

PROCJENA BUBREŽNE FUNKCIJE U DJECE

JASNA ĐELMIŠ*

Pedijatrijski nefrolozi su u stalnom traganju za pouzdanim testom u procjeni bubrežne funkcije u djece. Metode mjerenja klirensa zahtijevaju za djecu dosta zamorno i katkada nepouzdana sakupljanje urina uz višekratno uzimanje krvnih uzoraka. Neki od ovih testova zahtijevaju i injiciranje u krv određenih stranih supstancija. U procjeni glomerularne filtracije (GFR) najčešće se određuje koncentracija kreatinina u serumu. Kako koncentracija kreatinina u serumu ovisi od uzrasta i spola, te ukupne mišićne mase organizma, ona nije sasvim pouzdan pokazatelj bubrežne funkcije. U članku su prikazani svi uobičajeni testovi za procjenu GFR, kao i testovi za procjenu sposobnosti bubrega da koncentriraju i razrjeđuju mokraću, kao i da zakiseljavaju urin.

Deskriptori: FUNKCIJA BUBREGA; KLIRENS KREATININA; GLOMERULARNA FILTRACIJA

Osnovna je funkcija bubrega održavanje ravnoteže sastava i volumena tjelesnih tekućina, posebno vanstanične tekućine. To je omogućeno putem stvaranja mokraće, koja u stvari predstavlja modificirani filtrat krvne plazme iz kojeg se odstrane razgradni produkti metabolizma i izvana unesene štetne tvari. Jednom stvorena mokraćna otječe sabirnim sustavom, te mokraćovodima u mokraćni mjehur, odakle se u određenim vremenskim razmacima prazni putem završne mokraćne cijevi. U procesu stvaranja mokraće bubrezi reguliraju:

- volumen plazme, te time značajno pridonose regulaciji krvnog tlaka;
- koncentraciju otpadnih produkata metabolizma u krvi kao što su ureja, kreatinin i mokraćna kiselina;
- odstranjuju u organizam unesene tvari, a koje se nalaze u krvi;
- koncentraciju elektrolita u krvnoj plazmi;
- kiselost plazme (pH), odnosno koncentraciju vodikovih iona

Osim stvaranja mokraće bubrezi imaju i druge važne uloge. Stvaraju

hormone kao što su eritopoetin, renin i 1,25-dihidrokoolesterol (ivitamin D3). Sudjeluju u regulaciji renin-angiotenzinskog sistema, prostaglandina i tromboksana, kalikrein-kininskog sustava, histamina, serotonina i vazopresornih lipida.

Funkcionalna jedinica u bubregu koja je odgovorna za stvaranje urina naziva se nefron. Svaki bubreg sadrži više od 1 milijun nefrona, od kojih su jedni smješteni isključivo u bubrežnoj kori (kortikalni nefroni), a preostali se nalaze svojim većim dijelom u meduli bubrega i nazivaju se jukstamedularni nefroni. Svaki nefron sastoji se od dva glavna dijela, glomerula i tubula. Glomerul predstavlja sistem najfinijih arterijskih kapilara, dok tubuli predstavljaju komplicirani sistem manje ili više zavijenih, debljih i tanjih cjevčica gdje se odvijaju mnogobrojni procesi kojima je svrha održavanje sastava tjelesnih tekućina. Ovo je sve moguće zbog vrlo razgranatog sustava krvnih žila kojima je bubreg opskrbljen. Krv dolazi u bubreg bubrežnom arterijom. Ona se dijeli u interlobarne arterije, a od ovih se pak granaju polukružne arterije (tzv. aa arcuate) i to na samoj granici bubrežne kore i medule. Od ovih polukružnih arterija, a u pravcu površine kore bubrega granaju se manje, tzv. interlobularne arterije. Iz ogranaka interlobularnih arterija izdva-ju se aferentne arteriole, mikroskopski male arterije, koje dovode krv u finu

kapilarnu mrežicu, koja ima oblik lop-lice ili klupka i naziva se glomerul. Glomerulske kapilare posjeduju velike pore (fenestre) kroz koje plazma prolazi u glomerulsku kapsulu (Bowmanova kapsula) koja predstavlja početak tubula. Tekućina koja se nalazi u glomerulskoj kapsuli naziva se glomerulski (primarni) filtrat. Krv koja u glomerulu preostane odlazi u eferentnu arteriolu, koja se zatim grana u sljedeću, ne manje važnu kapilarnu mrežu oko samih tubula, koja se naziva peritubularne kapilare. Putem vena, koje prate arterijsku mrežu, krv zatim odlazi u sabirnu bubrežnu venu, te u donju šuplju venu.

U procesu stvaranja urina, krv dolazi aferentnom arteriolom u glomerul gdje se pod raznim utjecajima, kao što su razlike tlakova, brzina protoka plazme, veličina i propustljivost filtracijske površine, stvara ultrafiltrat koji ulazi u tubulski sistem. U tubulima se procesima kao što su aktivni i pasivni transport, reapsorpcija i sekrecija te proces tzv. "protustrujnog umnoživača" stvara urin. Veći dio primarnog filtrata vraća se u početnom dijelu tubula u krv, putem peritubularnih kapilara. Kao što je vidljivo zbivanja u glomerulu i tubulu su usko povezana i podjednako značajna u procesu stvaranja urina. Zato se i govori o glomerulotubulskoj ravnoteži (1).

