekcije metabolizma kalcija i fosfata (32). Smanjena bubrežna funkcija snažno korelira s povećanim morbiditetom i mortalitetom. U patogenezi nastanka kardiovaskularnih bolesti su anemija, upala, malnutricija, poremećaji u metabolizmu kalcija i fosfata, hiperhomocistinemija i poremećaji lipida. Veći je rizik da će bolesnici s KBB-om razviti kardiovaskularne bolesti nego završni stadij bubrežnog zatajenja koji zahtijeva bubrežnu nadomjesnu terapiju (33, 34, 35, 36). Kardiovaskularne bolesti mogu uzrokovati bolest bubrega, ali i obrnuto, bolest bubrega može uzrokovati bolest srca. Naziv patofiziološkog poremećaja u koji su uključeni i bubrezi i srce, a akutna ili kronična disfunkcija jednog može dovesti do disfunkcije drugog je kardioresnalni sindrom (KRS). Dijeli se na primarni (ako su primarno zahvaćeni srce i bubrezi) i sekundarni (ako je disfunkcija srca ili bubrega posljedica sustavnog poremećaja u organizmu). Ovisno o vremenu nastanka i primarnoj disfunkciji organa razlikujemo pet podtipova KRS-a: akutni (tip 1) i kronični kardioresnalni sindrom (tip 2), akutni (tip 3) i kronični renokardijalni sindrom (tip 4) te sekundarni kardioresnalni sindrom (tip 5). Tipovi 2 i 4 opisuju stanja s KBB-om. Kronični kardioresnalni sindrom, tip 2, karakterizira kronična abnormalnost srčane funkcije (npr. kronično zatajenje srca) koja dovodi do

progresivne kronične bubrežne bolesti što prikazuje slika 4., a kronični renokardijalni sindrom (tip 4) karakterizira kronično slabljenje srčane funkcije koje nastaje kao posljedica KBB-a što prikazuje slika 5. (37).



Slika 4. Kardioresnalni sindrom tip 2. Kronično zatajenje srca dovodi do KBB-a. Preuzeto prema (37).



Slika 5. Renokardijalni sindrom tip 4. KBB pridonosi smanjenju srčane funkcije i povećava ukupni kardiovaskularni rizik. PUA - pothranjenost, upala i ateroskleroza. Preuzeto prema (37).

Kronična bubrežna bolest je stanje u kojem bubrezi gube svoju ekskrecijsku sposobnost uklanjanja otpadnih produkata metabolizma i suviška tekućine iz organizma što dovodi do njihovog zadržavanja u organizmu, a to može dovesti do oštećenja drugih organa i organskih sustava. Endokrina disfunkcija dovodi do smanjenja sinteze vitamina D₃, što dovodi do smanjenja koncentracije kalcija, a smanjenje sinteze eritropoetina dovodi do anemije. Metabolička insuficijencija dovodi do porasta gastrina i čestih

erozija i ulkusne bolesti na sluznici želuca i dvanaesnika. Sve zajedno narušava funkcioniranje cijelog organizma (5). Kako bi se bubrezi sačuvali za starost, potrebno je utjecati na cjeloživotno smanjenje izloženosti čimbenicima kardiovaskularnog rizika.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je pregledom podataka dosadašnjih znanstvenih i stručnih istraživanja o KBB-u i jednadžbama za eGFR na sažet način prikazati najčešće korištene jednadžbe, utvrditi trendove u korištenju novih jednadžbi te doprinos i značaj u primjeni i izvještavanju adekvatne jednadžbe za eGFR. Uz to će se i ukazati na mogućnosti i prednosti primjene jednadžbi za eGFR razvijenih nakon CKD-EPI iz 2009. godine (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI).

Hipoteze istraživanja su:

1. Jedna jednadžba za eGFR može biti primjenjiva na sva klinička stanja neovisno o dobi bolesnika.
2. Dob i kliničke specifičnosti bolesnika utječu na rezultat eGFR jednadžbi.
3. Trenutno preporučena jednadžba prema međunarodnim KDIGO smjernicama iz 2012. godine nije dovoljno točna kod bolesnika starije životne dobi.
4. eGFR može značajno podcijeniti ali i precijeniti stvarnu bubrežnu funkciju ovisno o kliničkom stanju bolesnika.

3. MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

3.1. Materijal i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled stručnih knjiga i mrežnih stranica stručnih društava koja se bave bubrežnom tematikom kao što su Europska federacija za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu, HDMBLM, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora (HDNDT), Međunarodna društva za nefrologiju te znanstvene literature u elektronskim bibliografskim bazama podataka *ScienceDirect*, *Elsevier*, *PubMed* (*Medline*). Pri pretraživanju su korištene ključne riječi vezane uz temu i ciljeve ovog specijalističkog rada kao na primjer: kronična bubrežna bolest, brzina glomerularne filtracije, kreatinin, djeca, cistatin C, eGFR jednadžbe, prevalencija, KDIGO, u kombinaciji sa slijedećim riječima: *estimated*, *race*, *age*, *body surface area*, *new eGFR equations*, FAS, EKFC, BIS1, Schwartz, CAPA. Radovi uključeni u istraživanje odabirani su na temelju relevantnosti te su njihovi zaključci i rezultati sistematizirani u ovom specijalističkom radu.

3.2. Odstupanje, preciznost i točnost jednadžbi za procjenu brzine glomerularne filtracije

Odstupanje kod jednadžbi za eGFR (engl. *bias*) predstavlja razliku rezultata između mjerene i procijenjene GFR i mjera je veličine sustavne pogreške. Preciznost jednadžbi za eGFR označava rasipanje rezultata eGFR-a oko rezultata mGFR-a (engl. *measured GFR*, mGFR) te se definira kao standardna devijacija odstupanja (*biasa*) i mjera je slučajne pogreške. Uski raspon znači veliku preciznost jednadžbe za eGFR i obrnuto, široki raspon znači malu preciznost jednadžbe za eGFR. Točnost jednadžbe za procjenu GFR-a je kombinacija *biasa* i preciznosti. Označava bliskost slaganja rezultata eGFR-a s rezultatom mGFR-a, a izražava se kao postotak eGFR rezultata unutar 30 % (P30), 15 % (P15) ili 10 % (P10) od izmjerene vrijednosti GFR-a zlatnim standardom. Najčešće se koristi pokazatelj P30 koji označava postotak eGFR rezultata koji se nalaze unutar ± 30 % mGFR-a. Velika točnost jednadžbe za eGFR postiže se ako rezultati jednadžbe imaju mali *bias* i veliku preciznost. Opis postotaka rezultata eGFR-a koji padaju unutar 30 % iznad ili ispod mjerene GFR korisna je mjera točnosti. Poželjno je da rezultat prediktivne jednadžbe bude što točniji kako bi posljedično tome bolesnici bili što ispravnije svrstani u kategorije rizika za daljnju progresiju KBB-a temeljem kategorija eGFR-a prema smjernicama KDIGO iz 2012. godine (Slika 1.). Prema KDIGO smjernicama preporuka je da prediktivne jednadžbe imaju točnost za $P30 \geq 90$ %.

Primjer izračuna P30 i točnosti prediktivne jednadžbe za eGFR:

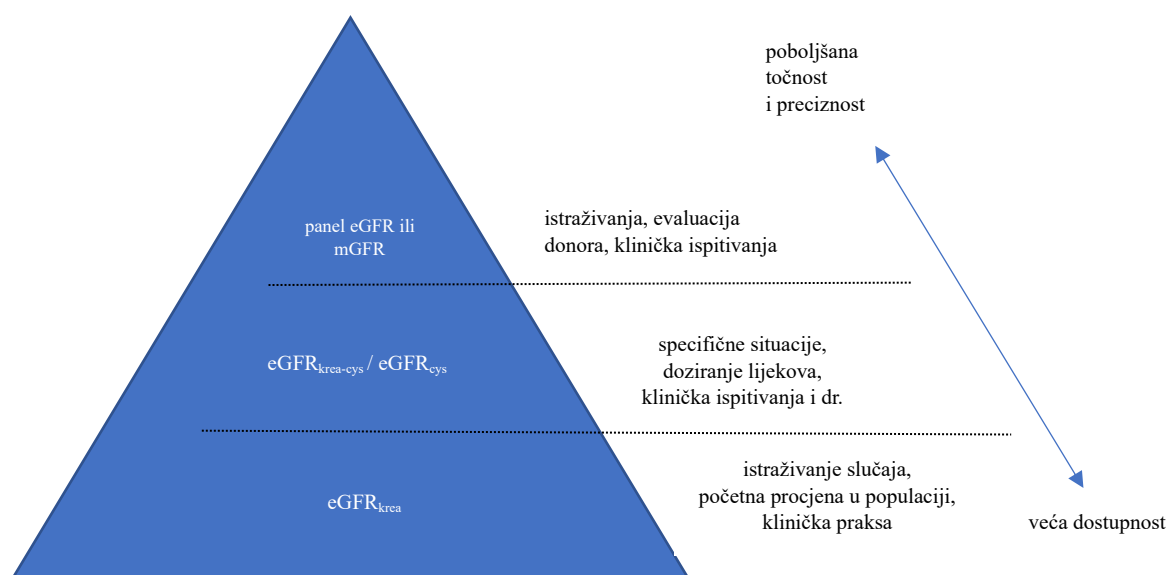
ako je $mGFR = 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$,

onda P30 (± 30 %) za 60 mL/min iznosi 18 mL/min i daje P30 raspon od 42 do $78 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Ako prediktivna jednadžba za eGFR ima P30 od 81 % znači da će 19 % rezultata dobivenih tom jednadžbom biti izvan izračunatog P30 raspona od 42 do $78 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (13, 23).

3.3. Vrste i primjena prediktivnih jednadžbi u kliničkoj praksi

Dosad su razvijeni brojni matematički modeli za procjenu GFR-a, a poznavanje karakteristika i dosega pojedine jednadžbe za eGFR osigurava pravilan odabir odgovarajuće jednadžbe te posljedično točniji rezultat GFR-a i ispravniju kliničku odluku. Kao što prikazuje slika 6. u praktičnoj primjeni najviše su zastupljene jednadžbe koje za izračun koriste serumsku koncentraciju kreatinina ($eGFR_{krea}$), a u manjoj mjeri se koriste jednadžbe koje u izračun eGFR-a uz koncentraciju kreatinina uključuju i koncentraciju cistatina C ($eGFR_{krea-cys}$) ili koriste samo koncentraciju cistatina C ($eGFR_{cys}$). Najrjeđe se za procjenu GFR-a koristi panel jednadžbi ili se GFR određuje mjerenjem (38).



