



KROONILISTE NEERUHAIGUSTE DIAGNOSTIKA

dr Merike Luman, PERH nefroloog-ülemarst
dr Meeli Glükmann, SYNLABi laboriarst

23.10.2024 Tallinn

TÄNA KAVAS

- **“Kuidas saab (pere)arst päästa patsiendi neerusid?”** – dr Merike Luman, PERH nefroloog–ülemarst
 - Krooniline neeruhaigus (levimus, põhjused) ja Eesti neeruasendusravi statistika
 - Kroonilise neeruhaiguse diagnoosimine
 - Keda peab skriinima kroonilise neeruhaiguse suhtes?
 - Terviklik lähenemine kroonilise neeruhaiguse ravile
 - Haigusjuht
- **„Uuringud neeruhaiguste diagnoosimiseks“** – dr Meeli Glükmann, SYNLABi laboriarst
 - Kreatiniin seerumis/plasmas
 - Tsüstatiin C seerumis/plasmas
 - Albumiini ja kreatiniini suhe uriinis
 - Uriini ribaanalüüsKaalium inimorganismis, määramise näidustused ja nõuded analüüsiks



Regionaalhaigla

Kuidas saab (pere)arst päästa patsiendi neerusid?

Merike Luman

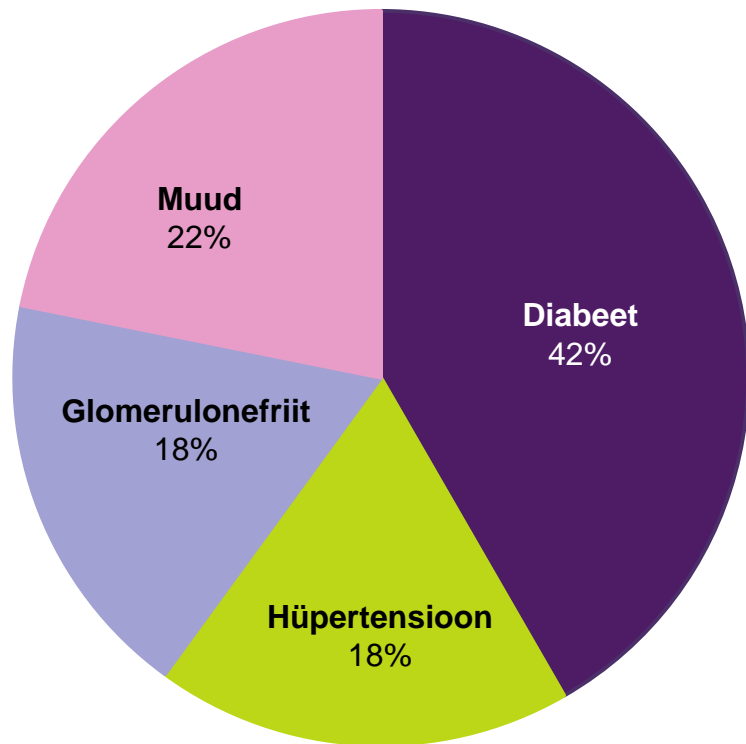
Nefroloog

Põhja-Eesti Regionaalhaigla

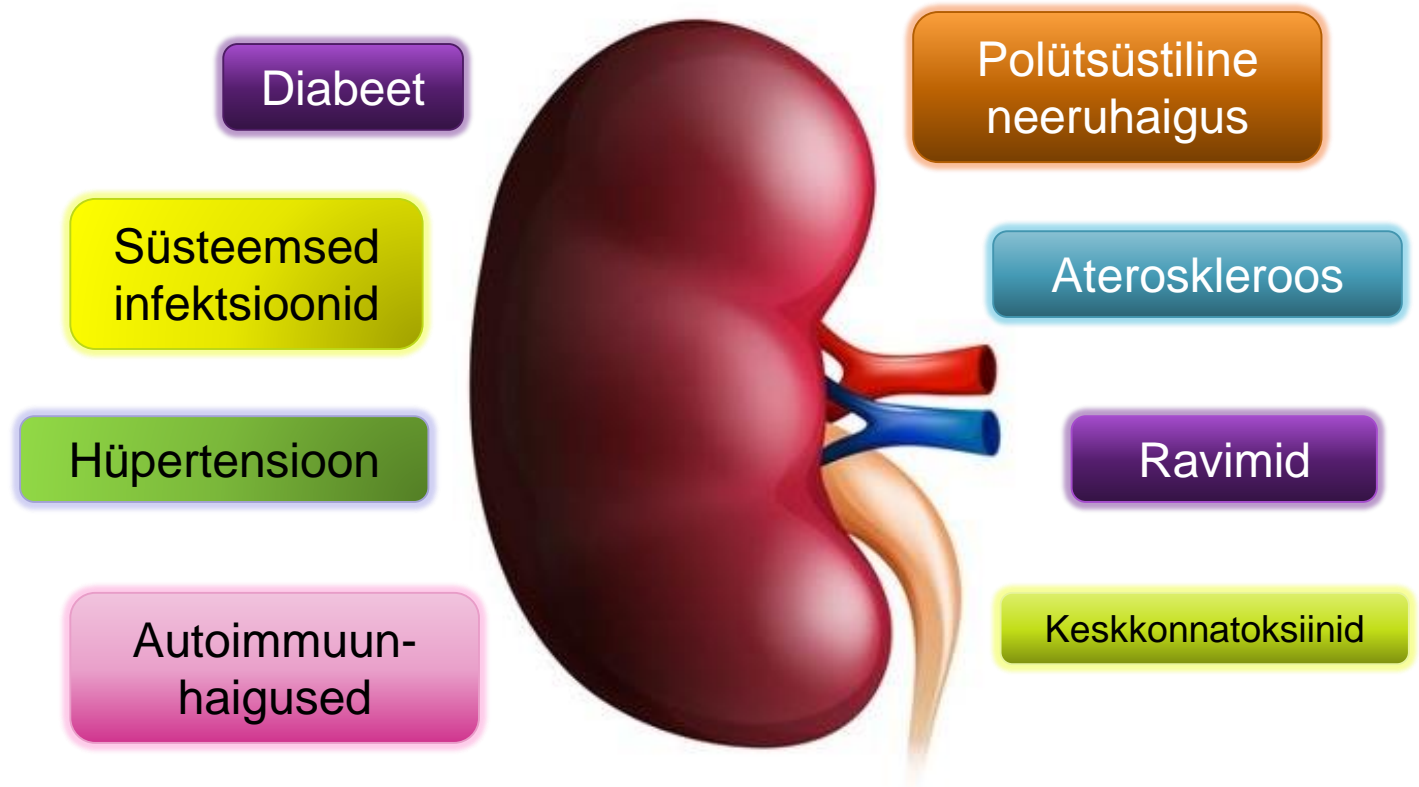
2024

Kroonilise neeruhaiguse erinevad põhjused

Kroonilise neeruhaiguse tekkepõhjused¹



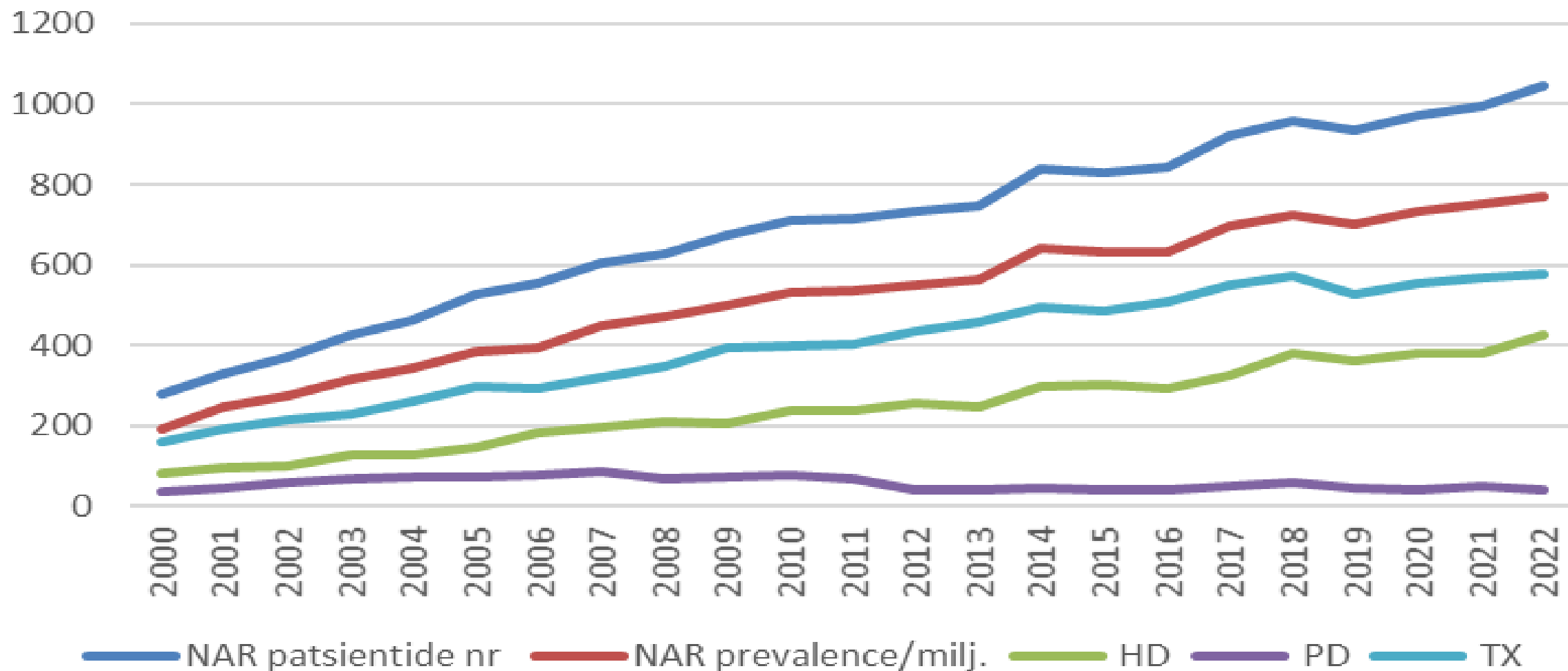
Kroonilise neeruhaiguse erinevaid põhjused:²



KNH levimus Eestis

- Krooniline neeruhaigus on diagnoositud 56 280 patsiendil ehk 5%-l täiskasvanud elanikkonnast.
- Tuvastati 27 430 potentsiaalset G3–G5 raskusastmega KNH-ga patsienti, kellel ei ole veel KNH-d diagnoositud (eGFR-i väärtuste hindamisel kõikide registreeritud eGFR-i väärtustega patsientide seas, kellel ei olnud KNH diagnoosi).
- Nende andmete kohaselt võib Eestis kokku olla 83 710 kroonilise neeruhaigusega patsienti.
- KNH levimus oleks seega täiskasvanud elanikkonnas 7,4%.
- **Globaalne KNH levimus 9,1% (Lancet 2020)**