Ovako kompleksna i sofisticirana funkcija bubrega pokazuje da bolest koja

* Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Prim. mr. sc. Jasna Đelmiš
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

ošteti makar i mali dio ovog finog mehanizma nefrona, može dovesti do promjene funkcije bubrega. Funkcionalne promjene u bubrezima zbivaju se prije morfoloških promjena zbog čega se, često puta ne mogu otkriti uobičajenim i lako izvedivim pretragama kao što su ultrazvuk ili kontrastna rtg i/ili radioizotopna ispitivanja.

Uobičajeno je da se uz kliničke znakove bubrežnog oboljenja i rutinskih pretraga učini niz laboratorijskih pretraga koje nam mogu ukazati o kakvoj je bolest riječ. Najčešća i najjednostavnija je pretraga urina. Njom se može razlučiti bakterijska upala, od glomerulopatija, tubulopatija, proteinurija, hematurija. Prema količini i sastavu urina može se naslutiti i stupanj oštećenja bubrega, pa i mjesto oštećenja u samom nefronu. Određivanje ureje, kreatinina, elektrolita i proteina u krvi, osmolaliteta krvi i urina može pokazati pravo funkcionalno stanje bubrega, kao i mogući mehanizam nastanka oštećenja (pojava cirkulirajućih imunih kompleksa, visoki ASTO titar i sl.). KomPLICIRANJE pretrage koje nam daju detaljniji uvid u funkciju bubrega su veličina glomerularne filtracije (GFR), veličina protoka krvi kroz bubrege, koncentracijska i dilucijska sposobnost bubrega, te sposobnost bubrega da zakiseli urin.

U daljnjem izlaganju osvrnuti ćemo se na neke testove koji su važni u procjeni bubrežne funkcije. To su određivanje ureje, kreatinina i cistatina C u plazmi, određivanje klirensa i glomerularne filtracije (inulina, kreatinina, radioizotopa), klinička procjena protoka plazme kroz bubrege, sposobnosti bubrega da koncentrira i razrjeđuje mokraću, te da zakiseljava mokraću.

Urea u krvi

Vrijednosti ureje u serumu ovise od unosa proteina hranom, stanja hidriranosti, te od stupnja kataboličkih procesa, tako da ona predstavlja dosta nepouzdan parametar u procjeni GFR. U zdrave djece kreće se od $5 \pm 1,8$ mmol/L u uzrastu do jedne godine, pa do $5,4 \pm 1,4$ mmol/L u uzrastu od 18 do 20 godina.

Serumski kreatinin

Kreatinin je organska baza koja nastaje pri metabolizmu mišićnih proteina enzimatskom degradacijom kreatin fosfata. U zdravih normalno razvijenih ljudi mišićna masa proporcionalna je tjelesnoj masi, tako da je dnevno stvaranje kreatinina proporcionalno mišićnoj masi određene osobe. Vrlo malo utjecaja na stvaranje kreatinina imaju dnevne razlike u ishrani. Poput drugih organskih baza izlučuje se urinom, glomerulskom filtracijom i znatno manjim dijelom tubulskom sekrecijom. U većine bolesnika dovoljno je pouzdan pokazatelj bubrežne funkcije. Greške koje se dogode ponekad nemaju pravo objašnjenje, te je u slučaju neočekivanih rezultata potrebno pretragu ponoviti.

S obzirom da koncentracija u serumu kao i njegovo izlučivanje urinom ovisi od ukupne mišićne mase vrijednosti za pojedine uzraste i spol su različite, tako da se za procjenu rezultata služimo s određenim tablicama. Manje je poznatih rezultata za vrijednosti serumskog kreatinina u djece do navršene prve godine života. Naime, vrijednosti serumskog kreatinina su u prvim tjednima života relativno visoke, što može biti odraz zaista niske GF u toj životnoj dobi, ili mogu biti vrijednosti kreatinina majke. Nađene su vrijednosti od 44 do 133 $\mu\text{mol/L}$ ili više.

Serumski cistatin-C

Zbog poznatih nedostataka, kreatinina za procjenu GF stalno se pokušava promaći neki bolji marker. Posljednjih godina intenzivno se radi na procjeni cistatina-C (cisC) kao novog endogenog markera bubrežne funkcije, najprije u odraslih, zatim u djece (3-5).

Cistatin C je kationski neglikozilirani, bazični protein niske molekularne težine. U organizmu ima ulogu inhibitora cisteinskih proteinaza. Stvaraju ga sve ispitane stanice organizma koje imaju jezgru. Nalazi se u svim tjelesnim tekućinama. Filtrira se putem glomerula i gotovo potpuno reapsorbira i potpuno katabolizira u stanicama bubrežnih tubula. U bolesnika sa sniženom bubrežnom funkcijom povećava se koncentracija cisC u plazmi recipročno sa smanjenjem GFR. To je razlog zbog kojeg se je

pretpostavilo da bi koncentracija cisC u plazmi bio bolji pokazatelj za GFR nego koncentracija kreatinina u plazmi. Dosađanja klinička ispitivanja u djece pokazala su da su vrijednosti cisC najviše u prvim danima života, odmah po rođenju i kreću od 1,64 do 2,59 mg/L. Do 4. mjeseca života postepeno padaju, a poslije prve godine života se stabiliziraju i ne mijenjaju se. Prema dosadašnjim ispitivanjima kreću se u intervalu od 0,7 do 1,38 mg/L (srednja vrijednost $1,05 \pm 0,178$ SD). Nije nađena razlika u rezultatima između dječaka i djevojčica. Prema nekim autorima bolji je pokazatelj GF nego kreatinin.