Slika 6. Hijerarhija upotrebe različitih jednadžbi za eGFR.

Odabir prediktivne jednadžbe za eGFR ovisi o potrebnoj razini točnosti i preciznosti eGFR-a koju zahtijeva klinička situacija, ali i o dostupnosti određivanja varijabli koje ulaze u izračun. Preuzeto i prilagođeno prema (38).

Postoji mnogo evaluiranih jednadžbi za procjenu brzine glomerularne filtracije, a svima je cilj što točnija i preciznija procjena bubrežne funkcije. Među dosad najkorištenijim jednadžbama za dječju populaciju su se pokazale Schwartzove jednadžbe te slijedeće jednadžbe za odrasle: Cockcroft-Gault jednadžba (engl. *Cockcroft Gault*, CG) i MDRD jednadžba (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD).

Prema međunarodnim KDIGO smjernicama iz 2012. godine u širu primjenu je ušla CKD-EPI jednadžba iz 2009. godine. Na Europskoj populaciji evaluirane su i jednadžbe koje bolje procjenjuju eGFR za stariju populaciju (BIS1 i FAS jednadžbe), a 2021. godine razvijena je i EKFC jednadžba (engl. *European Kidney Function Consortium*, EKFC) koja predstavlja modificiranu FAS jednadžbu (engl. *Full Age Spectrum*, FAS) i ima poboljšanu točnost i preciznost u usporedbi s ostalim jednadžbama za procjenu GFR-a na temelju serumskog kreatinina te je primjenjiva i za dječju populaciju bez potrebe o podatku visine djeteta koji je laboratoriju često nedostupan. Razvijena je 2011. godine i modificirana Lünd-Malmö jednadžba (engl. *Lünd-Malmö Revised*, LMR) te 2021. godine nova CKD-EPI jednadžba bez faktora korekcije ovisno o rasi (39). Međutim i dalje postoji potreba za razvojem novih matematičkih modela kojima bi se brzina glomerularne filtracije procijenila točno i precizno u svim stadijima bubrežne bolesti neovisno o komorbiditetima, rasi ili etničkom podrijetlu, a da je evaluirana na svim dobnim skupinama. Većina jednadžbi za eGFR razvijena je na temelju kreatinina, a nekoliko različitih jednadžbi temelji se na cistatinu C. Takve jednadžbe imaju prednost u određenim specifičnim okolnostima ili kliničkim stanjima, ali i nedostatke jer su razvijene na temelju ograničene veličine uzorka i vanjske validacije (40, 41).

3.4. Procjena brzine glomerularne filtracije u pedijatrijskoj populaciji

Za procjenu GFR-a kod djece razvijeno je nekoliko jednadžbi, a najviše proučavane i najpoznatije su Schwartzova i Counahan-Barrattova jednadžba. Obje daju procjenu GFR-a na temelju empirijske konstante pomnožene s omjerom djetetove visine i koncentracije kreatinina u serumu. Visina tijela se koristi u izračunu jer je proporcionalna mišićnoj masi.

Izvorna Schwartzova jednadžba postavljena 1976. godine:

$$eGFR \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{visina (cm)}}{\text{serumski kreatinin (mg/dL)}}$$

Evaluirana je na 186 ispitanika starosti od 6 mjeseci do 20 godina pomoću klirensa inulina za mGFR, a serumski kreatinin je mjeran Jafféovom metodom.

Counahan-Barratova jednadžba evaluirana je na 103 djece starosti od 2 mjeseca do 14 godina s različitim bubrežnim bolestima. Kreatinin je mjeran Jafféovom metodom, a za mjerenu brzinu glomerularne filtracije korišten je plazmatski klirens ^{51}Cr -EDTA.

Counahan-Barratova jednadžba:

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,43 \times \text{visina (cm)}}{\text{serumski kreatinin (mg/dL)}}$$

Schwartz i suradnici su 8 godina kasnije (1984. godine) istraživali procjenu GFR-a kod djece do godinu dana starosti. Kod 137 zdrave dojenčadi starosti od 5 dana do 1 godine mjeran je kreatinin, a kod 63 ispitanika mjeran je klirens kreatinina. Dobiveni rezultati su pokazali da originalna Schwartzova jednadžba iz prethodnog rada precjenjuje klirens kreatinina za 24 % te je za tu populaciju postavljena nova jednadžba.

Schwartzova jednadžba za djecu do godinu dana starosti postavljena 1984.godine:

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,45 \times \text{visina (cm)}}{\text{serumski kreatinin (mg/dL)}}$$

Autori su tvrdili da se konstanta od 0,45 i serumski kreatinin ne mijenjaju značajno tijekom prve godine života te da se GFR može približno odrediti iz samo jednog mjerenja duljine tijela zdravog terminski rođenog djeteta:

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,45 \times \text{duljina (cm)}}{0,39} = 1,1 \times \text{duljina (cm)}$$

Studije koje opisuju točnost procjene jednadžbi za eGFR pokazale su da se za izvornu Schwartzovu jednadžbu 75 % rezultata eGFR-a nalazi unutar 30 % od izmjerene GFR klirensom inulina, a za Counahan-Barratovu jednadžbu 70 % do 86 % od izmjerene GFR klirensom ^{51}Cr -EDTA. Za korigiranje postojećih konstanti i točniju procjenu GFR-a bila su potrebna daljnja istraživanja i studije s većim

brojem djece različite dobi i etniciteta sa standardiziranim mjerenjem kreatinina (23). Jedna takva studija koja je doprinijela razvoju novih jednadžbi kod djece je Kronična bubrežna bolest kod djece, CKiD (engl. *Chronic Kidney Disease in Children*, CKiD) koja je pokrenuta 2003. godine. CKiD je velika multicentrična, opservacijska, prospektivna studija koja uključuje više od 1000 ispitanika, djece, adolescenata i mladih od kojih se mnogi aktivno prate, s blago do umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom. Na temelju CKiD studije postavljene su i objavljene 2009. i 2012. godine nove jednadžbe za procjenu GFR-a kod djece te se obično nazivaju CKiD Schwartzove jednadžbe. CKiD Schwartzove jednadžbe razvijene su pomoću podataka dobivenih od djece s kroničnom bubrežnom bolešću pa su zbog toga korisne za procjenu eGFR-a kod ispitanika s GFR-om između 15 i 75 mL/min/1,73 m². Prema CKiD studiji Schwartz i suradnici 2009. godine evaluirali su jednadžbe kod 349 djece (39 % ženskog spola, 69 % pripadnika bijele rase i 15 % pripadnika crne rase) u dobi od 1 do 16 godina (medijan 10,8 godina) na temelju kreatinina mjerenog enzimskom metodom sljedivom do IDMS uz mjerenje klirensa ioheksola (medijan 41,3 mL/min/1,73 m²) kao zlatnog standarda. Postavili su 2009. godine Schwartzovu modificiranu „*bedside*“ jednadžbu s ciljem smanjenja utjecaja interferencija mjerenja kreatinina Jafféovom metodom i CKiD Schwartz 2009. jednadžbu koja uključuje više varijabli: visinu i spol djeteta te ureju, serumski kreatinin i cistatin C mjeren turbidimetrijski. 2012. godine postavljena je i CKiD Schwartzova jednadžba uz nefelometrijsko određivanje cistatina C.

Jednadžbe optimizirane ovisno o metodi za mjerenje cistatina C su:

CKiD Schwartz 2009. jednadžba uz turbidimetrijsko određivanje cistatina C:

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 39,1 \left(\frac{\text{visina (m)}}{\text{serumski kreatinin (mg/dL)}} \right)^{0,516} \times \left(\frac{1,8}{\text{cistatin C (mg/L)}} \right)^{0,294} \\ \times \left(\frac{30}{\text{ureja (mg/dL)}} \right)^{0,169} \times (1,099)^{\text{muški spol}} \times \left(\frac{\text{visina (m)}}{1,4} \right)^{0,188}$$

CKiD Schwartz 2012. *jednadžba uz nefelometrijsko određivanje cistatina C:*

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 39,8 \left(\frac{\text{visina (m)}}{\text{serumski kreatinin (mg/dL)}} \right)^{0,456} \times \left(\frac{1,8}{\text{cistatin C (mg/L)}} \right)^{0,418} \\ \times \left(\frac{30}{\text{ureja (mg/dL)}} \right)^{0,079} \times (1,076)^{\text{muški spol}} \times \left(\frac{\text{visina (m)}}{1,4} \right)^{0,179}$$

Često korištena pedijatrijska jednadžba za procjenu GFR-a je CKiD Schwartzova jednadžba iz 2009. godine uz turbidimetrijsko određivanje cistatina C koja ima točnost procjene GFR-a 87,7 % za P30 vrijednost mjerene GFR. Ukoliko mjerenje cistatina C nije dostupno, tada je preporuka NKDEP (engl. *National Kidney Disease Education Program*, NKDEP) koristiti modificiranu „*bedside*“ Schwartzovu jednadžbu iz 2009. godine koristeći za mjerenje kreatinina metode sljedive do IDMS. Tu jednadžbu preporučuju i KDIGO smjernice iz 2012. godine.

Modificirana „bedside“ Schwartzova 2009. jednadžba:

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,413 \times \text{visina (cm)}}{\text{serumski kreatinin (mg/dL)}}$$

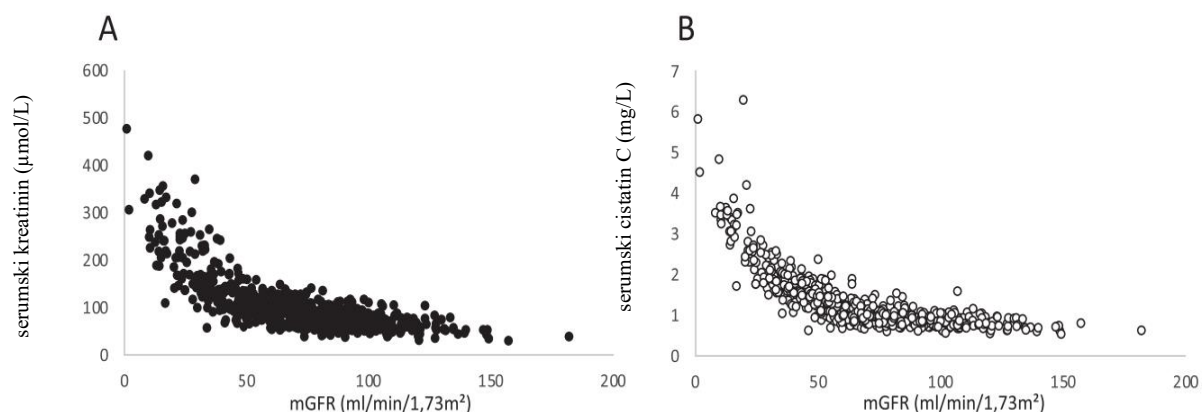
Jednadžba ima točnost procjene GFR-a 79,4 % za P30 vrijednost mjerene GFR.