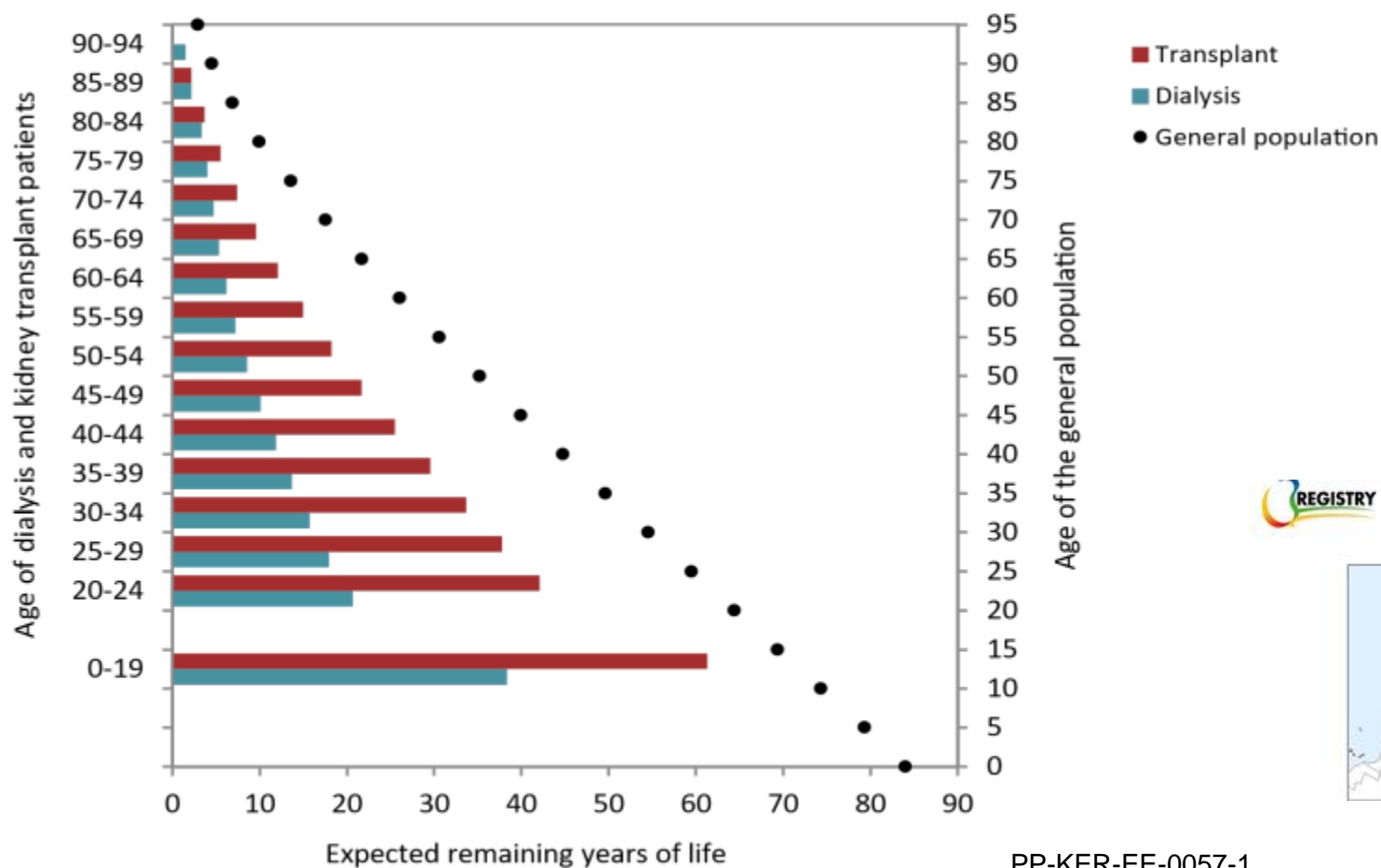
Neeruasendusravi haiged 2000-2022



Expected remaining lifetime

prevalent patients (2017-2021)

Expected remaining years of life of the general population and of prevalent dialysis and kidney transplant patients

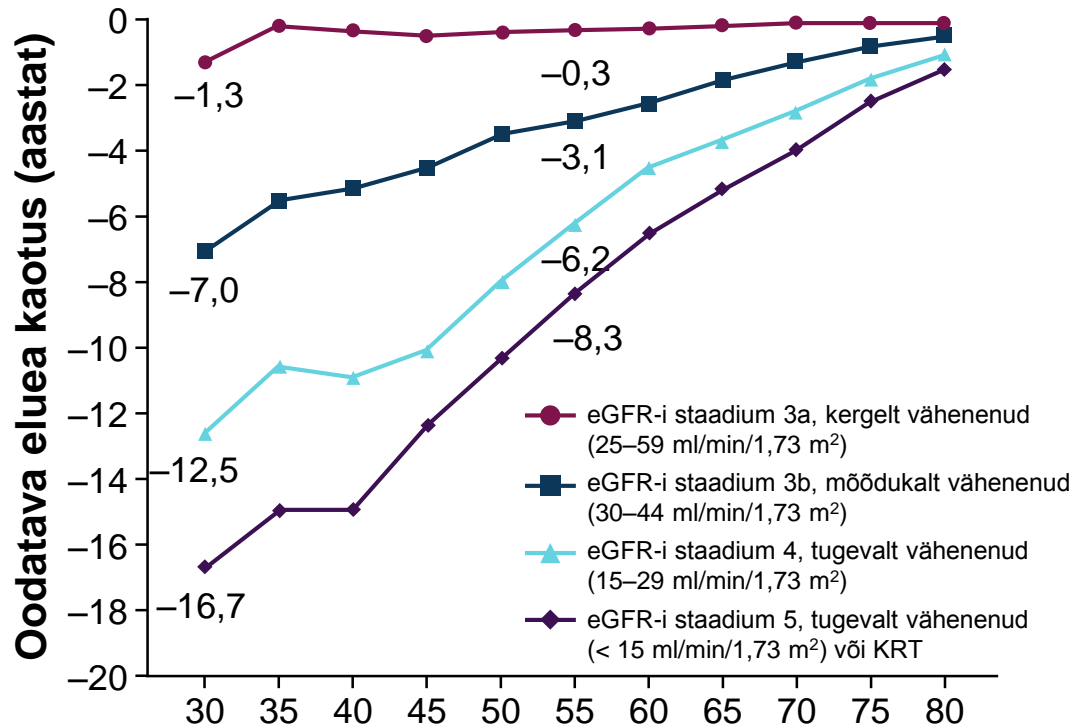


National and regional renal registries that contributed data to the 2021 ERA Registry Annual Report

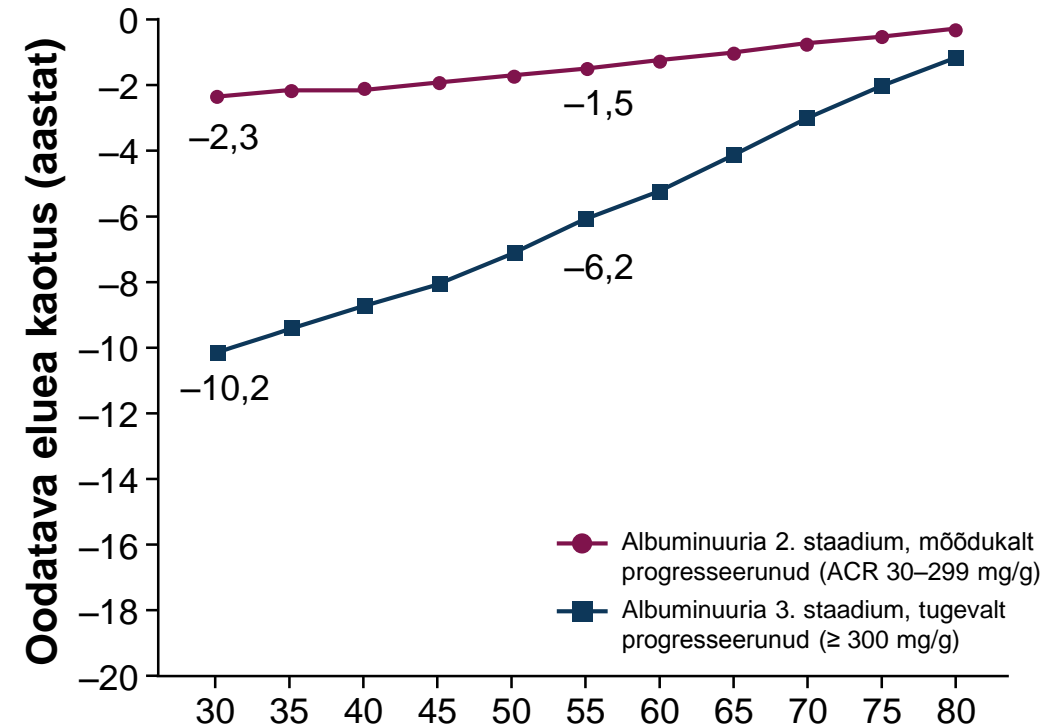


Oodatava eluea lühenemine KVH tõttu on väljendunud neerufunktsiooni halvenemisel ja albuminuuria suurenemisel

Oodatava eluea kaotus KVH tõttu eGFR staadiumi alusel



Oodatava eluea kaotus KVH tõttu albuminuuria kategooria alusel



KVH tõttu kaotatud eluaastate arv suureneb kroonilise neeruhaiguse raskusastme süvenedes

Viide: normaalne või veidi halvenenud neerufunktsioon (1.–2. staadium, eGFR > 60 ml/min/1,73 m²) ja normaalne või veidi progresseerunud albuminuuria (1. staadium, UACR < 30 mg/g) vastavalt vasakpoolse ja parempoolse graafiku jaoks.