Veličina glomerularne filtracije (Glomerular Filtration Rate; GFR)

GFR predstavlja količinu glomerularnog filtrata koja se svake minute stvara u svim nefronima oba bubrega. Kod zdravih ljudi ona iznosi oko 125 mL/min za muškarce i 115 mL/min za žene. U jednom danu stvori se 180 litara glomerularnog filtrata. S obzirom da ljudi dnevno izluče od 1 do 2 litre mokraće, jasno je da se oko 99% glomerularnog filtrata vraća u cirkulaciju posredstvom vrlo kompliciranih tubularnih mehanizama.

Pojam klirensa

GFR možemo procijeniti i određivanjem klirensa bilo pomoću neke egzogene ili endogene supstancije. Naziv klirens (engl. clearance=čišćenje) upotrebljava se da bi se izrazila sposobnost bubrega da odstrani iz plazme neke tvari. Prema definiciji klirens neke tvari je onaj volumen plazme iz kojeg se urinom potpuno odstrani ta tvar u jedinici vremena. Klasična formula za izračunavanje klirensa je:

$$\text{Klirens} = U \times V / P$$

gdje je U koncentracija tvari u urinu, V volumen urina izražen u mililitrima u jedinici vremena, P koncentracija tvari u plazmi. Iz formule se vidi da je klirens neke tvari upravo proporcionalan količini te tvari u mokraći, tj. umnošku njene koncentracije u mokraći s količinom mokraće u minuti. Obrnuto je proporcionalan koncentraciji te tvari u plazmi. Da bi se vrijednosti klirensa

mogle uspoređivati, dobiveni rezultat uvijek izračunavamo u odnosu na površinu tijela prosječne odrasle osobe koja iznosi 1,73 m². U djece se to praktički izvodi tako da se u jednadžbu unosi još površina tijela djeteta koja se dobiva iz poznatih nomograma pa gornja formula izgleda ovako:

$$\text{Klirens (mL/min/173 m}^2\text{)} \\ = U \times V / P \times 1,73 / \text{površina tijela djeteta}$$

S obzirom da klirens podrazumijeva odstranjenje supstancije iz plazme, moguće je određivati klirens putem injiciranja neke supstancije u plazmu (egzogeni klirens) ili se koristi neka supstanca koji je prirodni sastav plazme (endogeni klirens).

Supstanca koja se upotrebljava za procjenu GFR mora imati određene karakteristike: mora se slobodno filtrirati glomerulima kao i voda, ne smije se ni secernirati ni reapsorbirati tubulima, te se ne smije ni metabolizirati ni sintetizirati u bubrezima. Egzogene supstancije koje zadovoljavaju sve ove zahtjeve su: inulin, vitamin B12, dietilentriamin-penta-acetična kiselina (DTPA), kontrastna sredstva (iothalamate, diatrizat) i CrEDTA. Sve ovo podrazumijevaju injiciranje preparata putem vena a zatim uzimanje uzoraka krvi i/ili urina u određenim vremenskim razmacima. Od endogenih supstancija kojima se određuje klirens, te time procjenjuje veličina glomerulske filtracije je najčešće kreatinin, iako stalno traga za novim, boljim pokazateljem.

Klirens inulina

Klirens inulina još uvijek predstavlja tzv. "zlatni standard" za procjenu GFR kako u odraslih, tako i u djece. Tehnika izvođenja testa podrazumijeva intravensku primjenu inulina u bolusu, kako bi se postigla koncentracija u plazmi od 20 do 30 mg/100 mL. Potom se odmah nastavlja infuzija inulina točno određenog protoka, kako bi se održala stabilna koncentracija u plazmi. Urin se sakuplja u 3 do 4 uzorka, a ujedno se uzimaju uzorci venozne krvi. Za svaki od ovih posebnih uzoraka izračunava se klirens inulina, te se kao konačna vrijednost uzima srednja vrijednost ovih nekoliko mjerenja. Postoji i test sa davanja

njem samo jedne doze inulina. Može se primijeniti u odraslih i u djece (6). Poslije davanja inulina u vremenu od sljedeća četiri sata uzima se od 7 do 12 uzoraka krvi i određuje koncentracija inulina u serumu, tj. određuje se vrijeme nestajanja inulina iz seruma. Postoji i skraćena verzija ovog testa u trajanju od 1,5 sat koja je nešto manje pouzdana. Normalne vrijednosti inulin klirensa iznose 120 mL/min/1,73 m².

Klirens kreatinina

U kliničkoj praksi se klirens inulina ne upotrebljava, zbog svoje kompliciranosti, već se za procjenu GFR obično određuje klirens kreatinina (endogeni klirens), kod kojeg je potrebno uz uzimanje jednog uzorka krvi i pomno sakupljanje urina u određenom vremenu.