Prema KDIGO smjernicama iz 2012. godine jednadžba temeljena na koncentraciji cistatina C za dječju populaciju (42, 43, 44, 45) je:

$$\text{eGFR} = 70,69 \times (\text{serumski cistatin C (mg/L)})^{-0,931}$$

3.5. Procjena brzine glomerularne filtracije u odrasloj populaciji na temelju koncentracije kreatinina

Koncentracija kreatinina u serumu ovisi o brzini glomerularne filtracije, tubularnoj sekreciji, mišićnoj masi i prehrani. (2, 20). Kreatinin je anhidrid kreatina koji se u ljudskom tijelu nalazi uglavnom u mišićima (98 %). Kreatin se sintetizira u jetri, bubrezima i gušterači te se krvlju prenosi do stanica mišića i drugih tkiva. Nakon ulaska u stanicu kreatin se fosforilira te nastaje kreatin-fosfat. Interkonverzija kreatina i fosfokreatina posebno je obilježje metaboličkih procesa mišićne kontrakcije (2, 4). Kreatinin većinom nastaje metabolizmom kreatina u mišićima te je njegovo stvaranje proporcionalno ukupnoj mišićnoj masi. Zbog toga je srednja vrijednost koncentracije kreatinina veća kod muškaraca nego kod žena te kod mlađih u odnosu na starije i zato koncentracija kreatinina u serumu ovisi o spolu, dobi i etničkom podrijetlu. Budući da je vrijednost serumskog kreatinina povezana s mišićnom masom potreban je dodatan oprez kod bolesnika s abnormalnom mišićnom masom ukoliko se za eGFR koristi jednačba u čiji izračun je uključena serumska koncentracija kreatinina. Kod osoba sa smanjenom mišićnom masom zbog, na primjer, anoreksije, paralize ili pothranjenosti takve će jednačbe precijeniti GFR, dok će kod pretilih osoba podcijeniti GFR. Povezanost kreatinina s mišićnom masom treba razlikovati od ukupne tjelesne mase koja može biti povećana na račun masnog tkiva, a ne mišićnog. U situacijama s abnormalnom mišićnom masom mogu se koristiti jednačbe u kojima je za izračun umjesto kreatinina cistatin C jer je on manje ovisan o mišićnoj masi (13). Kreatinin se filtrira u glomerulima, a 7 – 10 % se secenira u tubulima, iako taj postotak može biti i veći u stanjima bubrežne insuficijencije. Zbog tubularne sekrecije kreatinina, klirens kreatinina precjenjuje glomerularnu filtraciju za 10 do 40 % te može prikriti moguće oštećenje bubrega. Veza između serumskog kreatinina (a vrijedi i za druge bubrežne biljege, poput cistatina C) i GFR nije izravna, nego inverzna i hiperbolična što znači da kod velikih vrijednosti mGFR-a mala promjena u serumskoj koncentraciji kreatinina (ponekad samo zbog analitičke varijacije) može za posljedicu imati veliku promjenu GFR-a. Suprotno tome, u području malih mGFR-a velika promjena u serumskoj koncentraciji kreatinina će za posljedicu imati samo malenu promjenu GFR-a što je i vidljivo na slici 7. (20).



Slika 7. Odnos brzine mGFR-a i koncentracije serumskog kreatinina i cistatina C.

Nelinearan odnos mGFR-a i koncentracije kreatinina (ili cistatina C) kao posljedicu ima da je tek kod sniženih vrijednosti GFR-a vidljiv značajan porast koncentracije kreatinina u serumu. Preuzeto i prilagođeno prema (20).

Indeks individualnosti kreatinina je manji od 0,6 pa se za njegovo praćenje kod bolesnika preporučuje longitudinalno umjesto transferzalnog (46). Zbog velike interindividualne varijacije kreatinina, referentni interval ima širok raspon te se može dogoditi da kod bolesnika koncentracija kreatinina u serumu ostane unutar referentnog intervala sve dok se ne izgubi značajna funkcija bubrega. Iako povećan serumski kreatinin u većini slučajeva označava oštećenu bubrežnu funkciju, normalna koncentracija kreatinina ne označava nužno normalnu bubrežnu funkciju i zato se za procjenu bubrežne funkcije ne preporučuje samo određivanje koncentracije kreatinina u serumu (2). Kod pothranjenih bolesnika stvara se manje serumskog kreatinina od očekivanog za određenu razinu GFR-a zbog izgubljene mišićne mase. Količina stvorenog kreatinina u određenoj mjeri ovisi i o količini unesenih proteina prehranom. Prehrana bogata mesom rezultira većim koncentracijama kreatinina. Suprotno tome, prehrana siromašna proteinima rezultira smanjenom mišićnom masom i smanjenim stvaranjem kreatinina te manjim serumskim koncentracijama od očekivanih za određenu razinu GFR-a. Kod ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom ekstrarenalno izlučivanje kreatinina je minimalno, no kod bolesnika s jako narušenom funkcijom bubrega čak dvije trećine ukupnog dnevnog izlučivanja

kreatinina može biti ekstrarenalno, eliminacijom u crijevima. U crijevima dolazi do razgradnje kreatinina zbog prekomjernog bakterijskog rasta i to značajno pridonosi precjenjivanju eGFR-a (2, 20, 23, 47, 48). Jednadžbe za eGFR temeljene na serumskoj koncentraciji kreatinina bolje procjenjuju GFR nego određivanje samo serumskog kreatinina ili klirensa kreatinina i zato stručna društva diljem svijeta preporučuju da jednadžbe za eGFR imaju prednost pred serumskom koncentracijom kreatinina ili da se izdaju zajedno s koncentracijom kreatinina u serumu (2). U ovom specijalističkom radu prikazane su najčešće korištene relevantne jednadžbe za eGFR bazirane na kreatininu i to kronološkim redom (39). Među najstarijim jednadžbama za eGFR koja je imala širu primjenu je Cockcroft-Gault jednadžba, a naslijedila ju je MDRD jednadžba čije glavno ograničenje je da je razvijena na bolesnicima s KBB-om. Grupa autora razvila je 2009. godine novu jednadžbu temeljenu na kreatininu, CKD-EPI_{krea} 2009., jer su željeli da jednadžba za eGFR bude točna kao i MDRD jednadžba za vrijednosti GFR manje od 60 mL/min/1,73 m², a u usporedbi s MDRD točnija za vrijednosti GFR veće od 60 mL/min/1,73 m² (49). Širom svijeta do 2021. preporučena jednadžba za GFR bila je CKD-EPI iz 2009. godine, no 2021. godine evaluirana je nova CKD-EPI jednadžba koja u izračunu za eGFR ne treba faktor ovisno o rasi. Obje jednadžbe procjenjuju GFR kod odraslih osoba između 18 i 30 godina starosti, a najviše kod osoba starosti 18 godina (20). 2011. godine izvedena je modificirana Lünd-Malmö jednadžba za koju je nekoliko validacijskih studija pokazalo bolju točnost u usporedbi s CKD-EPI 2009. jednadžbom kod odraslih bolesnika s KBB-om (50, 51, 52). LMR jednadžba iz velike Švedske studije koja se provodila od 2008. do 2010. godine prema rezultatima nadmašuje i MDRD i CKD-EPI jednadžbe s boljim karakteristikama (veća preciznost i bolja točnost) (53). Procjena bubrežne funkcije u starijih osoba je otežana jer GFR fiziološki pada sa starenjem. Trenutno preporučena CKD-EPI jednadžba iz 2009. godine za eGFR je validirana na vrlo malom broju osoba starije životne dobi (samo 219 ispitanika starijih od 70 godina). Jednadžba koja je evaluirana na starijim dobnim skupinama i ima dobre karakteristike je FAS jednadžba (engl. *Full Age Spectrum*, FAS). FAS jednadžbom se pokušao riješiti i problem koji nastaje kada ispitanik prelazi iz adolescencije u odraslu dob jer upotreba različitih jednadžbi (prvo za dječju populaciju, a onda za odrasle) dovodi do porasta eGFR vrijednosti unatoč tome što se vrijednost serumskog kreatinina nije promijenila. Navedena jednadžba ima ograničenje što procjenjuje GFR kod niskih vrijednosti serumskog kreatinina kod bolesnika s KBB-om. U usporedbi s

ostalim jednadžbama za procjenu GFR na temelju serumskog kreatinina bolju točnost i preciznost ima EKFC jednadžba koja kombinira svojstva FAS i CKD-EPI jednadžbe (54).

3.5.1. Cockcroft-Gault jednadžba

Među jednadžbama koje su imale širu primjenu je Cockcroft-Gault jednadžba (CG jednadžba). Nastala je u Kanadi kad su znanstvenici Cockcroft i Gault na temelju istraživanja izveli empirijsku jednadžbu.