ACR, albumiini : kreatiniini suhe; KNH, krooniline neeruhaigus; KVH, kardiovaskulaarne haigus; eGFR, hinnanguline glomerulaarfiltratsioon; UACR, uriini albumiini : kreatiniini suhe

Gansevoort RT, et al. *Lancet* 2013;382:339–352

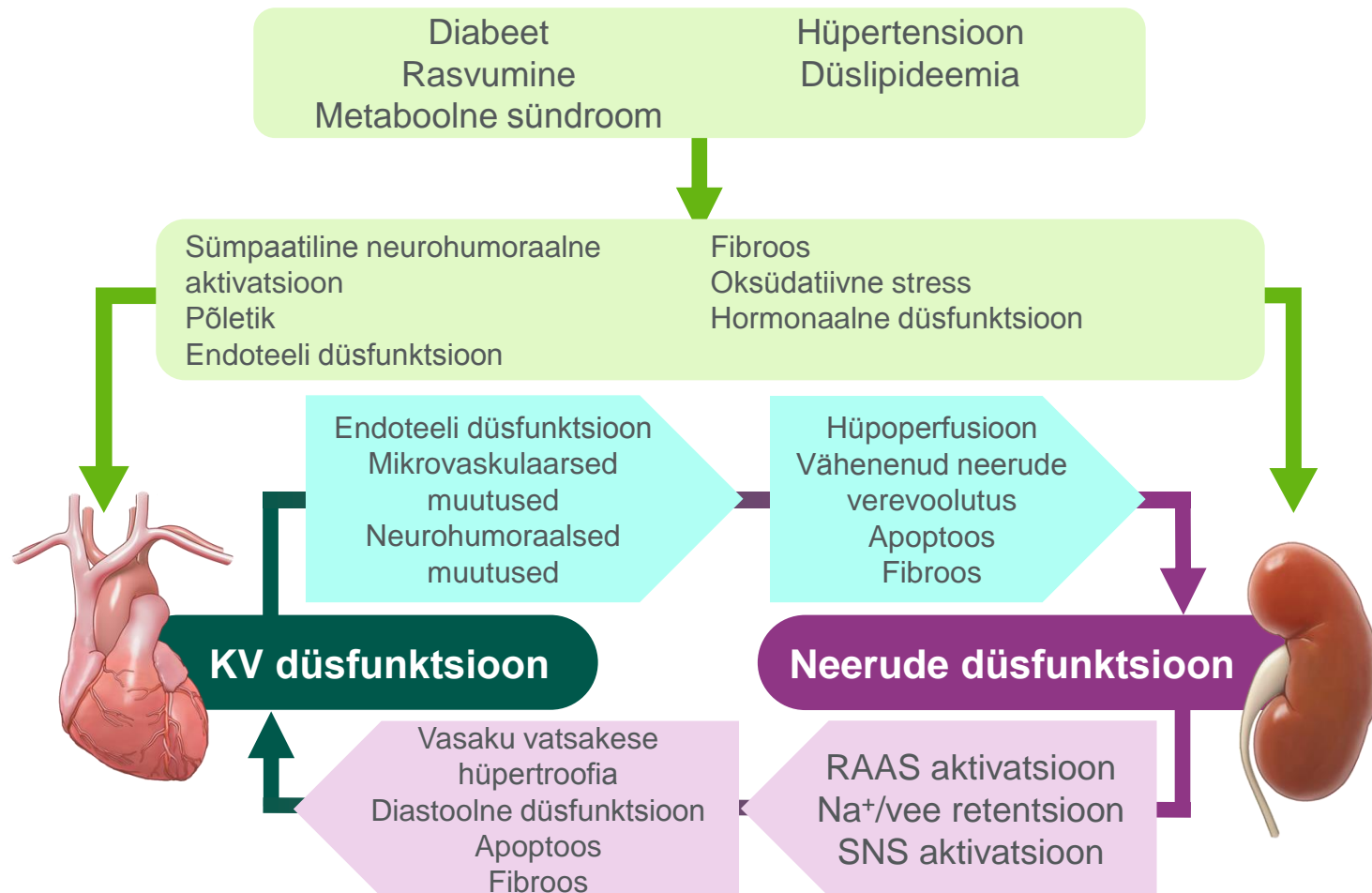
Table 1. Summary of the Associations of Albuminuria With Cardiovascular Disease

Cardiovascular disease	Association with albuminuria
CAD	Increased severity of CAD ¹⁰ High coronary artery calcium score ¹¹ Predictor of silent ischemia ¹² Underdeveloped collateral vessels in areas of CAD ¹³ Poor coronary artery bypass graft outcomes ^{14,15} Risk predictor of CAD ¹⁶
Stroke	Stroke risk predictor ^{17,18}
Arterial stiffness	Predictor of arterial stiffness ¹⁹⁻²⁴
Myocardial capillary disease	Reduced myocardial flow reserve ²⁵⁻²⁷
Heart failure	Predictor of heart failure ^{28,29} Predictor of systolic dysfunction ³⁰ Predictor of diastolic dysfunction ³¹⁻³³ Prognosis of heart failure ^{34,35}
Arrhythmia	Increased prevalence and risk of atrial fibrillation ³⁶⁻³⁸ Increased percentage of time in atrial fibrillation ³⁶ Increased prevalence of nonsustained ventricular tachycardia ³⁶

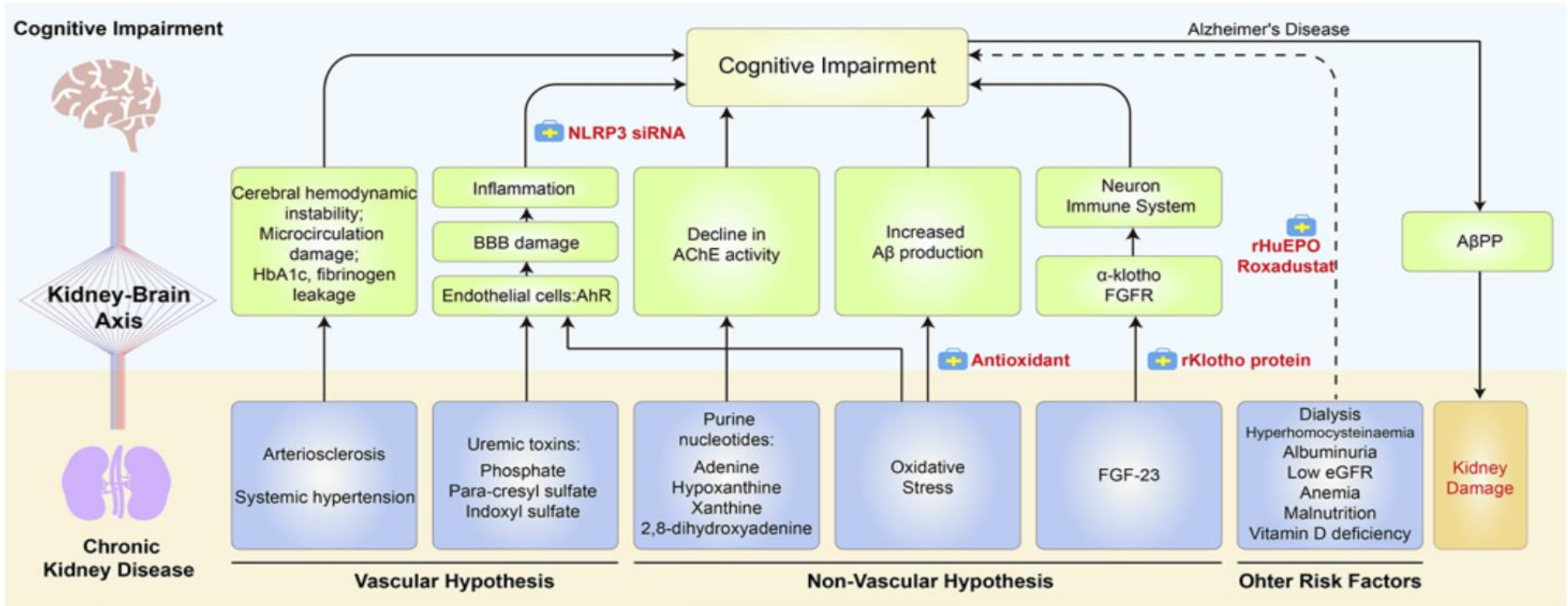
CAD indicates coronary artery disease.

Kardiovaskulaarhaiguste ja neeruhaiguse tekkeriskid on omavahel seotud

Ühised patofüsioloogilised mehhanismid 1,2



Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: the Kidney-Brain Axis



People with albuminuria were about 50% more likely to have dementia than people without albuminuria

KNH – sõelumine ja diagnoosimine: neerufunktsioon- kreatiniin plasmas + eGFR ja albuminuuria

Kreatiniin + eGFR: eGFR < 60 = KNH

Albuminuuria, proteinuuria: alb/crea > 3mg/mmol = KNH

N18 – kroonilise neeruhaiguse diagnoos – kõik välja arvatud rohelised kastid, või kui on

haiguslik leid uriini sademes,
tubulaarkahjustusest tingitud elektrolüütide häire,
haiguslik morfoloogiline leid,
kuvamisuuringutel ilmnunud struktuurimuutus,
neerusiirdamine anamneesis

PP-KER-EE-0057-1

Jälgimise sageduse juhis (kordade arv aastas) eGFR ja albuminuuria kategooriate alusel			Albuminuuria kategooriad			
			U-Alb/U-Crea alusel	A2	A3	
			normaalne kuni kergelt suurenenud < 3 mg/mmol	mõõdukalt suurenenud 3–30 mg/mmol	tugevalt suurenenud > 30 mg/mmol	
KNH raskusaste eGFR-I (mL/min/1,73 m ²) alusel	G1	normaalne neerufunktsioon	≥ 90	1 kui on KNH	1	2
	G2	kerge neerufunktsiooni vähenemine	60–89	1 kui on KNH	1	2
	G3a	kerge kuni mõõdukas neerufunktsiooni vähenemine	45–59	1	2	3
	G3b	mõõdukas kuni märkimisväärne neerufunktsiooni vähenemine	30–44	2	3	3
	G4	märkimisväärne neerufunktsiooni vähenemine	15–29	3	3	4+
	G5	lõppstaadiumi neerupuudulikkus	< 15	4+	4+	4+

Kroonilise neeruhaiguse diagnoosimine

Välista

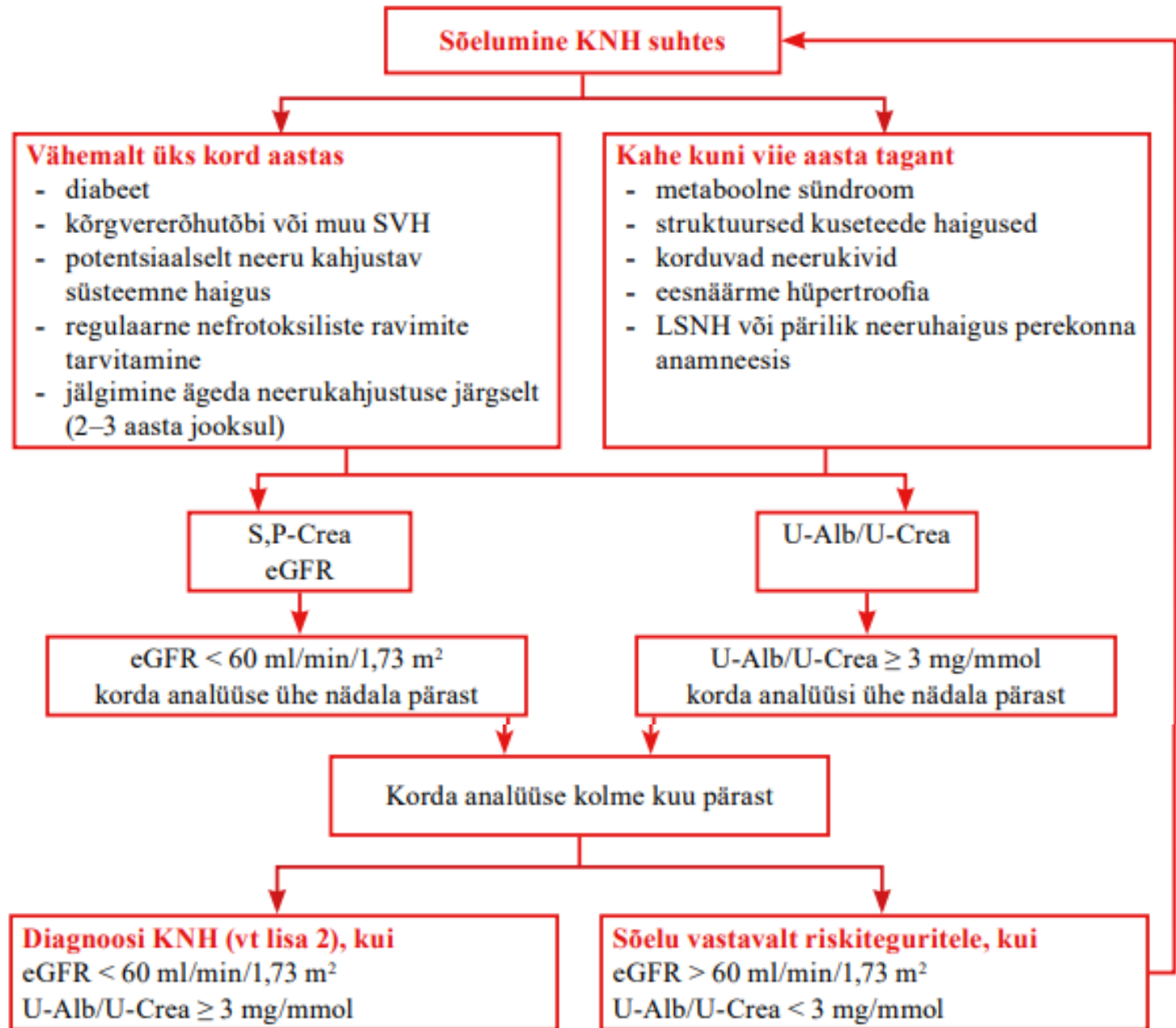
- äge neerupuudulikkus
- kuseteede infektsioon
- äge palavikuga kulgev haigus
- kroonilise haiguse (nt diabeet, kõrgvererõhutõbi, südamepuudulikkus) dekompensatsioon