Kreatinin je pogodan za procjenu GFR jer je njegova proizvodnja u organizmu konstantna (prosječno dnevno nastaje u količini od 20 mg/kg/d). U stabilnim okolnostima serumske koncentracije, kao i dnevno izlučivanje urinom malo variraju. S obzirom da se kreatinin u malim količinama izlučuje i tubularnom sekrecijom, vrijednosti kreatinina klirensa su nešto veće nego što je stvarna GFR (otprilike za 20%) u zdravih ljudi. Međutim standardne laboratorijske kolorimetrijske metode kojima se određuje koncentracija plazmatskog kreatinina ujedno određuje i neke druge kromogene, koji nisu kreatininskog porijekla, pa su vrijednosti kreatinina u plazmi više od stvarnih. To znači da kada vrijednosti uvrstimo u gornju jednadžbu dobivamo niže vrijednosti kreatinina klirensa. Zbog toga se može reći da količina urinom izlučenog kreatinina u jedinici vremena odgovara količini filtriranog kreatinina u tom istom periodu, tj. da je klirens kreatinina jednak GFR.

Test se obično izvodi da se sakuplja 24-satni urin i u njemu određuje koncentracija kreatinina. Na početku ili na kraju sakupljanja urina uzima se uzorak krvi za određivanje kreatinina. Usprkos pažljivim objašnjenjima i kontrolom sakupljanja urina često se dogodi da je uzorak urina netočan. Što je dijete mlađe, to je teže sakupiti točan uzorak urina. Neki savjetuju stavljanje trajnog katetera, što svakako nije za preporučiti.

Ponekad se primjenjuje sakupljanje urina u kraćem vremenskom razmaku, npr. u vremenu od 2 ili 4 sata. Tada se ispitaniku savjetuje uzimanje veće količine vode kako bi se pospješila diureza.

Procjena GFR iz tjelesne visine i serumskog kreatinina

Bliska povezanost između klirensa kreatinina i GFR s jedne strane i stvaranja kreatinina i mišićne koja je proporcionalna tjelesnoj visini s druge strane, ukazali su na to da se GFR može procijeniti iz kreatinina plazme. Formule su empirijske i za odrasle i za djecu (7-9). Formula za izračunavanje približne glomerulske filtracije u djece između 6 mjeseci i 20 godina života je:

$$\text{GFR} \sim V \text{ (cm)} \times 0,55 / S_{kr} \text{ (mg\%)}%$$

Gdje je V visina djeteta izražena u centimetrima, a S_{kr} koncentracija kreatinina u serumu izražena u mg%. Ista formula ima drugu konstantu kada je serumski kreatinin izražen u μmol/L:

$$\text{GFR} \sim V \text{ (cm)} \times 38,4 / P_{kr} \text{ (}\mu\text{mol/L)}$$

Kada se iz seruma izuzmu nekreatininski kromogeni onda ova formula ima drugu konstantu (10):

$$\text{GFR} \sim V \text{ (cm)} \times 0,43 / S_{kr} \text{ (mg\%)}%$$

Ovako se izbjegava sakupljanje urina kroz duži vremenski period. Loša strana je to da se u bolesnika s malom mišićnom masom dobivaju predobri rezultati (npr. u stanjima malnutricije, kod nekih neuroloških bolesti ili kod dugotrajne imobilizacije), dok su rezultati kod djece koja su jako muskulozna rezultati lažno niski. U svakom slučaju ove formule mogu biti korisni pokazatelji pri kliničkoj procjeni GFR. Tu je važno naglasiti da ove formule ne mogu biti od koristi, ako se ispitanici bitno razlikuju po tjelesnim proporcijama od normale. Zbog toga su Schwartz i sur. razvili razne konstante za razne podgrupe djece, npr. niže vrijednosti za ročnu djecu, a više za muskulozne, adolescentne dječake (9). Svakako različite formule za teško definirane skupine djece nisu praktične i ograničava primjenu ovakvog načina procjenjivanja.

Posebno je teško procijeniti GF kod novorođenčadi mlađe od tjedan dana i za prijevremeno rođenu djecu. Koncentracija kreatinina u plazmi tek rođenog djeteta, bez obzira na gestacijsku starost zavisi od koncentracije kreatinina u majčinoj krvi. Prema tome i u najzdravijeg tek rođenog djeteta, i nekoliko dana po rođenju koncentracija kreatinina u krvi nije odraz funkcije djetetovih nego majčinih bubrega. Kako koncentracija kreatinina u plazmi ovisi od mišićne mase organizma, tako i vrijednosti kreatinina rastom djeteta se mijenjaju. Stoga se pri procjeni bubrežne funkcije na temelju nalaza kreatinina u serumu služimo tablicama normalnih vrijednosti za pojedini uzrast i spol.

Procjena glomerularne filtracije radioizotopnim metodama

Najčešće upotrebljavani radioizotopi su ^{99m}Tc -DTPA (dietiltri amino-pentaacetična kiselina) i ^{51}Cr -EDTA (etilen-diaminotetraacetična kiselina), koji se ponašaju slično kao i inulin. Izlučuju se gotovo u potpunosti glomerulima (95%), tako da nema značajne tubularne ekskrecije ili retencije u bubrežnom parenhimu. Početni (inicijalni) prolaz izotopa kroz bubrege odražava bubrežnu perfuziju, dok bubrežna aktivnost između 1 i 3 minute poslije injiciranja kontrasta predstavlja mjeru bubrežne aktivnosti same bubrežne mase. Kako je bubrežni klirens odraz pretežno glomerulske filtracije, tako se ovaj izotop može upotrijebiti kao dosta pouzdan faktor u izračunavanju GFR.