Cockcroft-Gault jednadžba:

$$\text{klirens kreatinina (mL/min)} = \frac{((140 - \text{dob (godine)}) \times \text{tjelesna masa (kg)} \times 1,23}{\text{serumski kreatinin } (\mu\text{mol/L})} \times 0,85 \text{ (ženski spol)}$$

Objavljena je 1976. godine i bila je relativno jednostavna za korištenje i izračunavanje eGFR-a, a posebnu primjenu je imala u procjenjivanju doziranja lijekova bolesnicima s bubrežnim oštećenjem. Prvotna namjena jednadžbe bila je predvidjeti klirens kreatinina, a tek kasnije procjena GFR-a. Podaci koje je uključivala u izračun eGFR-a su: koncentracija serumskog kreatinina, dob, spol i tjelesna masa bolesnika (39, 55) Tjelesna masa je i jedna od glavnih prepreka zašto jednadžba nije ušla u još širu primjenu jer taj podatak nije uvijek lako i brzo dostupan. Cockcroft-Gault jednadžba je evaluirana na 249 ispitanika u dobi od 18 do 92 godine sa stabilnom bubrežnom funkcijom od kojih su 4 % bile žene. Prosječna tjelesna težina ispitanika bila je 72 kilograma s vrijednostima klirensa kreatinina $72,78 \pm 36,6$ mL/min. Metoda korištena za mjerenje serumskog kreatinina kod evaluacije je nestandardizirana Jafféova kinetička metoda, a klirens kreatinina je korišten kao metoda za mjerenje GFR (kao referentna metoda). Navedeno su i nedostaci CG jednadžbe jer ne postoji verzija CG jednadžbe koja bi se mogla koristiti s vrijednostima kreatinina dobivenih standardiziranom metodom, a klirens kreatinina nije pravi zlatni standard za mjerenje GFR. Nedostaci jednadžbe koji proizlaze iz njezine evaluacije su i mali uzorak ispitanika te nejednaka dobna i spolna zastupljenost među ispitanicima. U evaluaciji nije bila zastupljena pedijatrijska populacija pa stoga jednadžba nije primjenjiva na tu populaciju bolesnika.

Cockcroft–Gault jednadžba bila je vrlo popularna te se još uvijek koristi u nekim situacijama kod preporuka za doziranje lijekova (55, 56).

3.5.2. MDRD i MDRD2 jednadžba

MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) jednadžba razvijena je u Sjedinjenim Američkim Državama 1999. godine na 1628 bolesnika s KBB-om starosti od 18 do 70 godina. Prosječna dob bolesnika bila je 40 godina, a udio žena 40 %. Serumski kreatinin kod evaluacije mjereno je kontinuiranom fotometrijskom metodom s alkalnim pikratom. Kao zlatni standard za mGFR korištena je metoda s ^{125}I -iotalamatom. Jednadžba daje točnu procjenu GFR-a u svim populacijskim podskupinama samo u slučajevima kad je $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ jer je evaluirana na bolesnicima s KBB-om, a ne na zdravoj populaciji. Zbog toga je glavno ograničenje MDRD jednadžbe da je neprecizna i sistemski podcjenjuje GFR kod bolesnika s $\text{GFR} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ te se ne može koristiti kod bolesnika s akutnim bubrežnim zatajenjem. Varijable koje ulaze u izračun eGFR-a su: dob, spol, etnička pripadnost te kreatinin, ureja i albumin u serumu.

MDRD 1999. jednadžba:

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 170 \times (\text{serumski kreatinin (mg/dL)})^{-0,999} \times \text{dob}^{-0,176} \times (\text{ureja (mg/dL)})^{-0,170} \times (\text{albumin (g/dL)})^{0,318} \times (0,762 \text{ za ženski spol}) \times (1,18 \text{ za crnu rasu})$$

MDRD jednadžba je 2000. godine pojednostavljena i modificirana u MDRD2 jednadžbu za čiji izračun su potrebne samo četiri varijable: koncentracija kreatinina u serumu, dob, spol i etnička pripadnost.

MDRD2 2000. jednadžba:

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{serumski kreatinin (mg/dL)})^{-1,154} \times \text{dob}^{-0,203} \times (0,742 \text{ za ženski spol}) \times (1,212 \text{ za crnu rasu})$$

2006. godine MDRD2 jednadžba je prilagođena za rad s koncentracijom kreatinina izmjerenom kompenziranom kinetičkom metodom sljedivom do IDMS metode i standarda NIST SRM 967.

MDRD2 2006. jednadžba sljediva do IDMS metode:

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{serumski kreatinin (mg/dL)})^{-1,154} \times \text{dob}^{-0,203} \\ \times (0,742 \text{ za ženski spol}) \times (1,210 \text{ za crnu rasu})$$

Jednadžba ima odličnu točnost i preciznost za stadije 3 - 4 KBB-a te za izračun nije potreban podatak o tjelesnoj masi bolesnika jer je standardizirana na prosječnu tjelesnu površinu od 1,73 m². U evaluaciju jednadžbe nisu bile uključene osobe s ekstremno malom i velikom tjelesnom masom, sa šećernom bolešću ovisnom o inzulinu i proteinurijom > 10 g/dan te stoga nije primjenjiva za one s izrazito promijenjenom tjelesnom ili mišićnom masom te one s neuobičajenim prehrambenim navikama. Nije primjenjiva za djecu i starije od 75 godina jer nisu bili uključeni u ispitivanje. Rezultati eGFR-a iznad 60 izražavaju se kao > 60, dok se niže vrijednosti iznose kao cijeli egzaktni brojevi. Objavljene vrijednosti P30 obično se kreću između 73 i 93 % (23, 39, 57, 58, 59, 60).

3.5.3. CKD-EPI 2009. jednadžba

CKD-EPI_{krea} 2009. jednadžba (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI) ima više varijanti za žene i muškarce ovisno o koncentraciji serumskog kreatinina (13, 49).

CKD-EPI_{krea} 2009. jednadžba:

žene: ako je kreatinin u serumu (mg/dL) ≤ 0,7 (62 μmol/L)

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 144 \times \left(\frac{\text{kreatinin u serumu (mg/dL)}}{0,7} \right)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{dob}} \times (1,159 \text{ za crnu rasu})$$

CKD-EPI_{krea} 2009. jednadžba:

žene: ako je kreatinin u serumu (mg/dL) > 0,7 (62 μmol/L)

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 144 \times \left(\frac{\text{kreatinin u serumu (mg/dL)}}{0,7} \right)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{dob}} \times (1,159 \text{ za crnu rasu})$$

CKD-EPI_{krea} 2009. jednadžba:

muškarci: ako je kreatinin u serumu (mg/dL) ≤ 0,9 (80 μmol/L)

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \left(\frac{\text{kreatinin u serumu (mg/dL)}}{0,9} \right)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{dob}} \times (1,159 \text{ za crnu rasu})$$

CKD-EPI_{krea} 2009. jednadžba:

muškarci: ako je kreatinin u serumu (mg/dL) > 0,9 (80 μmol/L)

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \left(\frac{\text{kreatinin u serumu (mg/dL)}}{0,9} \right)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{dob}} \times (1,159 \text{ za crnu rasu})$$

CKD-EPI je ekspertna skupina koju je uspostavio Nacionalni institut za dijabetes, probavne i bubrežne bolesti (engl. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, NIDDK) te su 2009. razvili jednadžbu na uzorku ispitanika s različitim kliničkim osobitostima, s ili bez bolesti bubrega i u širokom rasponu izmjerene GFR, što je omogućilo općenitiju primjenjivost od MDRD jednadžbe. Postoje različiti modeli ovisno o spolu i koncentraciji serumskog kreatinina (granične vrijednosti od 62 i 80 μmol/L). Jednadžba je evaluirana na 8254 ispitanika (za razvoj 5504 ispitanika + 2750 ispitanika za internu validaciju) iz 10 različitih istraživanja te je dodatno validirana na 3896 ispitanika iz 16 istraživanja što čini ukupan broj od 12150 ispitanika. Među ispitanicima je udio žena 43 - 45 %, a samo 219 ih je starije od 70 godina te je malen udio različitih rasnih manjina izuzev crne rase. Kod evaluacije jednadžbe vrijednosti serumskog kreatinina za sva uključena istraživanja rekalibrirane su prema standardiziranoj enzimskoj metodi, a kao zlatni standard za mGFR korištena je metoda s ¹²⁵I-*iootalamatom* ili neki od drugih egzogenih biljega. Namijenjena je za procjenu GFR-a kod populacije starije od 18 godina kod koje ne postoji akutno bubrežno oštećenje (13). CKD-EPI jednadžba je

prilagođena za BSA (engl. *body surface area*, BSA) od 1,73 m² te se rezultati izražavaju jedinicom mL/min/1,73 m². Varijable koje uzima u izračun su iste kao i za MDRD2: koncentracija kreatinina u serumu, dob, spol i rasa, ali u usporedbi s MDRD ima manji *bias* u području većih vrijednosti GFR-a. Mnogo studija dokazalo je bolju P30 vrijednost za CKD-EPI_{krea} jednadžbu naspram MDRD jednadžbe, posebno kod vrijednosti GFR > 60 mL/min/1,73 m² (39). Koeficijent koji je uključen u izračun za eGFR za crnu rasu iznosi 1,159 i vodi do većih rezultata eGFR-a za ispitanike crne rase u odnosu na bijelu rasu na svim koncentracijskim nivoima kreatinina, ali manje nego MDRD jednadžba. KDIGO smjernice iz 2012. godine preporučuju korištenje CKD-EPI_{krea} jednadžbe iz 2009. godine za izračunavanje eGFR-a te korištenje alternativnih jednadžbi ako imaju dokazano veću preciznost procjene GFR u usporedbi s CKD-EPI jednadžbom. CKD-EPI jednadžba temeljena na serumskom kreatininu ima ograničenja zbog kreatinina kao endogenog biljega filtracije te je potreban oprez u bolesnika s abnormalno visokom ili niskom razinom mišićne mase. Jednadžba nije specifično dizajnirana za starije osobe, podcjenjuje GFR kod pretilih i dijabetičara te nije primjenjiva za slučajeve kad se ne može procijeniti eGFR (stanja praćena akutnim promjenama funkcije bubrega, stanja nakon amputacije ekstremiteta, stanja praćenih ekstremnim promjenama mišićne mase, te kod jako pretilih i pothranjenih osoba i trudnica) (39, 49).

3.5.4. Modificirana Lünd-Malmo jednadžba

U švedskoj populaciji 2011. godine izvedena je modificirana Lünd-Malmo jednadžba (LMR) za eGFR koja ima bolju točnost i preciznost u usporedbi s MDRD i CKD-EPI 2009. jednadžbama kroz širok raspon GFR-a, dobi i indeksa tjelesne mase.

Postoje različite varijante LMR jednadžbe ovisno o spolu i koncentraciji serumskog kreatinina.