Uroloogilise haiguse kahtlusel

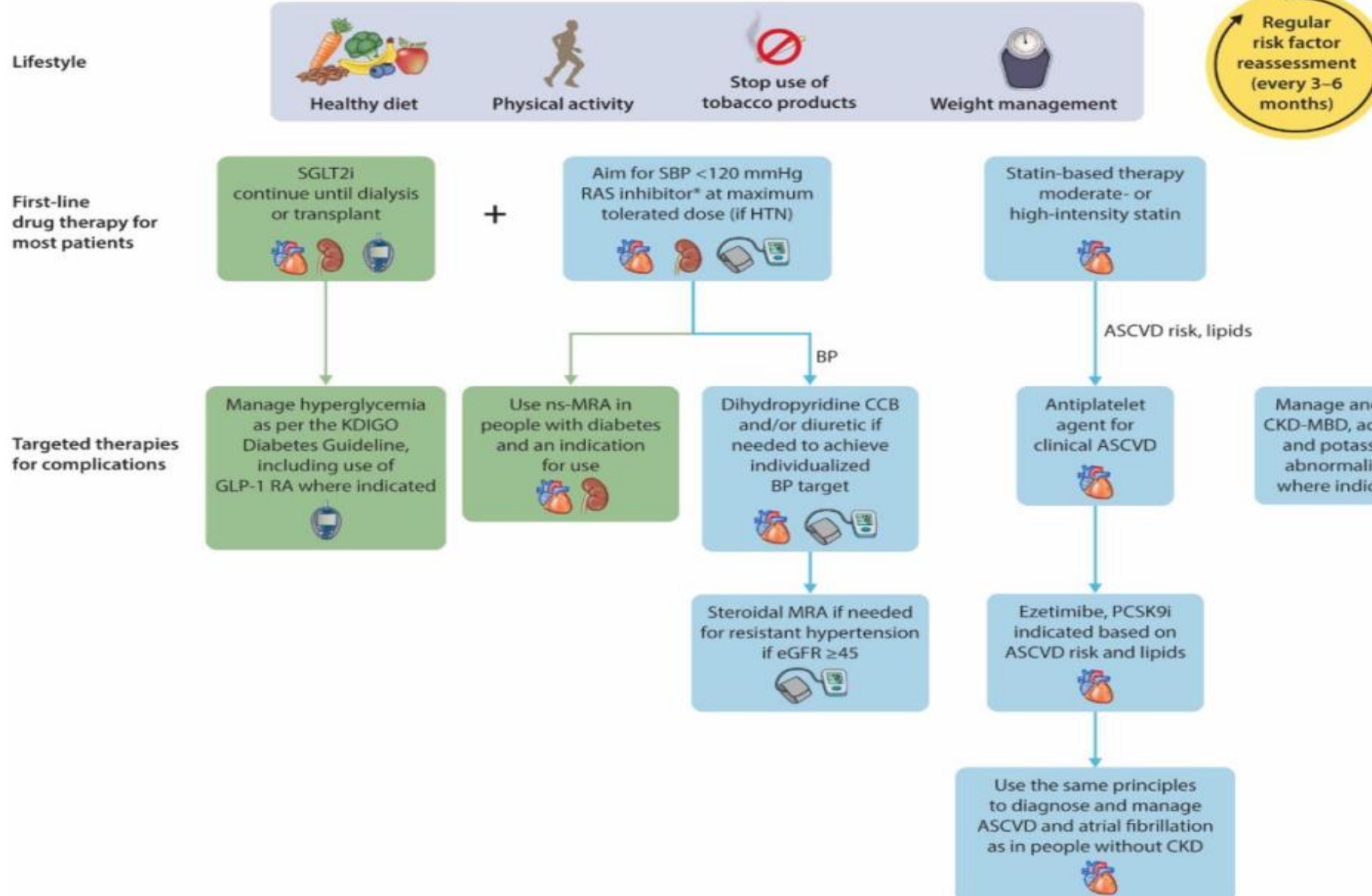
- kuseteede ultraheliuuring (k.a jääkuriini määramine)
- eesnäärme ultraheliuuring
- PSA analüüs.

Günekoloogilise haiguse kahtlusel

günekoloogi konsultatsioon





Terviklik lähenemine KNH ravile ja riski muutmisele




KNH progressiooni aeglustavad ravimid –

RAAS antagonistid

37		Kroonilise neeruhaigusega patsiendil, kel esineb väljendunud albuminuuria (albumiini ja kreatiniini suhe uriinis üle 30 mg/mmol, A3), kasutage vastunäidustuste puudumisel kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi (RAAS) antagonistide.
38		Diabeetilise nefropaatiaga kroonilise neeruhaigusega patsiendil, kel esineb albuminuuria (albumiini ja kreatiniini suhe uriinis üle 3 mg/mmol, A2), kasutage sõltumata kõrgvererõhktõve olemasolust vastunäidustuste puudumisel kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks RAAS-i antagonistide.

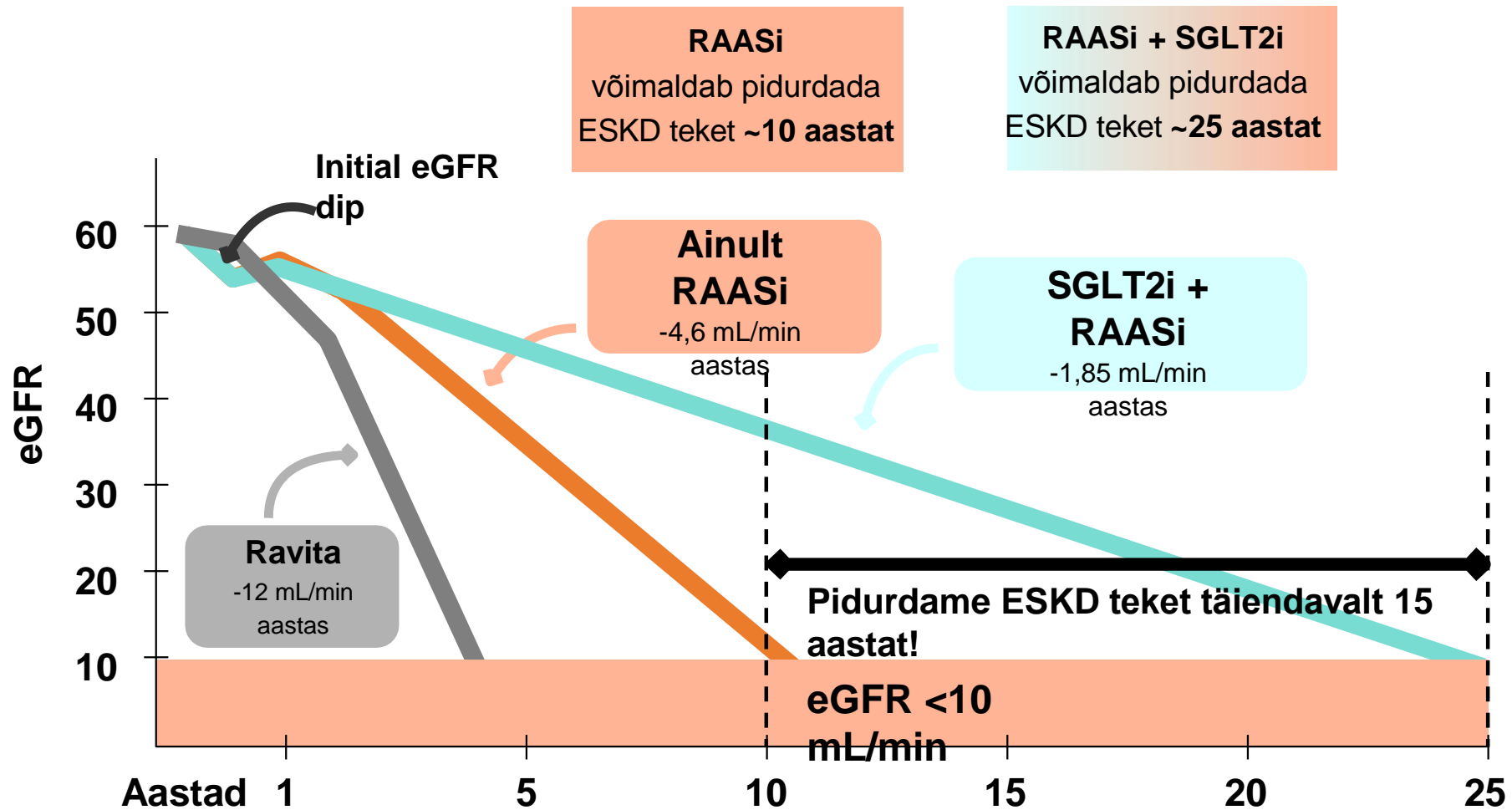
KNH progressiooni aeglustavad ravimid – **SGLT2 inhibiitorid**

42		<p>Kroonilise neeruhaigusega patsiendil kasutage kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks SGLT-2 inhibiitorit.</p> <p><i>Tugev soovitus, kõrge tõendatuse aste</i></p> <p>[UUS 2023]</p>
----	---	---

SGLT-2 inhibiitorite kasutamine, genitaalide seeninfektsioonid

- SGLT2i-ga ravi alustamisel võib tekkida pöörduv eGFR langus, mis üldiselt ei ole näidustus ravi katkestamiseks.
- Kui SGLT2i –ga on ravi alustatud, **võib ravi jätkata isegi siis, kui eGFR langeb allapoole 20 ml/min 1,73 m²**, välja arvatud juhul, kui seda ei taluta või kui ei alustata neeruasendusravi.
- Pikaajalise paastu, operatsiooni või kriitilise seisundi ajal on soovitatav SGLT2i kasutamine ajutiselt katkestada (patsientidel võib olla suurem risk ketoosi tekkeks).
- Kui patsiendil on **risk hüpovoleemia** tekkeks, kaaluge **tiasiid- või lingudiureetikumide annuste vähendamist** enne ravi alustamist SGLT2i-ga, nõustage patsiente hüpovoleemia ja madala vererõhu sümptomite osas.
- Soovitame enne ravi alustamist SGLT-2 inhibiitoritega nõustada kõiki inimesi suguelundite seeninfektsioonide osas, genitaalhügieeni osas
- Patsientide korral, kellel on anamneesis korduvad seeninfektsioonid võiks ravi alustamisel SGLT-2 inhibiitoritega kaaluda antimükootilise profülaktilise ravi kasutamist, mille peaks üle vaatama 6 kuu pärast, kui enne ei teki kliinilist vajadust
- Ravi SGLT-2 inhibiitoriga võib jätkata genitaalide seeninfektsiooni ravi ajal

SGLT2i and RAASi õigeaegne ravi pidurdab olulisel määral lõppstaadiumis neeruhaiguse (ESKD) väljakujunemist



Kohandatud Meraz-Munoz artiklist, KIDNEY360, 2021.