U pedijatrijskog praksi se posljednjih godina najviše upotrebljava ^{99m}Tc -DTPA, koji je prikladan za procjenu GFR. Ima nisku radijacijsku dozu. Zbog toga što se ovo sredstvo izlučuje pretežno glomerulskom filtracijom, stopa klirensa izotopa je pouzdano mjerilo i za GFR. Kao i kod inulin klirensa za procjenu GF u primjeni su testovi koji uključuju uzimanje jednog ili više krvnih uzoraka u određenom vremenskom razdoblju. Gates je eksperimentirajući i korelirajući dobivene vrijednosti renalne aktivnosti putem ^{99m}Tc -DTPA, s 24-satnim klirensom kreatinina pronašao empirijsku formulu za procjenu GFR (11). Zbog svoje jednostavnosti Gatesova metoda je u širokoj primjeni više godina. Iako su neki objavljeni rezultati zadovo-

ljavajući zbog različitih pristupa često se ne mogu uspoređivati (12). Metoda ima znatne prednosti pred ostalima u procjeni GFR, ali još uvijek nije donesen konačni stav o njenoj primjeni.

U svakom slučaju radioizotopnim pretragama se ne dobivaju identične vrijednosti onima koje se dobiju klasičnim određivanjem klirensa. To je jednim dijelom zbog toga što radioaktivni kontrasti prelaze iz krvnih žila u ekstravaskularni prostor. Ove metode smatraju se jednakovrijednim, ako ne i vrednijim od klasičnog određivanja klirensa. Glavna prednost im je ta što otkrivaju poremećaj funkcije u ranoj fazi otkazivanja bubrega, što nije slučaj kod određivanja ureje i kreatinina, jer se njihove vrijednosti ne mijenjaju značajno sve dok klirens ne padne ispod polovine od normalnih vrijednosti. Druga važna prednost radioizotopnog određivanja je dokazivanje glomerulsko-tubulske ravnoteže putem određivanja frakcije filtracije. Ovaj podatak je dragocjen pri diferencijalnoj dijagnozi i određivanju stadija i vrste bubrežne bolesti. Uz orijentacioni morfološki prikaz pijelokalicealnog sustava, uretera i mokraćnog mjehura, te uz ostale ostale laboratorijske parametre, kao što su ureja, osmolitet urina, krvni tlak može nam biti značajan oslonac u postavljanju kliničke dijagnoze.

Protok plazme kroz bubrege

Protok krvi kroz bubrege iznosi od 12 do 30% (prosječno 20%) ukupnog minutnog volumena srca. Za prosječnog odraslog muškarca koji ima minutni volumen srca oko 5600 mL/min, renalna frakcija iznosi 1200 mL/min za oba bubrega (600 mL/min za jedan bubrege). Frakcija filtracije (FF, omjer filtracije) predstavlja onaj dio protoka plazme kroz bubrege koji postaje glomerularni filtrat (13). Ako protok plazme kroz bubrege iznosi 600 mL/min a glomerulska filtracija 125 mL/min, onda omjer filtracije u prosjeku iznosi: $125/600 = 0,20$. FF kod tek rođene djece je znatno niža iznosi oko 13%.

Iako je protok krvi kroz bubrege jedan od ključnih parametara u održavanju bubrežne funkcije, u kliničkoj praksi se rijetko određuje. Obično postoji usklađenost protoka plazme kroz bubrege i

GFR. Kronična bolest koja zahvaća bazalnu membranu glomerula ima podjednake reperkusije i na protok plazme kroz bubrege. Ipak neke bolesti kao što je akutna tubularna nekroza, mogu poremetiti GFR, a održati protok plazme kroz bubrege normalnim. Održavanje protoka plazme kroz transplantirani bubrege je od iznimne važnosti. U kliničkoj praksi je uobičajeno da se radioaktivnim metodama određuje protok krvi kroz bubrege, GFR i ekskrecija mokraćom. Jedna od takvih pretraga je radioizotopsko ispitivanje s ^{123}I hipuranom. Ovom metodom radiofarmak se daje intravenozno, te se snimanjem dobiva krivulja iz koje se izračunava nestajanje radiofarmaka iz krvi. Tradicionalni test za procjenu protoka krvi kroz bubrege u kliničkoj praksi je klirens paraaminohipurne kiseline (PAH). Temelji se na spoznaji da kada se neka supstancija koja se nalazi u cirkulaciji potpuno izluči pri prvom njenom prolazu kroz bubrege, onda je klirens te supstancije jednak jačini protoka plazme kroz bubrege. PAH je upravo takva supstancija, ali pod uvjetom da njegova koncentracija u krvi nije veća od 5%. Kada je koncentracija PAHa u serumu niska on potpuno nestane iz plazme putem filtracije i sekrecije. PAH klirens u tom slučaju predstava ekvivalent protoka plazme kroz bubrege. Test se izvodi na sličan način kao i klirens inulina. PAH klirens korigira se prema hematokritu i daje nam procjenu funkcionalnog ili stvarnog protoka krvi kroz bubrege, ali ne uzima u obzir činjenicu da dio krvi cirkulira kroz arterije koje nisu uključene u proces filtracije. Ponekad se događa da se PAH ne izluči potpuno iz krvi, a pogotovo onda kada postoji bubrežna bolest. Kada god postoji sumnja da PAH nije u potpunosti odstranjen iz krvi potrebno je još jedno određivanje i u arterijskoj i venoznoj krvi kako bi se mogla dobiti pouzdana procjena. Normalne vrijednosti klirensa PAH je za djecu do godinu dana 150-400, u starije djece od 280-650 a za odrasle od 500-700 mL/min/1,73 m².