LMR jednadžba:

$$\text{eGFR} = e^{((X - 0,0158 \times \text{dob} + 0,438 \times \ln(\text{dob}))}$$

žene: ako je kreatinin u serumu < 150 µmol/L

$$X = 2,5 + 0,0121 \times ((150 - \text{kreatinin u serumu (}\mu\text{mol/L)})$$

žene: ako je kreatinin u serumu ≥ 150 µmol/L

$$X = 2,5 - 0,926 \times \ln\left(\frac{\text{kreatinin u serumu (}\mu\text{mol/L)}}{150}\right)$$

muškarci: ako je kreatinin u serumu < 180 µmol/L

$$X = 2,56 + 0,00968 \times ((180 - \text{kreatinin u serumu (}\mu\text{mol/L)})$$

muškarci: ako je kreatinin u serumu ≥ 180 µmol/L

$$X = 2,56 - 0,926 \times \ln\left(\frac{\text{kreatinin u serumu (}\mu\text{mol/L)}}{180}\right)$$

LMR jednadžba izvedena je iz studije na 850 Šveđana (47 % žena) bijele rase (≥ 99 %) starosti od 18 do 95 godina, uključujući i bolesnike s KBB-om, i za izračun nije potreban podatak o tjelesnoj masi ispitanika. Serumski kreatinin kod evaluacije mjeren je metodom za kreatinin sljedivom prema IDMS-

u, a kao zlatni standard za mGFR korištena je metoda plazmatskog klirensa ioheksola. Jednadžba je točna i u području mGFR < 30 mL/min/1,73 m² (61). Velika švedska studija na 2847 bolesnika (1380 žena) upućenih na mjerenje GFR između 2008. i 2010. godine usporedila je *bias*, preciznost i točnost MDRD, CKD-EPI 2009. i LMR jednadžbe. Dobiveni rezultati pokazali su da LMR jednadžba između ispitivanih ima najmanji *bias* i najveću preciznost, rezultirajući najvećom točnošću. P30 vrijednost za LMR iznosila je 84 %, za MDRD 75 %, a za CKD-EPI 76 %. LMR jednadžba nije imala značajan *bias* ovisno o dobi ispitanika, a MDRD i CKD-EPI jednadžbe precjenjuju mGFR i među mladima i u starijim dobnim skupinama, imaju manju preciznost i kao konačan rezultat manju točnost (62).

3.5.5. BIS1 jednadžba

BIS1 (engl. *Berlin Initiative Study-1*, BIS1) jednadžba razvijena je 2012. godine u Njemačkoj na 610 ispitanika bijele rase.

BIS1 jednadžba:

$$eGFR = 3736 \times \text{serumski kreatinin}^{-0,87} \times \text{dob}(\text{godine})^{-0,95} (\times 0,82 \text{ za žene})$$

Jednadžba je posebno namijenjena osobama starijim od 70 godina. Srednja dob ispitanika bila je 78,5 godina, a u ispitivanje su bile uključene osobe starosti 70 godina i više čija funkcija bubrega je bila normalna do umjereno smanjena. Razvijena je BIS1 jednadžba temeljena na koncentraciji serumskog kreatinina te BIS2 jednadžba temeljena na kreatininu i cistatinu C. Obje jednadžbe pokazale su izvrsno slaganje s izravno mjerenim GFR-om. BIS1 jednadžba je prihvatljiva alternativa ukoliko određivanje cistatina C nije dostupno. Kao zlatni standard za mGFR korištena je metoda s egzogenim biljekom ioheksolom. BIS jednadžbe potvrdile su visoku prevalenciju osoba starijih od 70 godina čiji GFR je manji od 60 mL/min/1,73 m² (BIS1 50,4 %; BIS2 47,4 % i mGFR 47,9 %). Validacijska studija pokazala

je izvrsnu točnost BIS jednađbi prema mGFR u usporedbi s dotad korištenim jednađbama, detalji prikazani u tablici 1. (63).

Tablica 1. *P30 vrijednost jednađbi za eGFR u validacijskom uzorku kod osoba ≥ 70 godina.*
U tablici je prikazano da među ispitivanim jednađbama najveće vrijednosti P30 imaju BIS1 i BIS2 jednađbe. Preuzeto i prilagođeno prema (63).

jednađba	P30 (%)
BIS1	95,1
BIS2	96,1
CG jednađba (prilagođena za BSA)	87,4
MDRD	70,9
CKD-EPI 2009.	77,9

3.5.6. FAS jednađba

FAS (engl. *Full Age Spectrum*, FAS) jednađba razvijena je 2016. godine s ciljem kako bi se mogla primijeniti na cijeli dobni spektar bolesnika. Evaluirana je na zdravim ispitanicima i onima s bubrežnom bolešću. Uključeno je bilo 6870 ispitanika bijele rase, a od toga 735 mlađe od 18 godina, 4371 od 18 do 70 godina i 1764 ispitanika starosti ≥ 70 godina. Temelji se na omjeru serumskog kreatinina i Q vrijednosti kreatinina. Q vrijednost predstavlja srednju vrijednost ili medijan serumskog kreatinina zdrave populacije ovisno o dobi i spolu ispitanika. Q vrijednosti su dobivene iz studije uspostave referentnog intervala za serumski kreatinin (64). Za pedijatrijsku populaciju postoji više Q vrijednosti ovisno o dobi i spolu, a za odraslu populaciju Q vrijednost za žene iznosi 0,70 mg/dL, a za muškarce Q vrijednost je 0,90 mg/dL.

FAS jednadžba za osobe starosti ≥ 2 godine i ≤ 40 godina:

$$\text{eGFR} = \frac{107,3}{\text{serumski kreatinin} / Q}$$

FAS jednadžba za osobe starosti > 40 godina:

$$\text{eGFR} = \frac{107,3}{\text{serumski kreatinin} / Q} \times 0,988^{(\text{dob} - 40)}$$

Serumski kreatinin kod evaluacije mjeren je metodama sljedivim prema IDMS-u, a kao zlatni standard za mGFR korištene su metode s ioheksolom, inulinom i iotalamatom. FAS jednadžba u usporedbi s Schwartzovom jednadžbom ima manji *bias* i veću točnost kod djece i adolescenata, manji *bias* i podjednaku točnost usporedno s CKD-EPI 2009. jednadžbom kod mladih i odraslih srednjih godina te manji *bias* i veću točnost kod starijih odraslih. Jednadžba omogućuje kontinuitet kod prijelaza korištenja jednadžbi za pedijatrijsku dob u jednadžbe za odraslu dob (Schwartz u CKD-EPI) i iz odrasle dobi u stariju dob (CKD-EPI u BIS1). FAS jednadžba je alternativa Schwartzovoj, CKD-EPI i BIS1 jednadžbi, no precjenjuje GFR kod niskih serumskih koncentracija kreatinina. Do pogrešne procjene GFR-a može doći kod mladih odraslih osoba koje su tek navršile 18 godina ako se koriste preporučene jednadžbe za odraslu populaciju. Matematički model tih jednadžbi izračunom pretpostavlja da ti ispitanici imaju više mišićne mase nego što to stvarno jest, no upotreba FAS jednadžbe kod te populacije ne dovodi do pogrešnog izračuna (65).

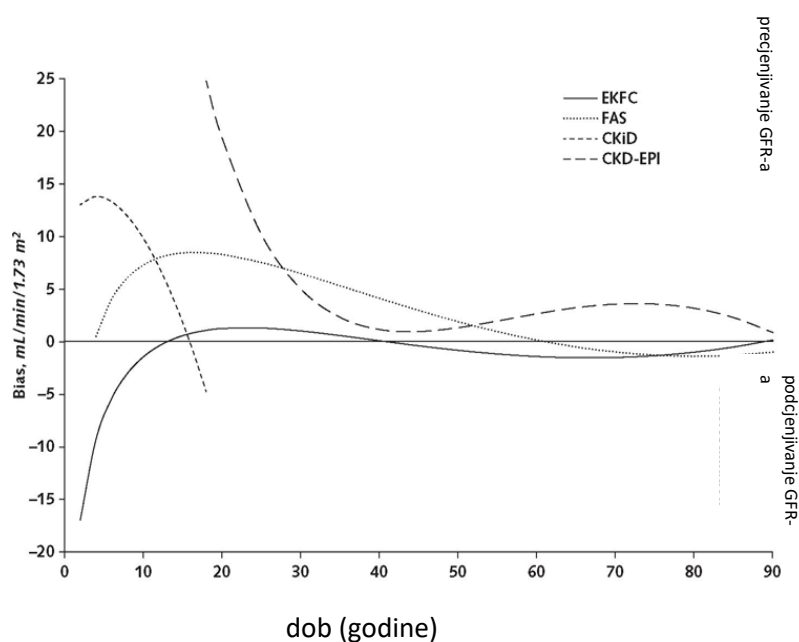
3.5.7. EKFC jednadžba

EKFC (engl. *European Kidney Function Consortium*, EKFC) jednadžba kao i FAS jednadžba uključuje u izračunu serumsku koncentraciju kreatinina i Q vrijednost koja predstavlja srednju vrijednost ili medijan serumskog kreatinina zdrave populacije ovisno o dobi i spolu ispitanika. U tablici 2. prikazane su varijante EKFC jednadžbi ovisno o dobi i omjeru serumskog kreatinina i Q vrijednosti. Za pedijatrijsku populaciju postoji više Q vrijednosti ovisno o dobi i spolu, a za odraslu populaciju Q vrijednost za žene iznosi 0,70 mg/dL, a za muškarce Q vrijednost je 0,90 mg/dL.