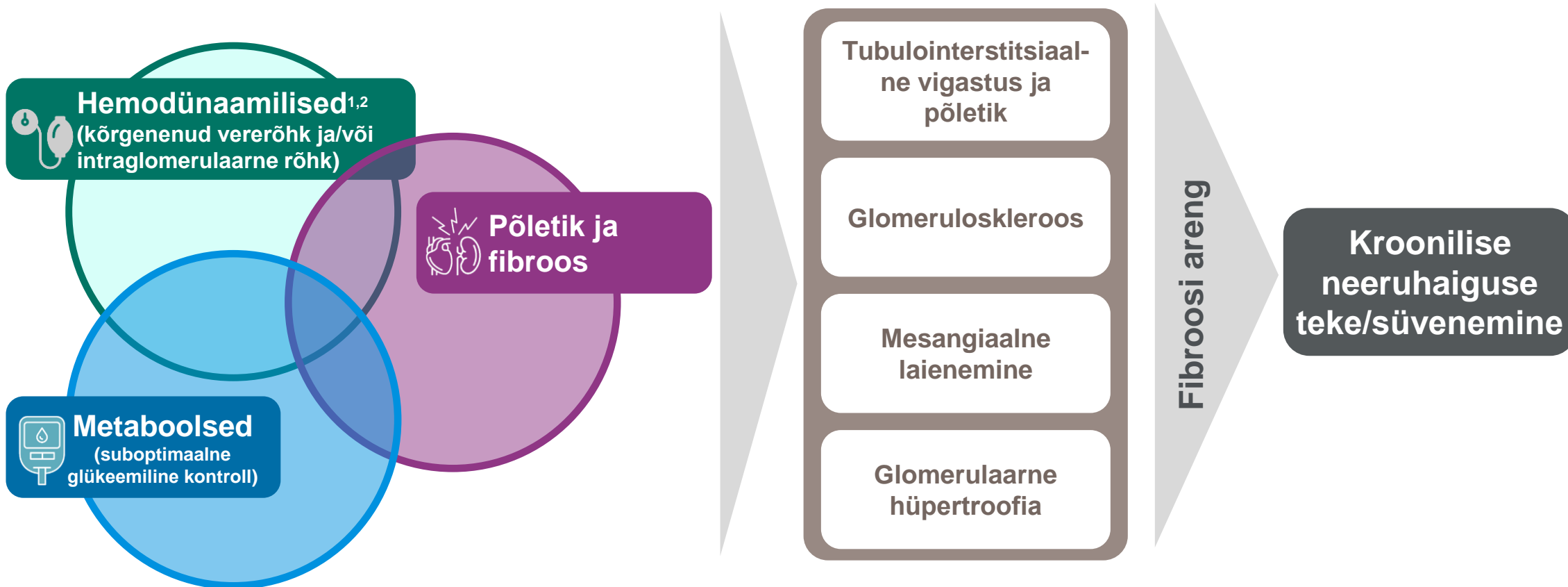
RAASi= reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi inhibiitor; SGLT2i = naatriumi ja glükoosi kotransporter-2 inhibiitor; ESKD = lõppstaadiumi neeruhaigus.

M. Madero, KDIGO 2023 guideline presentation, ERA Congress 2023

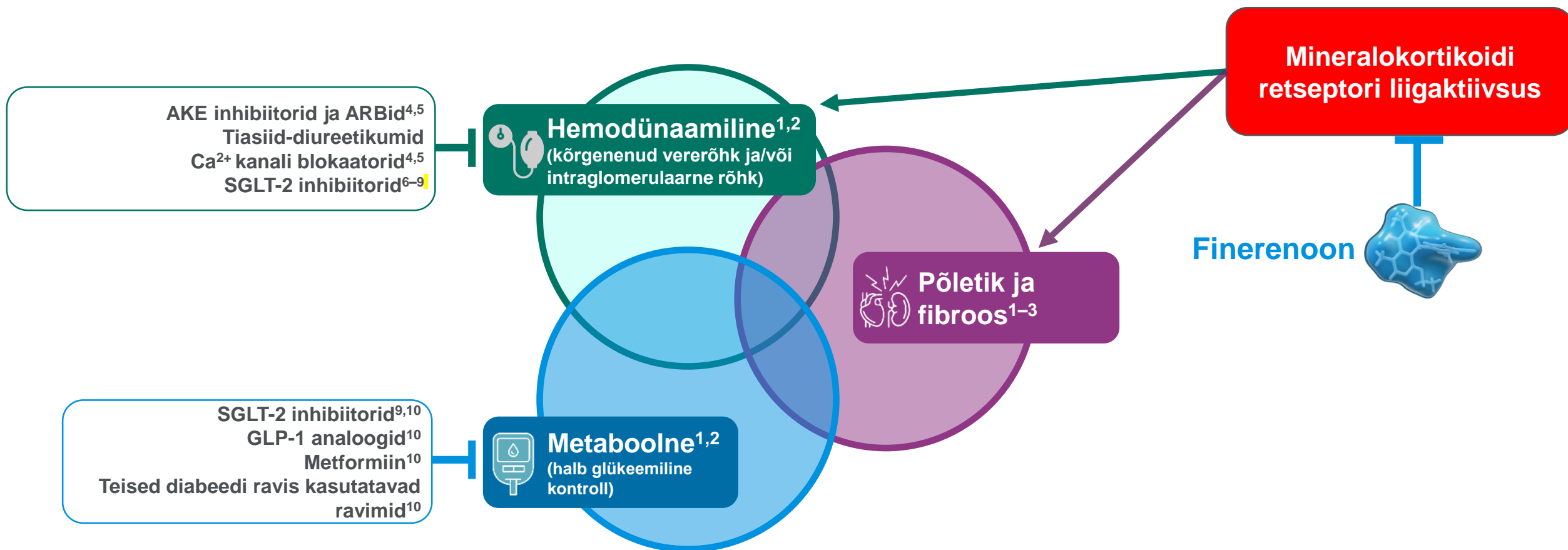
PP-KER-EE-0057-1



Kroonilise neeruhaiguse teke diabeediga patsiendil



KNH progressiooni aeglustamine diabeediga patsiendil



Näidatud vaid ravimite peamised toimemehhanismid

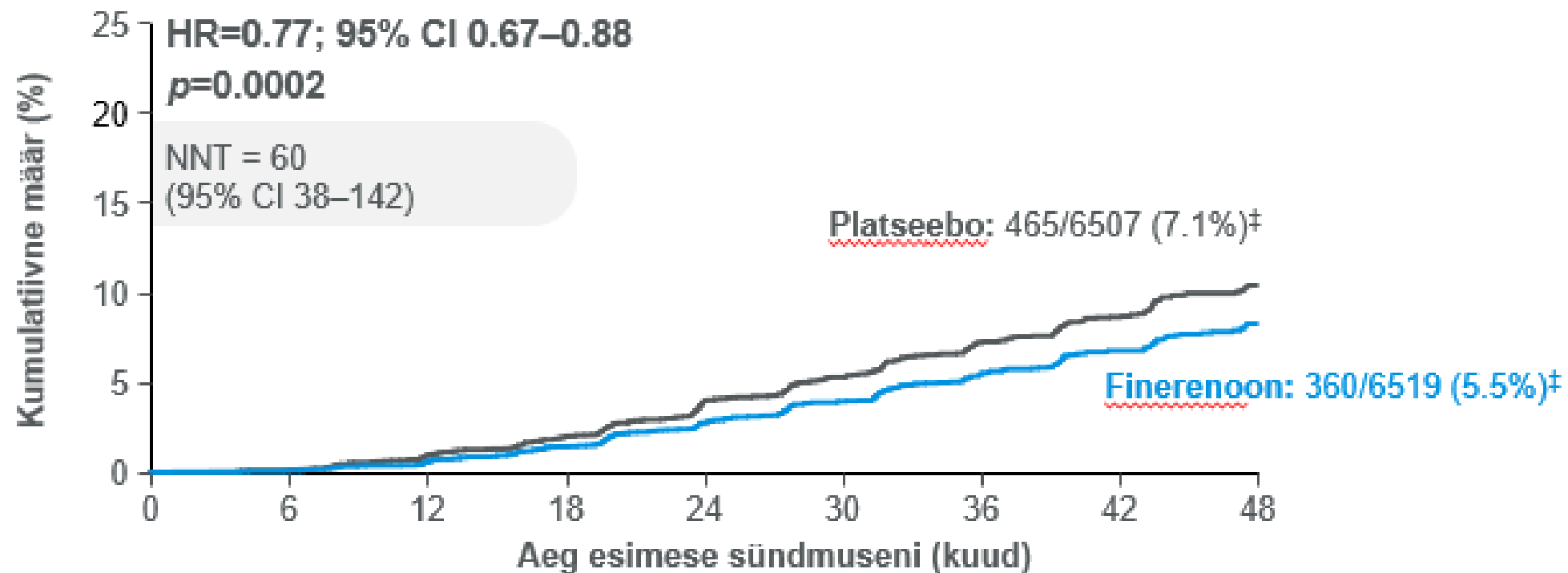
1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045; 2. Mora-Fernández C, et al. *J Physiol* 2014;18:3997; 3. Bauersachs J, et al. *Hypertension* 2015;65:257–263; 4. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022;45:S175–184; 5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022;45:S144–174; 6. Kidokoro K, et al. *Circulation* 2019;140:303–315; 7. Zelniker TA & Braunwald E. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1845–1855; 8. Heerspink HJ, et al. *Circulation* 2016;134:752–772; 9. Zelniker TA & Braunwald E. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:422–434; 10. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022;45:S125–S143;

KNH progressiooni aeglustavad ravimid – mittesteroidsete mineralokortikoidide retseptorite antagonistid