Procjena koncentracijske sposobnosti bubrega

Smanjena sposobnost koncentriranja mokraće jedan je od prvih znakova oštećenja bubrežnih tubula. Tubuli mogu biti

oštećeni zbog upalnih zbivanja, opstruktivnih poremećaja ili zbog djelovanja toksina. Prema tome test koncentracijske sposobnosti se radi gotovo kod svakog bolesnika s bubrežnom bolesti.

Mehanizmi putem kojih se koncentrira i razrjeđuje mokraća su vrlo zamršeni. Usprkos tome procjena sposobnosti bubrega da koncentrira urin može biti relativno jednostavna kako u kliničkoj tako i u ambulantnoj praksi. Osnovno kod ove procjene je odrediti osmolalnost i/ili specifičnu težinu prvog jutarnjeg uzorka mokraće, poslije cijelonoćnog žeđanja. U to vrijeme bi mokraća trebala biti koncentrirana. Osmolalnost se obično određuje tehnikom depresije točke leđišta. Metoda se temelji na osnovnom fizikalnom principu da se točka leđišta snižava u odnosu na destiliranu vodu u tekućinama u kojima ima otopljenih tvari, i to direktno proporcionalno s brojem čestica u otopini. Prema tome osmolalnost je određena s brojem čestica neke otopine i ne ovisi od veličine ovih čestica. Osmolalnost plazme se na taj način može odrediti i iz koncentracije glavnih otopljenih tvari, natrija s njegovim anionima, ureje i glukoze.

Specifična težina se mjeri ili pomoću hidrometra ili refraktometra. Često se primjenjuje u kliničkoj praksi kao pokazatelj sposobnosti koncentriranja urina. Specifična težina za razliku od osmolalitetu ne zavisi samo od broja otopljenih čestica nego i od njihove veličine i gustoće. Prema tome otopina glukoze će imati veću specifičnu težinu od ekvimolarne otopine natrija. Najčešće se u urinu pojavljuju glukoza i proteini, te radioaktivni kontrasti, kao supstancije koje interferiraju s pouzdanošću specifične težine. Kada u urinu nema ovih tvari onda se u zdravih osoba specifična težina kreće od 1000 (što odgovara osmolalitetu od 50 mOsm/kg), preko 1010 (što odgovara osmolalitetu od 300 mOsm/kg), 1020 (što odgovara osmolalitetu od oko 800 mOsm/kg) ili većem.

Ako postoji sumnja na postojanje insipidnog dijabetesa sprovedi se test žeđanja. Kod ovih bolesnika moramo biti oprezni, jer postoji opasnost od dehidracije. Bolesnike je potrebno pomno nadzirati i mjeriti im tjelesnu masu svakih 6 sati. Ako izgube više od 3% tjelesne mase test se prekida. Ako je gubitak tjelesne mase manji od 3% bolesnik obi-

čno može bez poteškoće izdržati cijelonoćno žeđanje.

Izvođenje testa (pokus žeđanja)

Za vrijeme pokusa dijete dobiva normalan obrok u podne. Poslije podne i tokom noći izostavlja se sve tekućina, večera je suha. Pred spavanje se uzorak mokraće baca. Od 20 sati pa do 8 sati ujutro sakupi se sva mokraća i u njoj odredi osmolalitet ili specifična težina urina. Ujutro se odredi i osmolalitet plazme. Za vrijeme izvođenja testa potrebno je pratiti vitalne funkcije djeteta (temperatura, puls, tlak, tjelesna težina). Ako dođe do većeg pada tjelesne težine od 3% potrebno je test prekinuti. Ovim testom zdrava djeca postignu koncentraciju urina od 800 do 1200 mOsm/kg (specifična težina iznosi 1025 ili više). U dojenčadi je maksimalni iznos osmolalitetu niži nego kod starije djece i odraslih. Ovaj test može biti dosta mučan za djecu i često ne uspije. Zbog toga se možemo orijentirati o koncentracijskoj sposobnosti bubrega i kraćim testovima ili mjerenjem osmolalitetu urina poslije noćnog žeđanja. Pri ovom testu se prvi jutarnji urin baca, dijete ne pije ujutro do sljedećeg davanja uzorka mokraće, kojoj se određuje osmolalitet. Vrijednosti od 600 do 800 mOsm/kg ukazuju na normalnu koncentracijsku sposobnost bubrega. Kada ovakvim testom pokažemo da postoji koncentracijski defekt, možemo sprovesti DDAVP ili dezmpresinski test, koji će nam razlučiti da li da li se radi o centralnom ili renalnom insipidnom dijabetesu, tj. primjena ovog hormona će pokazati da li je bubreg osjetljiv na njegovu primjenu. DDAVP je sintetski analog antidiuretskog hormona, koji ima neznatan vazokonstriktorni učinak. Primjenjuje se kao intranazalni sprej. Jednim potiskom daje se 10 µg dojenčadi i 20 µg DDAVP-a starijoj djeci. Unos tekućina se smanjuje za polovicu. Maksimalni antidiuretski učinak postiže se nakon 3 do 5 sati od primjene DDAVP-a, kada se određuje osmolalitet urina i krvi. Zdrava djeca imaju rezultate slične onom kod običnog pokusa žeđanja. Kod djece koja boluju od centralnog insipidnog dijabetesa, vrijednosti osmolalitetu urina poslije primjene DDAVP-a se normaliziraju. U nefrogenom obliku insipidnog dijabetesa vrijednosti osmo-

lalityeta mokraće obično ne prelaze 300 mOsm/kg.