Tablica 2. EKFC jednadžbe ovisno o dobi i omjeru serumskog kreatinina i Q vrijednosti. Tablica prikazuje varijante EKFC jednadžbi ovisno o dobi i o tome je li omjer serumskog kreatinina i Q vrijednosti < 1 ili ≥ 1 . Preuzeto i prilagođeno prema (66).

serumski kreatinin / $Q < 1$	
za osobe starosti 2 – 40 godina:	$eGFR = 107,3 \times \left(\frac{\text{serumski kreatinin}}{Q} \right)^{-0,322}$
za osobe starosti > 40 godina:	$eGFR = 107,3 \times \left(\frac{\text{serumski kreatinin}}{Q} \right)^{-0,322} \times 0,990^{(dob-40)}$
serumski kreatinin / $Q \geq 1$	
za osobe starosti 2 – 40 godina:	$eGFR = 107,3 \times \left(\frac{\text{serumski kreatinin}}{Q} \right)^{-1,132}$
za osobe starosti > 40 godina:	$eGFR = 107,3 \times \left(\frac{\text{serumski kreatinin}}{Q} \right)^{-1,132} \times 0,990^{(dob-40)}$

EKFC jednadžba evaluirana je 2021. godine na 19629 ispitanika bijele rase, od čega je 11251 bilo za razvoj i internu validaciju (1254 ispitanika u dobi 2 - 18 godina) te 8378 za eksternu validaciju. Udio žena u studijama kretao se od 44 do 53 %. Serumski kreatinin kod evaluacije mjeren je metodama sljedećim prema IDMS-u, a kod jedne studije su vrijednosti kreatinina korigirane prema standardnoj metodi. Kao zlatni standard za mGFR korištene su metode s ioheksolom, inulinom, ^{51}Cr -EDTA i iotalamatom. Cilj evaluacije bio je razviti i potvrditi novu jednadžbu temeljenu na serumskom kreatininu koja se može primijeniti na cijeli spektar dobi ispitanika i bubrežne funkcije, kombiniranjem svojstava jednadžbi FAS i CKD-EPI. EKFC jednadžba predstavlja modificiranu FAS jednadžbu te ima bolju točnost i preciznost u usporedbi s ostalim jednadžbama za procjenu GFR-a na temelju serumskog kreatinina. Točnost (P30) je znatno poboljšana s EKFC-om u usporedbi s jednadžbama koje preporučuju KDIGO smjernice iz 2012. godine, a poboljšanje je osobito važno kod male djece i mladih odraslih osoba. *Bias* EKFC jednadžbe za dječju populaciju je blizu nule, dok jednadžbe FAS i CKiD precjenjuju mGFR. EKFC jednadžba osigurava kontinuitet kroz cijeli dobni raspon, izbjegavajući probleme rezultata eGFR-a na prijelazu između adolescenata i odraslih. Prikaz *biasa* jednadžbi za eGFR (EKFC, FAS, CKiD i CKD-EPI 2009.) ovisno o dobi ispitanika prikazan je na slici 8. Medijan *biasa* za EKFC jednadžbu je gotovo 0 kod ispitanika starijih od 10 godina pa sve do 90 godina starosti. Kao i sve druge jednadžbe za eGFR temeljene na kreatininu, EKFC jednadžba također precjenjuje GFR kod osoba sa smanjenom mišićnom masom zbog, na primjer, anoreksije, paralize ili pothranjenosti. Ograničenje jednadžbe je da prilikom razvoja među ispitanicima nije bilo osoba crne rase (66). No, EKFC jednadžba ima relativno dobre rezultate u različitim etničkim skupinama ako se namjenski koristi Q vrijednosti serumskog kreatinina. U usporedbi s CKD-EPI jednadžbom temeljenom na vrijednosti cistatina C, nova EKFC jednadžba bazirana na medijanu cistatin C vrijednosti daje bolje rezultate, a ne ovisi o spolu niti o etničkom podrijetlu (20).



Slika 8. Bias jednadžbi za eGFR ovisno o dobi ispitanika.

Slika prikazuje bias EKFC, FAS i KDIGO preporučenih jednadžbi (CKiD za dječju populaciju i CKD-EPI za odraslu populaciju) za eGFR ovisno o dobi ispitanika. Pozitivan bias ukazuje na precjenjenu GFR, a negativan bias ukazuje na podcjenjenu GFR.

Preuzeto i prilagođeno prema (66).

3.5.8. CKD – EPI 2021. jednadžba

Cilj validacije nove CKD-EPI jednadžbe je bio razviti jednadžbu koja u izračunu neće uključivati faktor ovisno o rasi ispitanika. Za razvoj jednadžbe korišteni su podaci iz razvoja CKD-EPI_{krea} 2009. jednadžbe (10 studija; 8254 ispitanika; 31,5 % crne rase) i CKD-EPI_{cys} 2012. i CKD-EPI_{krea-cys} 2012. jednadžbe (13 studija; 5352 ispitanika). Validacija CKD-EPI 2021. jednadžbe provedena je na 4050 ispitanika (14,3 % crne rase) iz 12 studija te su svi bili starosti ≥ 18 godina. Korišteni su podaci iz ukupno 12 studija, od kojih je dio bio iz validacije za CKD-EPI 2012., a 7 ih je bilo novih. Dosadašnja CKD-EPI_{krea} jednadžba u izračunu uključuje i faktor ovisno o rasi te time precjenjuje mjerenu GFR kod osoba crne rase s

medijanom 3,7 mL/min/1,73 m² površine tijela uz 95 %-tni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) od 1,8 do 5,4. U manjoj mjeri smanjuje GFR kod osoba koje nisu crne rase s medijanom 0,5 mL/min/1,73 m² uz 95 %-tni CI od 0,0 do 0,9. Kada se iz CKD-EPI jednadžbe iz izračuna za eGFR makne faktor ovisno o rasi dobiveni rezultati za ispitanike crne rase podcjenjuju mGFR s medijanom 7,1 mL/min/1,73 m² uz 95 %-tni CI od 5,9 do 8,8. Nova CKD-EPI_{krea} 2021. jednadžba u izračunu ne koristi faktor ovisno o rasi te podcjenjuje GFR kod ispitanika crne rase s medijanom od 3,6 mL/min/1,73 m² uz 95 %-tni CI od 1,8 do 5,5, a precjenjuje mjerenu GFR kod ispitanika koji nisu crne rase s medijanom 3,9 mL/min/1,73 m² uz 95 %-tni CI od 3,4 do 4,4. Nova jednadžba time povećava prevalenciju KBB-a među bolesnicima crne rase te daje sličnu ili nižu prevalenciju među osobama koje nisu crne rase. Nove CKD-EPI 2021. jednadžbe za eGFR koje uključuju kreatinin i cistatin C, ali izostavljaju rasu, su točnije i dovode do manjih razlika između ispitanika crne rase i ispitanika koji nisu crne rase nego nove jednadžbe koje u izračunu koriste samo kreatinin ili samo cistatin C. Dosadašnje preporuke o korištenju faktora ovisno o rasi su bile na temelju studija koje su ukazivale na višu prosječnu razinu kreatinina u serumu za istu izmjerenu razinu GFR-a kod ispitanika crne rase nego kod ispitanika koji nisu crne rase. No rasa nije biološka konstrukcija te se uključivanjem rase u izračun ne uzima u obzir raznolikost unutar i među rasnim skupinama. CKD-EPI_{krea} 2021. jednadžba potvrđeno ima prihvatljive rezultate za mnoge različite rasne skupine (npr. autohtono stanovništvo Australije, Kinezi, Europljani, Hispanjolci, Brazilci i miješano azijsko stanovništvo) (39, 67).

CKD-EPI_{krea} 2021. jednadžbe za žene i muškarce ovisno o koncentraciji serumskog kreatinina:

žene: ako je kreatinin u serumu (mg/dL) $\leq 0,7$ (62 $\mu\text{mol/L}$)

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 142 \times \left(\frac{\text{kreatinin u serumu (mg/dL)}}{0,7} \right)^{-0,241} \times (0,9938)^{\text{dob}} \times 1,012$$

žene: ako je kreatinin u serumu (mg/dL) $> 0,7$ (62 $\mu\text{mol/L}$)

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 142 \times \left(\frac{\text{kreatinin u serumu (mg/dL)}}{0,7} \right)^{-1,200} \times (0,9938)^{\text{dob}} \times 1,012$$

muškarci: ako je kreatinin u serumu (mg/dL) $\leq 0,9$ (80 $\mu\text{mol/L}$)

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 142 \times \left(\frac{\text{kreatinin u serumu (mg/dL)}}{0,9} \right)^{-0,302} \times (0,9938)^{\text{dob}}$$

muškarci: ako je kreatinin u serumu (mg/dL) $> 0,9$ (80 $\mu\text{mol/L}$)

$$\text{eGFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 142 \times \left(\frac{\text{kreatinin u serumu (mg/dL)}}{0,9} \right)^{-1,200} \times (0,9938)^{\text{dob}}$$

3.6. Procjena brzine glomerularne filtracije u odrasloj populaciji na temelju koncentracije kreatinina i/ili cistatina C

Korištenje prediktivnih jednadžbi koje uključuju cistatin C pokazuje prednost nad onima s kreatininom samo u specifičnim podskupinama ispitanika, ali bez jasne prednosti u ispitivanjima opće ili zdrave populacije. Procjena GFR-a pomoću cistatina C korisna je za osobe s npr. prekomjernom tjelesnom masom ili velikom mišićnom masom (28). Postoji mnogo jednadžbi koje uključuju cistatin C u izračun, a razlog tome je vjerojatno što dugo nije postojao certificirani referentni materijal pa su rezultati različitih analiza cistatina C bili neujednačeni (68). Prediktivne jednadžbe za eGFR koje istovremeno koriste serumski kreatinin i cistatin C su točnije u procjeni bubrežne funkcije u usporedbi s jednadžbama koje koriste samo jedan od biljega. Prema KDIGO smjernicama iz 2012. godine upotreba jednadžbi s cistatinom C ima prednost pred jednadžbama temeljenim na kreatininu u situacijama kada je potrebna točnija vrijednost eGFR-a od one temeljene na kreatininu te kod odraslih za potvrdu KBB-a ako imaju $\text{eGFR}_{\text{krea}}$ u rasponu od 45 do 59 mL/min/1,73 m², a nemaju znakove bubrežne bolesti (13, 39). Procjena GFR-a temeljem cistatina C snažniji je prediktor kliničkih ishoda nego eGFR samo na bazi kreatinina. Ovi zaključci su se pokazali najbitnijim u kontekstu mortaliteta i kardiovaskularnih događaja (23). Neke od najčešće korištenih jednadžbi u odrasloj populaciji koje koriste cistatin C su CKD-EPI_{krea-cys} 2012., CKD-EPI_{cys} 2012., BIS2 jednadžba, CAPA jednadžba (engl. *Caucasian, Asian, pediatric, and adult*, CAPA) te nove CKD-EPI 2021. jednadžbe s cistatinom C ili u kombinaciji cistatin C i kreatinin. Cistatin C potrebno je mjeriti metodama koje su standardizirane prema međunarodnom cistatin C referentnom

standardu (ERM-DA471/IFCC) jer ako se mjeri metodama koje nisu standardizirane i koje daju različite rezultate, jednadžbe neće biti reproducibilne (39). Iako je cistatin C pouzdaniji biljeg bubrežne funkcije u pojedinim indikacijama, još uvijek se ne određuje rutinski, ponajprije zbog relativno visokih troškova analize (29, 39).