43	✓	<p>Kroonilise neeruhaiguse ja 2. tüüpi diabeediga patsiendil kaaluge lisaks standardravile kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks mittesteroidsete mineralokortikoidide retseptorite antagonistide kasutamist.</p> <p>[UUS 2023] </p>
----	---	---

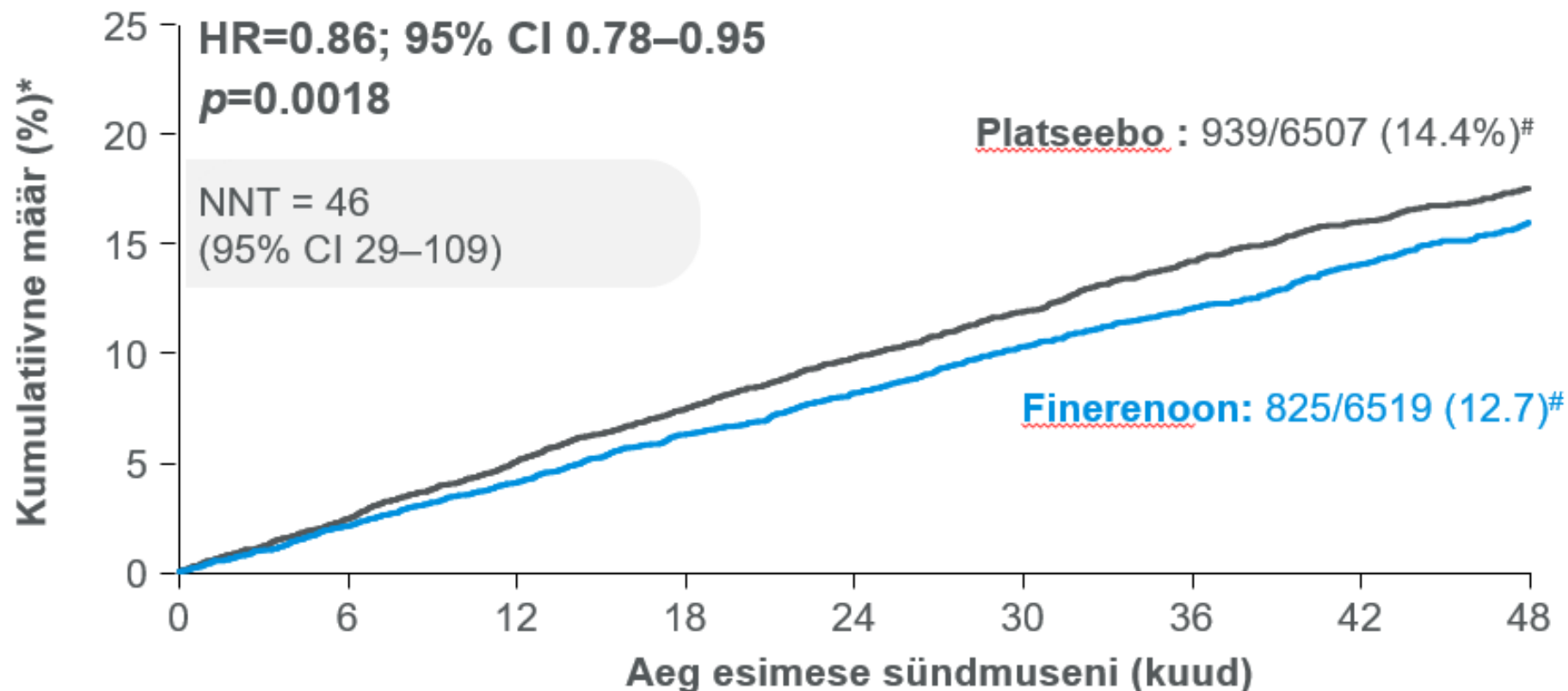
FIDELITY: renaalse liitlõõmumusnäitaja tekkerisk vähenes 23%

Raske neerupuudulikkus, püsiv $\geq 57\%$ eGFR langus võrreldes algväärtusega, renaalne surm

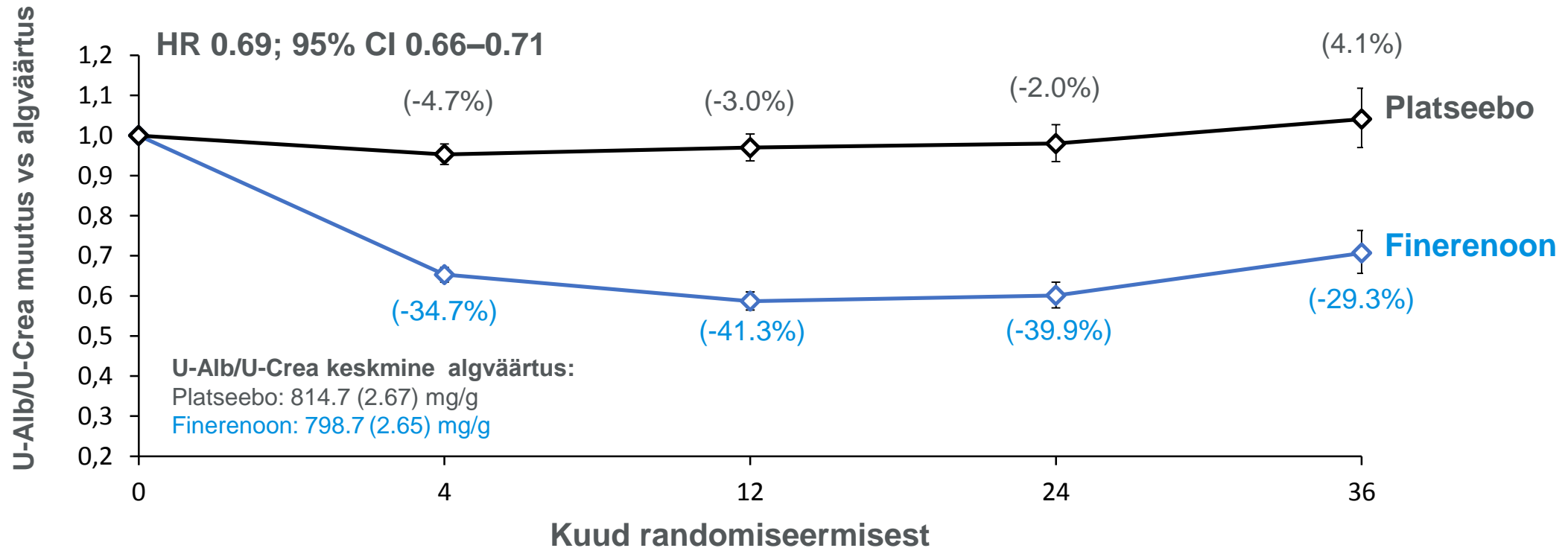


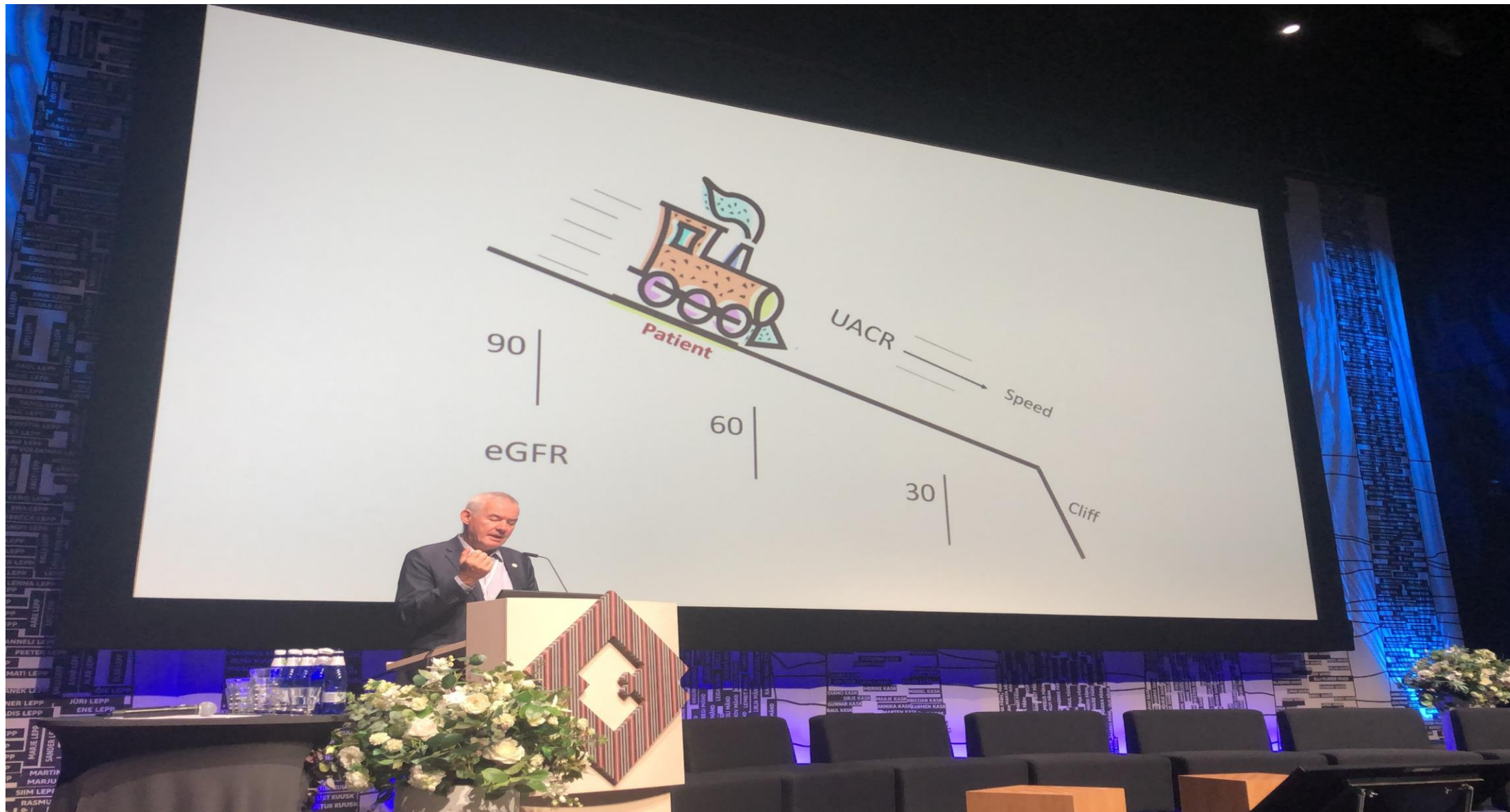
FIDELITY: kardiaalse liitlumisnäitaja tekkerisk vähenes 14%

Kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu

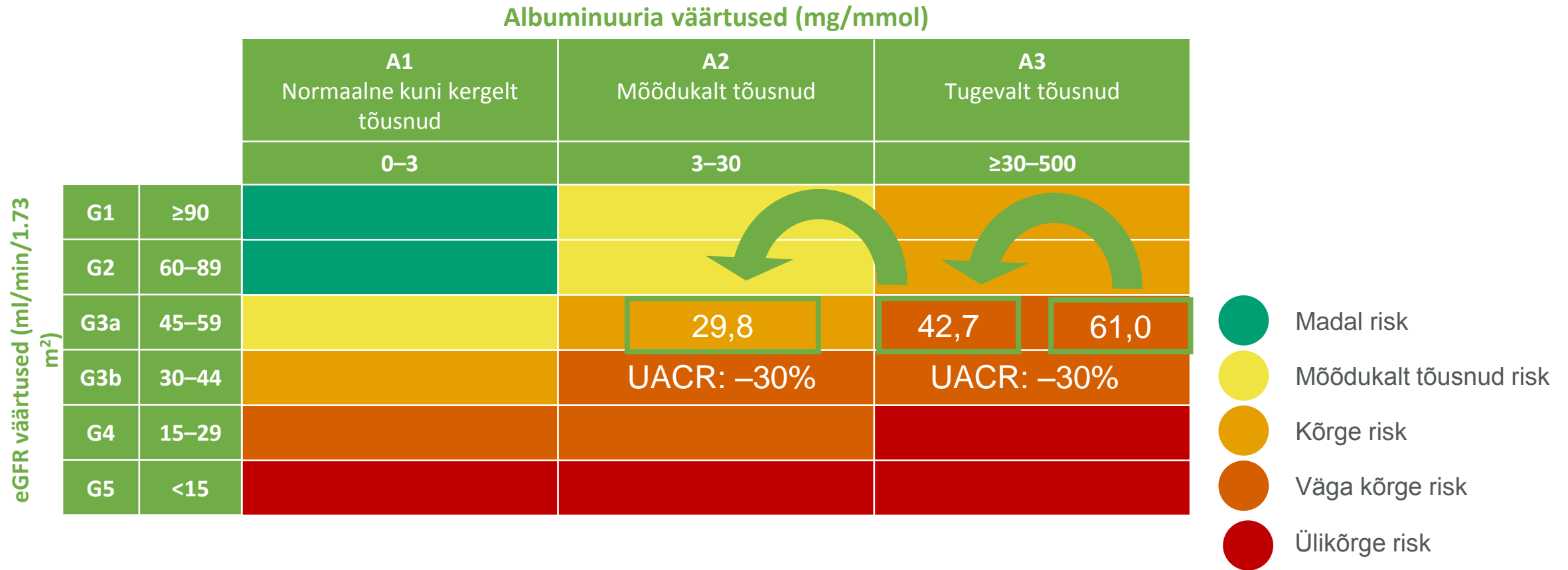


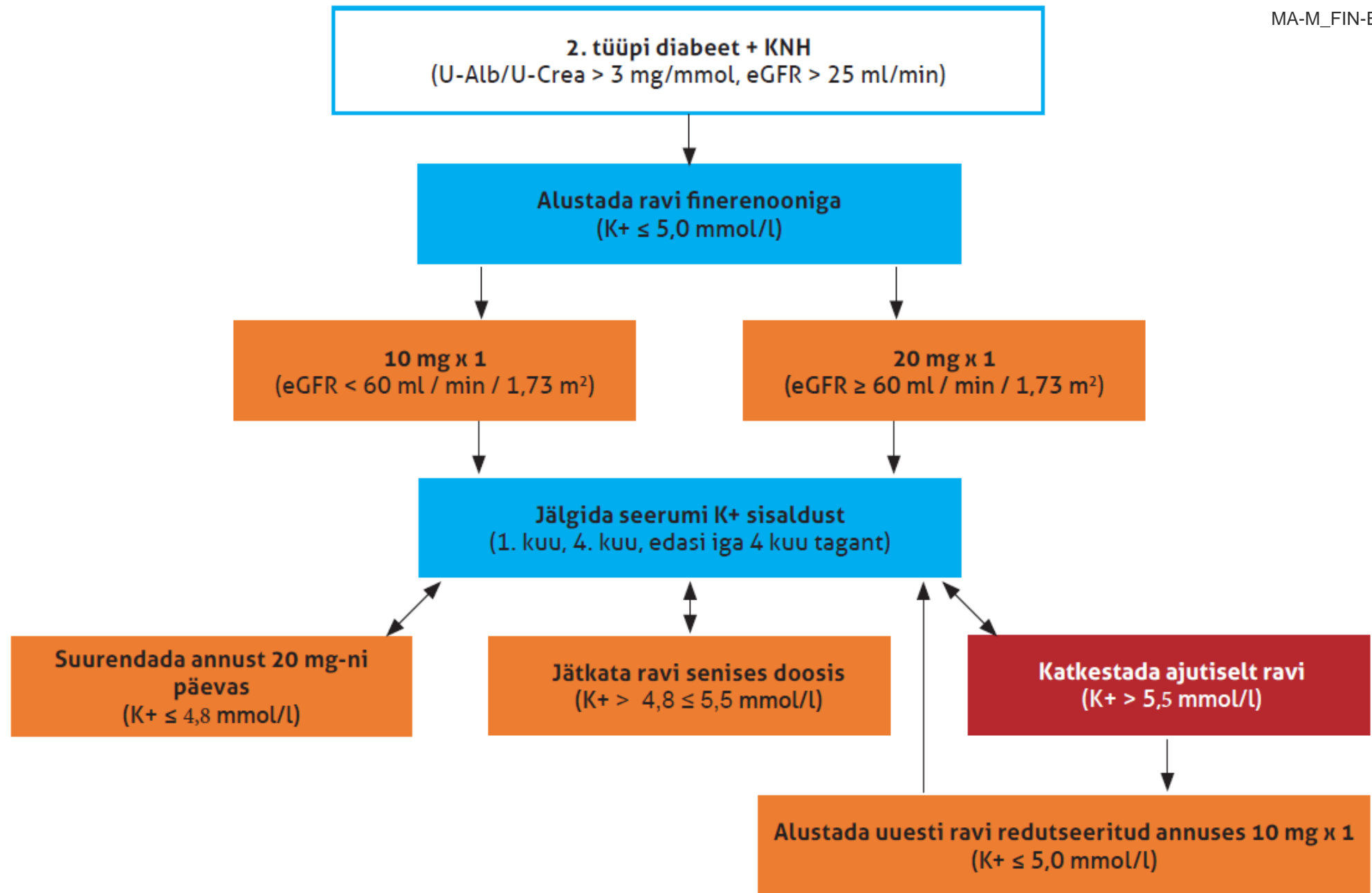
Finerenoon vähendas U-Alb/U-Crea enam kui 30% võrreldes platseeboga





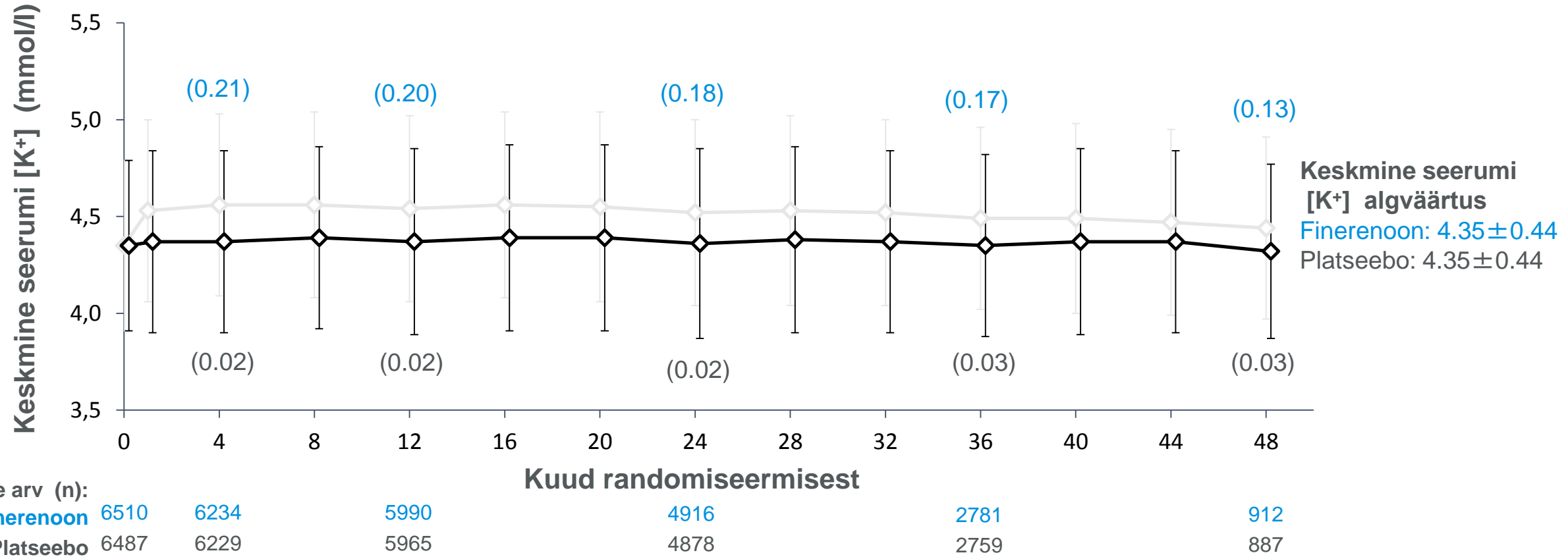
Lõppstaadiumis neeruhaiguse või kardiovaskulaarse tüsistuse tekkerisk