Procjena sposobnosti bubrega da zakiseli urin

Kao što je navedeno u uvodu, jedna od važnih uloga bubrega je održavanje acidobazne ravnoteže organizma. Bubrezi to obavljaju putem reapsorpcije bikarbonatnih iona u proksimalnom tubulu i izlučivanjem kiselih produkata metabolizma u obliku slobodnih vodikovih iona (H^+), titrabilnih kiselina (H^+ puferiran s mokraćnim puferima) i amonijevog iona (NH_4^+) koji predstavlja spoj H^+ i NH_3 . Uz normalnu ishranu zdravi bubrezi dnevno izlučuju oko 70 mmol vodikovih iona. Kod maksimalno kiselog urina (pH 4,4) izluči se oko 30 mmol H^+ u vidu titrabilnog aciditeta (TA), a oko 40 mmol u vidu amonijevog iona (NH_4^+).

Kada se iz bilo kojeg razloga, a da to nije bolest bubrega, (npr. dijabetička acidoza) razvije metabolička acidoza, normalni odgovor bubrega je reapsorpcija kompletne količine filtriranog bikarbonata, čime se dovodi do sekrecije vodikovih iona u obliku amonijevog iona, koji sačinjava glavnu neto količinu secerniranih kiselina. U normalnim uvjetima stvaranje amonijaka može biti modificirano zavisno od potreba vodikovih iona.

U slučaju kada je primarno oštećen proces acidifikacije u bubrežima i koji dovodi do acidoze organizma, govorimo o renalnoj tubularnoj acidozi (RTA). Ovaj proces može biti oštećen na dva mjesta. Kod proksimalne RTA (tip II) onemogućena je reapsorpcija bikarbonata u proksimalnom tubulu. O klasičnoj (distalnoj) RTA ili tipu I govorimo kada je poremećaj u sekreciji vodikovih iona u distalnim tubulima.

Da bi se dokazala proksimalna renalna tubularna acidoza (tipII) može se sprovesti tzv. bikarbonatni test, koji je dosta kompliciran, skup i dugotrajan. Dobru procjenu možemo donijeti na temelju ponavljanih vrijednosti simultano uzetih uzoraka pH krvi i mokraće (tzv. renalni prag bikarbonata). Djetetu se daje infuzija bikarbonata, te se mjeri

pH mokraće. Renalni prag predstavlja ona plazmatska koncentracija bikarbonata pri kojoj pH mokraće premašuje 6.8. Ova vrijednost pH pokazuje da mokraća sadrži bikarbonate. U zdrave djece bikarbonatni prag iznosi od 22 do 26 mmol/L. U djece s proksimalnom RTA mokraća će biti kisela onda kada su bikarbonati u serumu niski, tj. niži od 20 mmol/L (ispod renalnog praga), što znači da bubrezi "propuštaju" bikarbonate, tj. ne dolazi do njihove reapsorpcije u proksimalnom tubulu. Ako se bikarbonati ne nalaze u mokraći onda je pH mokraće ispod 6.

U klasičnom obliku distalne renalne tubularne acidoze (tip I) bolesnik ne može stvoriti kiseli urin, bez obzira koliko se bikarbonati u serumu snize. Kod ovog oblika RTA usprkos sistemoj acidozi (bikarbonati u serumu niži od 20 mmol/L), pH urina je stalno iznad 5,5. Kada postoji sumnja na RTA tip I, a nije prisutna naznačena acidemija može se primijeniti test opterećenja s amonijevim kloridom (NH₄Cl). Postoje dva testa opterećenja s kiselinama, dugi i kratki. Kako dugi test traje 5 dana i vrlo je kompliciran, uobičajeno je da se primjenjuje tzv. kratki test opterećenja s amonijevim kloridom. Test se izvodi tako da se djetetu oralno daje amonijev klorid (0,1 mg/kg priprema za enteralnu primjenu), kako bi se da tako kažemo, zakiselio organizam. Zatim se u periodu od 8 sati svakog sata određuje pH krvi, urina, titrabilni aciditet i amonijak u urinu. Maksimalni odgovor kod ovog testa postiže se za 3 do 5 sati od otpočinjanja testa. Ako acidifikacija nije poremećena onda se postiže pH urina 5,5 ili manji. Kada vrijednosti pH urina ostaju visoke, tj. iznad 5,5 onda test ukazuje na poremećaj acidifikacije u distalnom segmentu tubula. Ovdje je važno naglasiti da koncentracija bikarbonata u plazmi mora biti manja od praga propustljivosti u proksimalnom tubulu. Ako se ovaj test provodi kod zdravih, onda se postižu vrijednosti pH urina od 5,5, odnosno kod dojenčadi od 5, titrabilni aciditet je pet puta veći, dok su vrijednosti amonijaka 4 puta veće na kraju testa nego prije opterećenja sa amonijevim kloridom.