3.6.1. CAPA cistatin C jednadžba

CAPA jednadžba (engl. *Caucasian, Asian, pediatric, and adult, CAPA*) evaluirana je 2014. godine na 4690 ispitanika uključujući velike subpopulacije djece i odraslih bijele rase te Azijata. Cilj studije bio je evaluirati jednadžbu temeljenu na cistatinu C koja neće biti ovisna o vrsti testa koji se koristi za mjerenje cistatina C. Evaluirana jednadžba uključuje u izračun koncentraciju cistatina C i dob ispitanika.

CAPA jednadžba:

$$\text{eGFR} = 130 \times \text{cistatin C (mg/L)}^{-1,069} \times \text{dob}^{-0,117} - 7$$

GFR je kod evaluacije mjeren klirensom inulina ili ioheksola. CAPA jednadžba ima nekoliko prednosti pred ostalim jednadžbama koje u izračunu koriste cistatin C. Evaluirana je iz kohorte koja se sastojala od raznolikih populacija, konačna formula je jednostavnija u odnosu na druge jednadžbe te za optimalnu dijagnostičku izvedbu nije potrebno unositi faktore ovisno o rasi i spolu. CAPA jednadžba testirana je i na Afroameričkoj populaciji istovremeno s CKD-EPI cistatin C 2012. jednadžbom, bez da je u izračun uključen faktor ovisno o rasi, a obje jednadžbe imale su izvrsne dijagnostičke karakteristike. Iako se evaluacija CKD-EPI jednadžbi temeljenih na cistatinu C i CAPA jednadžbe razlikovala, zajedničko im je to što su koristile testove za mjerenje cistatina C koji su sljedivi prema referentnom standardu ERM-DA471/IFCC (68).

4. RASPRAVA

4.1. Osobitosti procjene bubrežne funkcije ovisno o površini tijela

Rezultat eGFR-a se u mnogim jednadžbama standardizira na $1,73 \text{ m}^2$ što predstavlja standardiziranu površinu ljudskog tijela (engl. *body surface area*, BSA). Površina od $1,73 \text{ m}^2$ potječe iz studije s početka 20-og stoljeća koja je provedena na nekoliko osoba te je neprimjenjiva na današnju modernu zapadnu civilizaciju, ali se preporučuje njezina upotreba kako bi se omogućile povijesne i međunarodne usporedbe. Prilagođavanje jednadžbi za eGFR prema BSA omogućuje usporedbu ispitanika s različitim površinama tijela (69).

4.2. Osobitosti procjene bubrežne funkcije kod osoba starije životne dobi

Kod zdravih osoba starenjem dolazi do smanjenja mišićne mase i fiziološkog pada bubrežne funkcije, opada masa bubrega, broj glomerula i njihov volumen te sve zajedno utječe na izračun eGFR-a (6, 70). Još uvijek nije u potpunosti jasno u kojoj mjeri do tih promjena dolazi isključivo zbog starenja, a koliko zbog izloženosti čimbenicima rizika kroz život kao što su hipertenzija, dijabetes, kardiovaskularne bolesti ili pušenje. Brojna istraživanja potvrđuju da je gubitak bubrežne funkcije starenjem izraženiji ako osobe boluju i od kardiovaskularnih bolesti. Rezultati meta analize iz 2012. godine na 2 051 244 odraslih osoba provedene 1972. - 2011. s prosječnim vremenom praćenja od 5,8 godina (raspon 0 - 31 godina) pokazali su da rizik smrtnosti počinje rasti između vrijednost eGFR od 60 do $75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, a kod osoba starosti od 75 godina i više, statistički značajna vrijednost eGFR-a je $56 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ili niže. Rizik od smrtnosti povećan je na približno $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, što je prag korišten za definiranje KBB-a tijekom posljednjih 10 godina, u svim dobnim skupinama. Istraživanje O'Harea i suradnika pokazalo je da je među pacijentima svih dobnih skupina rizik od smrti i razvoja završnog

stadija bubrežnog zatajenja obrnuto povezan s razinom GFR-a. Među ispitanicima s usporedivim vrijednostima GFR-a, starije osobe u usporedbi s mlađim ispitanicima imaju veću stopu smrtnosti u odnosu na razvoj završnog stadija bubrežnog zatajenja. Vrijednost GFR-a ispod koje će rizik od završnog stadija bubrežnog zatajenja premašuje rizik od smrti varira ovisno o dobi ispitanika te iznosi 45 mL/min/1,73 m² za osobe starosti 18 – 44 godina. Za osobe starosti 65 – 84 godina granična vrijednost GFR je 15 mL/min/1,73 m², dok kod osoba starih 85 godina i više, rizik od smrti uvijek premašuje rizik od razvoja završnog stadija bubrežnog zatajenja. Zbog navedenog, rezultat GFR-a uputno je interpretirati s obzirom na dob bolesnika (70, 71, 72, 73).

4.3. Osobitosti procjene bubrežne funkcije kod ispitanika različitog etniciteta

Klinička ispitivanja pokazala su da ljudi koji se identificiraju kao pripadnici crne rase mogu u prosjeku imati višu razinu kreatinina u krvi. Smatralo se da je to zbog razlike u mišićnoj masi, prehrani i načinu na koji bubrezi eliminiraju kreatinin. No, istraživanjima je nađena minimalna serumska razlika u kreatininu između žena crne i bijele rase, a upotreba faktora za crnu rasu u jednadžbama za eGFR pokazala se neprimjenjiva za crnačku populaciju izvan SAD-a poput Europe, Afrike i Brazila (20, 41). Odnos između kreatinina i GFR varira između ispitanika različite etničke pripadnosti. Jednadžbe MDRD i CKD-EPI_{krea} pokazale su jasnu razliku između Afroamerikanaca i Amerikanaca koji nemaju afričko podrijetlo, no taj koeficijent ovisno o rasi evaluiran je i stoga primjenjiv za korištenje samo među populacijom Afroamerikanaca u Sjedinjenim Američkim Državama, ali ne i na druge populacije afričkog podrijetla na drugim lokacijama. Do značajnih poboljšanja za ispitanike različitih etničkih skupina mogla bi dovesti upotreba različitih koeficijenata koji bi bili specifični za npr. Japance ili Tajlandčane te nova CKD-EPI 2021. jednadžba koja ne uključuje u izračunu faktor ovisno o etnicitetu, a daje prihvatljive rezultate za mnoge različite rasne skupine (39). Trenutna preporuka NKF-a i Američkog društva za nefrologiju je koristiti CKD-EPI jednadžbu iz 2021. godine koja u izračunu ne koristi faktor ovisno o rasi (74). Nova CKD-EPI_{krea} 2021. jednadžba ne izvještava GFR bolje od CKD-

EPI 2009. u američkoj populaciji, isto procjenjuje GFR kod bolesnika koji nisu crne rase kao što procjenjuje GFR za bolesnike koji jesu crne rase. U populaciji Europljana bijele rase CKD-EPI_{krea} 2021. jednadžba izvještava GFR lošije nego CKD-EPI 2009., a rezultat eGFR-a za Europljane crne rase i afričku populaciju ima ograničena poboljšanja (20).

4.4. Preporuke stručnih društava prilikom upotrebe prediktivnih jednadžbi u kliničkoj praksi

Kreatinin, kao najčešće korišteni endogeni biljeg za eGFR, potrebno je određivati specifičnom metodologijom koristeći kalibratore koji su sljedivi do internacionalnog standardnog referentnog materijala kako bi pogreška u mjerenju u usporedbi s referentnom metodom bila minimalna. Prema KDIGO smjernicama iz 2012. godine rezultat serumskog kreatinina u $\mu\text{mol/L}$ preporučuje se izvještavati kao cijeli broj, a uz svaki serumski kreatinin izvještavati i eGFR temeljenu na serumskom kreatininu. Preporuka je da prediktivne jednadžbe imaju točnost za $P30 \geq 90 \%$, no u specifičnim kliničkim situacijama, kao što je transplantacija organa ili doziranje toksičnih lijekova, u kojima je potrebno znati što točniju vrijednost GFR-a, preporuka je da se GFR ne procjenjuje nego mjeri pomoću egzogenog biljega (13). Trenutna preporuka Europskog društva za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu iz siječnja 2023. godine je korištenje CKD-EPI jednadžbe iz 2009. godine, dok je trenutna preporuka NKF-a i Američkog društva za nefrologiju koristiti CKD-EPI jednadžbu iz 2021. godine bez faktora ovisno o rasi (41, 74).

4.5. Bubrežna funkcija i primjena potencijalno nefrotoksičnih lijekova

Brojni lijekovi mogu potencijalno oštetiti bubrežnu funkciju. Oštećenje bubrega uzrokovano lijekom često je reverzibilno, no može prijeći u kroničnu bubrežnu bolest ako se ne otkrije pravovremeno. Za lijekove koji se eliminiraju putem bubrega potrebno je dozu lijeka podesiti ovisno o stanju bubrežne funkcije. Rizik od nefrotoksičnosti raste ukoliko osoba već ima postojeću kardiovaskularnu ili bubrežnu bolest, smanjenu GFR ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), uzima istodobno veći broj nefrotoksičnih lijekova i/ili ih uzima dugotrajno, ženskog je spola i starije životne dobi. Do razvoja bubrežne bolesti posebice mogu dovesti nefrotoksični lijekovi s uskom terapijskom širinom koji imaju mali terapijski indeks, tj. odnos između poželjnog i štetnog učinka lijeka. Među tvari koje imaju potencijalno nefrotoksično djelovanje spadaju pojedini: analgetici, antimikrobni lijekovi, kemoterapeutici, kontrastna sredstva, imunosupresivi, biljni preparati i tvari koje sadrže teške metale (75). Optimizacija i individualizacija farmakoterapije može se postići terapijskim praćenjem koncentracije lijeka ako se lijek može kvantitativno izmjeriti, ako postoji korelacija između nuspojave i razine lijeka u krvi i ako je stanje bubrežne funkcije točno procijenjeno (2).