Umjesto zaključka

Pod pojmom bubrežna bolest podrazumijeva se mnoge bolesti koje mogu zahvatiti bubrege. To mogu biti upale, alergije, kongenitalne anomalije, kamenci, tumori, ozljede, kao i toksička oštećenja raznim toksinima, kemikalijama i lijekovima. Bolest bubrega može se javiti u bilo kojem uzrastu. Dio se bubrežnih bolesti izliječi u potpunosti i ne izaziva nikakvo trajno oštećenje bubrega, dok jedan značajan dio dovodi do oštećenja koja mogu progredirati i dovesti do trajnog zatajenja bubrežne funkcije. Završni stadij renalne insuficijencije bez obzira na uzrok koji je do toga doveo (upala, toksini, ozljeda) predstavlja nefunkcionirajući bubrežni stanje koje nazivamo uremija. Stupanj uremije pokazuje koliko su bubrezi oštećeni. Oštećenje se događa na samim nefronima, funkcionalnim jedinicama koje smo spominjali na početku ovog izlaganja. Ono može biti funkcionalno, ali češće dolazi do smanjenja broja funkcionirajućih nefrona. Bubrezi imaju veliku moć pojačane funkcije preostalih nefrona, sve dotle dok je 10 % postojećih nefrona u funkciji. Na taj se način može dugo održavati ravnoteža organizma, ali samo u normalnim uvjetima. U slučajevima kada se događaju bilo fizički, bilo nutritivni ekscesi vrlo brzo i lako može doći do ispoljavanja bubrežne nedostatnosti. Bolestan bubrežni ne može izlučiti prekomjerno unesen kalij i druge elektrolite, ne može normalno koncentrirati urin. Posebno je potrebno naglasiti da oštećen bubrežni ne može uobičajeno proizvoditi hormone, te tako pada nivo eritropoetina što dovodi do razvoja anemije. Vitamin D se manje sintetizira te nastaje renalna ostodistrofija. Renin se pojačano izlučuje što dovodi do hipertenzije, koja opet sa svoje strane osim na druge organe djeluje i na brže daljnje oštećenje bubrega.

Ne može se sa sigurnosti znati koja će bolest dovesti do oštećenja funkcije bubrega, kojeg bi stupnja oštećenje moglo biti, kao ni u kojem će se trenutku to dogoditi. Zato je od velike važnosti procijeniti funkcionalno stanje bubrega na početku bolesti, tj. kada nam se bolesnik javi prvi puta, kako bi mogli uz uobičajene anamnestičke podatke i objektivan pregled bolesnika, ustanoviti pravo fun-

kcionalno stanje bubrega i pratiti razvoj bolesti. Naravno da nije uvijek potrebno raditi sve testove. Što će se i kada raditi zavisiti će od kliničke procjene svakog bolesnika.

LITERATURA

1. Batinić D. Bolesti mokraćnih putova i spolnih organa. U: Zergollern Lj i sur. Ur. Pedijatrija, Zagreb, Naprijed 1994: 118-25.
2. Schwartz GJ, Haycock GB, Spitzer A: Plasma creatinine and urea concentration in children: normal values for age and sex. J Pediatr 1976; 88: 830.
3. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. Clin Chem 1994; 40 (10): 1921-6.
4. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum Cystatin C as determinant of glomerular filtration rate in children. Clinical Nephrology 1998; 49: 221-5.
5. Bökenkamp A, Domanetzi M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C - A New Marker of Glomerular Filtration Rate in Children Independent of Age and Height. Pediatrics 1998; 101 (5): 875-81.
6. Swinkels DW, Hendriks JCH, Nauta J, Jong MCJ. Glomerular filtration rate by single-injection inulin clearance: definition of workable protocol for children. Ann Clin Biochem 2000; 37: 60-4.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
8. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976; 58: 259.
9. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. Pediatr Clin North Amer 1987; 34: 571-90.
10. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, et al: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Arch Dis Child 1976; 51: 875.
11. Gates GF. Glomerular filtration rate: Estimation from fractional renal accumulation of 99m-DTPA (Stannous). ARJ 1998; 138: 565-70.
12. Moonen M, Jacobsson L, Granerus G. Gamma camera renography with ^{99m}Tc-DTPA: the impact of variations in input plasma curve on estimated GFR. Nucl Med Commun 1994; 673-9.
13. Guyton AC. Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti. 5. izd. Zagreb, Medicinska naklada, 1995; 194-233.

Summary

EVALUATION OF RENAL FUNCTION IN CHILDREN

J. Đelmiš

Pediatric nephrologists are in permanent search for ideal marker of renal function. Unfortunately there is still no simple and accurate test for rapid estimation of kidney function. Clearance tests require either laborious collection of timed urine and blood samples, or intravenous injection of various substances. Serum concentration of creatinine is widely used for assessment of glomerular filtration rate (GFR). The production of creatinine is changed by gender, age and muscle mass and therefore is not excellent marker of GFR in children. Common tests to evaluate GFR and renal ability to concentrate and dilute urine, as well as renal ability of acidification of urine are presented.

Descriptors: RENAL FUNCTION; CREATININE CLEARANCE; GLOMERULAR FILTRATION