5. ZAKLJUČAK

Unatoč napretku i brojnim novo razvijenim jednadžbama za procjenu GFR-a, u specifičnim kliničkim situacijama eGFR može značajno podcijeniti ili precijeniti stvarnu bubrežnu funkciju te tada i dalje postoji potreba za mjerenjem GFR-a klirensom nekih od egzogenih biljega. Budući da je odnos između koncentracije kreatinina u serumu i funkcije bubrega različit od osobe do osobe, ovisi o dobi i karakteristikama bolesnih stanja i različitim populacijama, do danas nije nađena univerzalno primjenjiva jednadžba za eGFR. Prediktivne jednadžbe ostaju relativno gruba procjena GFR-a s relativno velikom varijacijom u različitim populacijama kao što su djeca, adolescenti, Azijati, odrasle osobe starije životne dobi i dr. Prediktivne jednadžbe za eGFR su uvijek specifične za ispitivanu, ciljano odabranu populaciju, a najtočnije procjene GFR-a, osobito kod starijih osoba i djece, daju jednadžbe koje uključuju vrijednosti kreatinina i cistatina C u izračun. Prilikom odabira jednadžbe i interpretacije rezultata procjene GFR-a valja imati na umu da će jednadžbe za procjenu GFR-a imati najbolju izvedbu kada se primjenjuju na sličnu populaciju ispitanika i koriste metode mjerenja koje su ekvivalentne onima korištenim u razvoju same jednadžbe. Zbog toga CKD-EPI 2009. jednadžba čiju upotrebu preporučuju KDIGO smjernice iz 2012. godine nije dovoljno točna kod bolesnika starije životne dobi. Iz svega navedenog može se zaključiti, da će se i u budućnosti razvijati nove jednadžbe za procjenu brzine glomerularne filtracije za pojedine skupine ispitanika, ali i za opću populaciju u cjelini.

6. LITERATURA

1. Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija. Medicinska naklada, Zagreb; 2009, str. 472-87.
2. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, Elsevier; 2018, str. 479-518, 1256-68.
3. Guyton AC, Hall JE, Medicinska fiziologija, Medicinska naklada, Zagreb; 2000, str. 279-84.
4. Topić E, Primorac D i sur. Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi. Medicinska naklada, Zagreb; 2018, str. 125-38.
5. Jurin M. Kardiovaskularni rizik u bolesnika s autoimunim bolestima i kroničnom bubrežnom bolesti (diplomski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu; 2014.
6. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. Anat Rec 1992;232:194-201.
7. Denic A, Lieske JC, Chakkera HA i sur. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. J Am Soc Nephrol 2017;28:313-20.
8. Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, Cass A, Johnson K, Bertram JF. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. Kidney Int Suppl 2003;63:S31-7.
9. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. Pediatr Nephrol 2011;26:1529-33.
10. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora: O_KBB_za_bolesnike.pdf. Available at: https://www.hdndt.org/system/hdndt/info_articles/direct_files/000/000/010/original/O_KBB_za_bolesnike.pdf?1615973827. Accessed April 12, 2023.
11. Levey AS, Coresh J, Balk E i sur. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med 2003;139:137-47.

12. Inker LA, Astor BC, Fox CH i sur. KDOQI US commentary on the 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63:713-35
13. 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.
14. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju:
Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Available at:
https://www.hdndt.org/system/hdndt/registry_reports/report_files/000/000/017/original/RNBF-SKUPS%CC%8CTINA_2020.pdf?1684969733. Accessed Janury 09, 2023.
15. Levin A, Okpechi IG, Caskey FJ, Yang C, Tonelli M, Jha V. Perspectives on early detection of chronic kidney disease: the facts, the questions, and a proposed framework for 2023 and beyond. *Kidney International.* 2023;103:1004-8.
16. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Svjetski dan bubrega – 12. ožujka 2020. Available at:
<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-bubrega-12-ozujka-2020>. Accessed May 10, 2023.
17. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Svjetski dan bubrega. Available at:
<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-bubrega-2/>. Accessed May 10, 2023.
18. Stojanović N, Čvorišćec D, Rogić D. Primjena jednadžbi za procjenu klirensa kreatinina odnosno brzine glomerularne filtracije. *Biochem Med, Zagreb*,2005;15:1-8.
19. Abdelhafiz AH, Brown SH, Bello A, El Nahas M. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both. *Nephron Clin Pract* 2010;116:19-24
20. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H, Stehlé T. New and old GFR equations: a European perspective. *Clin Kidney J* 2023;0:1-9.
21. Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021;78:736-49.
22. Ebert N, Bevc S, Bökenkamp A i sur. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J.* 2021;14:1861-70.
23. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-266.

24. Delanaye P, Cavalier E. Staging chronic kidney disease and estimating glomerular filtration rate: an opinion paper about the new international recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51:1911-7.
25. Wuyts B, Bernard D, Van den Noortgate N i sur. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. *Clin Chem* 2003;49:1011-4.
26. Soldo F, Brzak M, Vrkić N. Kompenzirana metoda za određivanje kreatinina i procjena glomerularne filtracije u heterogenoj populaciji bolesnika. *Acta Med Croatica* 2012;66:179-191
27. Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu: Uloga laboratorijske dijagnostike u otkrivanju i klasifikaciji kronične bubrežne bolesti: nacionalne preporuke. Available at: https://www.hdmbim.hr/images/preporuke/14-02-2017/Uloga_laboratorijske_dijagnostike_u_otkrivanju_i_klasifikaciji_kronicne_bubrezne_bolesti-nacionalne_preporuke.pdf. Accessed February 17, 2023.
28. National Kidney Foundation: Cystatin C. Available at: <https://www.kidney.org/atoz/content/cystatinC>. Accessed May 18, 2023.
29. Jurić I. Učestalost čimbenika rizika razvoja kroničnog zatajenja bubrega u bolesnika starije životne dobi (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu; 2015.
30. Coll E, Botey A, Alvarez L i sur. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29-34.
31. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383-91.
32. Orlić L, Sladoje BM. Kardiovaskularne bolesti zbog kronične bubrežne bolesti. *Medix* 2012;18:172-8.
33. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B i sur. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2034-47.

34. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143:1157-72
35. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR i sur. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339-52.
36. Mills KT, Xu Y, Zhang W i sur. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015;88:950-7.
37. Bubić I, Zaputović L, Rački S. Kardiorenalni sindrom. *Med Fluminensis* 2010;46:391-402
38. Jha V, Modi GK. eGFR Testing around the World: Justice, Access, and Accuracy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:963-5.
39. Rifai N, Chiu RWK, Young I, Burnham CAD, Wittwer CT. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, Elsevier; 2022, str. 1065-105.
40. Delanaye P, Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9:513-22.
41. Delanaye P, Schaeffner E, Cozzolino M i sur. The new, race-free, Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium (CKD-EPI) equation to estimate glomerular filtration rate: is it applicable in Europe? A position statement by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chem Lab Med* 2023; 61:44-7.
42. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018; 23:424-31.
43. American Association for Clinical Chemistry: Pediatric Estimation of Glomerular Filtration Rate. Available at: <https://www.aacc.org/cln/articles/2015/may/pediatric-estimation-of-glomerular-filtration-rate>. Accessed May 28, 2023
44. Chronic Kidney Disease in Children Study. Available at: <https://statepi.jhsph.edu/ckid/>. Accessed April 10, 2023
45. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF i sur. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:629-37.
46. WESTGARD QC: Desirable Biological Variation Database specifications. Available at: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>. Accessed April 23, 2023.

47. Jelaković A. Glomerularna hiperfiltracija kao predkazatelj bubrežnoga oštećenja i povećanoga kardiovaskularnoga rizika u predhipertoničara (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu; 2022.
48. Jones JD, Burnett PC. Creatinine metabolism in humans with decreased renal function: creatinine deficit. Clin Chem. 1974; 20:1204-12.
49. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150:604-12.
50. Evans M, van Stralen KJ, Schön S i sur. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2013; 28:2518-26.
51. Ebert N, Loesment A, Martus P i sur. Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters. Nephrol Dial Transplant 2015; 30:1307-14.
52. Inker LA, Levey AS, Tighiouart H i sur. Performance of glomerular filtration rate estimating equations in a community-based sample of Blacks and Whites: the multiethnic study of atherosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2018;33:417–425.
53. Björk J, Jones I, Nyman U, et al. Validation of the Lund–Malmö, chronic kidney disease epidemiology (CKD-EPI) and modification of diet in renal disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish clinical population. Scand J Urol Nephrol 2012;46:212–222.
54. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M i sur. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross sectional Analysis of Pooled Data. Ann Intern Med 2021; 174:183-91.
55. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-41
56. Park EJ, Wu K, Mi Z i sur. A systematic comparison of cockcroft-gault and modification of diet in renal disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. Ann Pharmacother 2012;46:1174-87.
57. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study

- equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011;31:1130-44.
58. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
 59. Jurčić P. Značaj mjerenja glomerularne filtracije u nefrologiji i kardiologiji. *Med Fluminensis* 2012;48:151-63
 60. Levey AS, Coresh J, Greene T i sur. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.
 61. Björk J, Nyman U, Delanaye P i sur. A novel method for creatinine adjustment makes the revised Lund-Malmö GFR estimating equation applicable in children. *Scand J Clin Lab Invest* 2020;80:456-63.
 62. Björk J, Jones I, Nyman U i sur. Validation of the Lund–Malmö, chronic kidney disease epidemiology (CKD-EPI) and modification of diet in renal disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish clinical population. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:212–222.
 63. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P i sur. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157:471-81.
 64. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B i sur. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta* 2008;396:49–55.
 65. Pottel H, Hoste L, Dubourg L i sur. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:798-806.
 66. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M i sur. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med* 2021;174:183-92.

67. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J i sur. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021;385:1737-49.
68. Grubb A, Horio M, Hansson LO i sur. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem*. 2014;60:974-86.
69. Heaf JG. The origin of the 1.73-m² body surface area normalization: problems and implications. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27:135-7.
70. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol* 2017;49:1979-88.
71. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y i sur. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012; 308:2349-60.
72. Abdelhafiz AH, Brown SH, Bello A, El Nahas M. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both. *Nephron Clin Pract*. 2010;116:19-24.
73. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D i sur. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758-65.
74. National Kidney Foundation: Understanding African American and non-African American eGFR laboratory results. Available at: <https://www.kidney.org/atoz/content/race-and-egfr-what-controversy>. Accessed April 21, 2023.
75. Popović B, Šutić I, Marković NB. Nefrotoksični lijekovi. *Acta Med Croatica* 2016;70:309-314.