Finerenooni mõju patsiendi seerumi K⁺ kontsentratsioonile

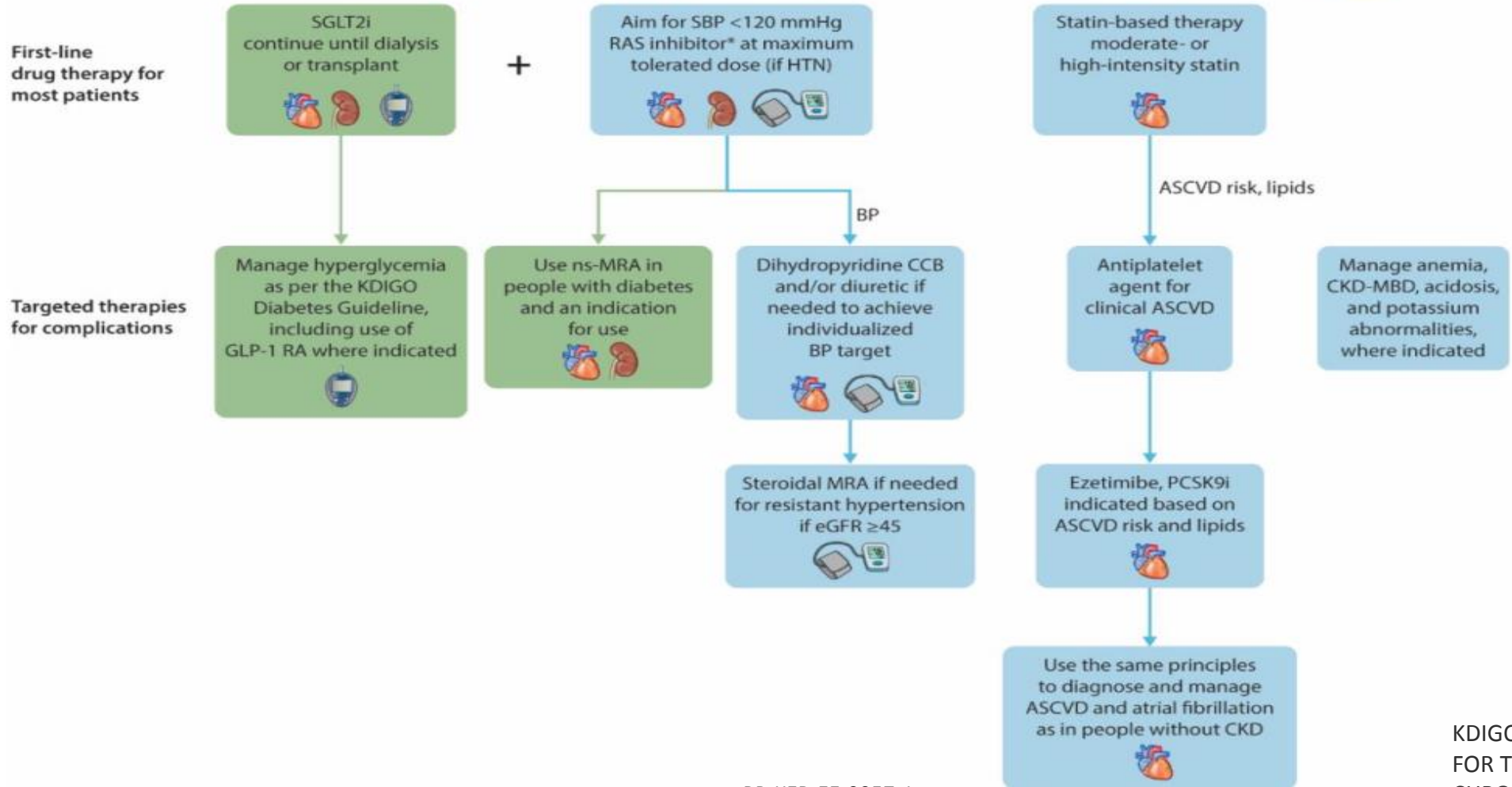
Maksimaalne keskmine erinevus rühmade seerumi [K⁺] kontsentratsioonides oli 0.19 mmol/l



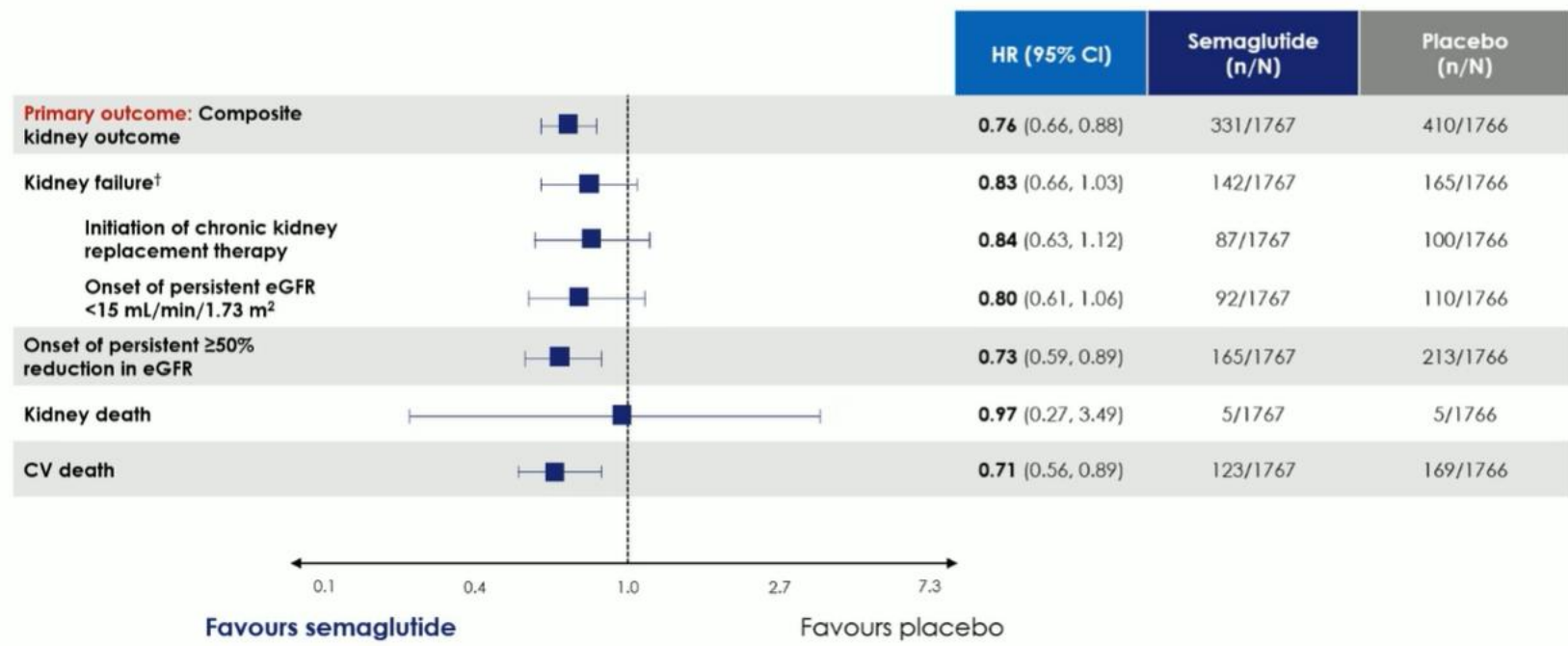
Statiinid

44		<p>Kroonilise neeruhaiguse ja düslipideemiaga patsiendil kasutage südame-veresoonkonnahaiguste primaarses ja sekundaarses ennetuses statiinravi.</p> <p><i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p> <p>[AJAKOHASTATUD 2023]</p>
45		<p>Kroonilise neeruhaigusega patsiendil kasutage statiinravi koos esetimiibiga, kui statiinravi monoterapiaga ei ole võimalik saavutada LDL-kolesterooli sihtväärtust.</p> <p><i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p> <p>[UUS 2023]</p>

Terviklik lähenemine KNH ravile ja riski muutmisele



Composite kidney outcome



Full analysis set. Data from the in-trial period. CV death includes undetermined cause of death.
 †Data on file. Kidney failure was a three-component composite outcome consisting of initiation of chronic replacement therapy (dialysis or kidney transplantation), onset of persistent eGFR <15 mL/min/1.73 m² and kidney death.
 CI, confidence interval; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio.



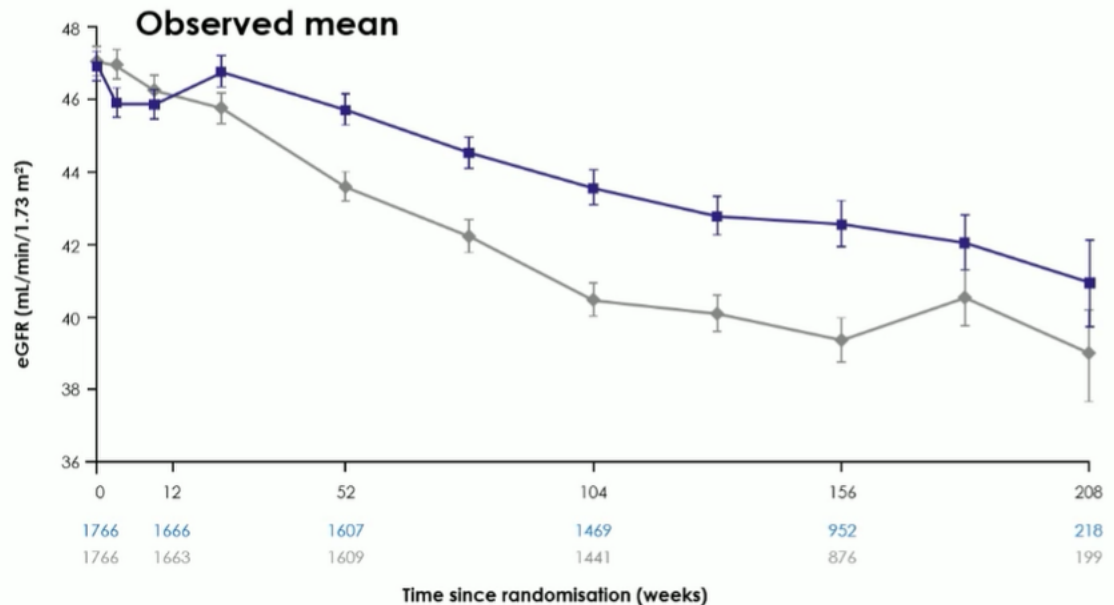
PP-KER-EE-0057-1

Total eGFR slope

Confirmatory secondary outcome

FLOW
semaglutide | renal outcomes trial

61ST ERA CONGRESS
STOCKHOLM & VIRTUAL
MAY 23-26, 2024



Annual rate of change:
Semaglutide -2.19
Placebo -3.36
eGFR slope:
1.16 mL/min/1.73 m²/year
 (95% CI 0.86, 1.47)
p<0.001

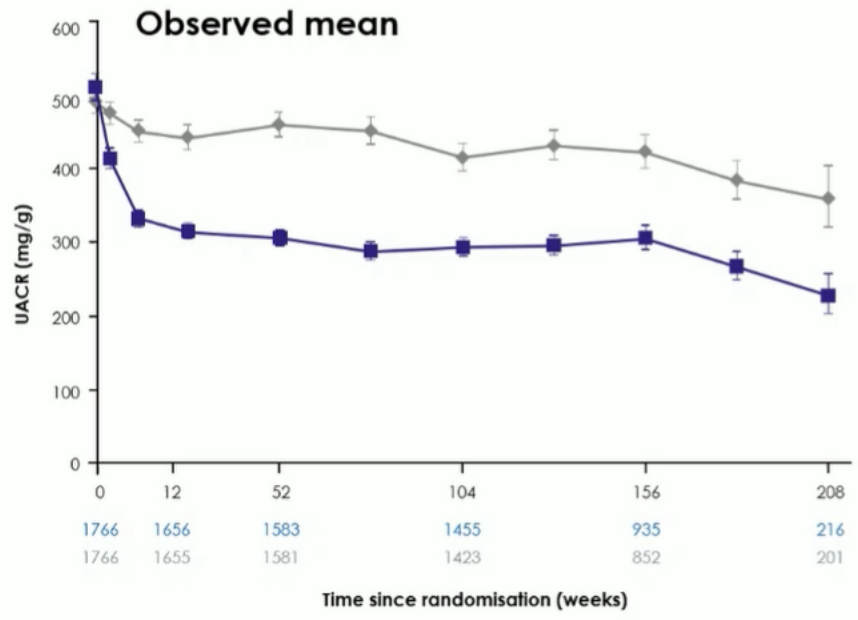
Superiority if two-sided
 p value <0.0322



Full analysis set. Data from the in-trial period. Numbers shown in the lower panels represent the number of participants at risk. Error bars indicate ± the standard error. CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

PP-KER-EE-0057-1

Change in UACR



Ratio to baseline at week 104:

Placebo 0.88

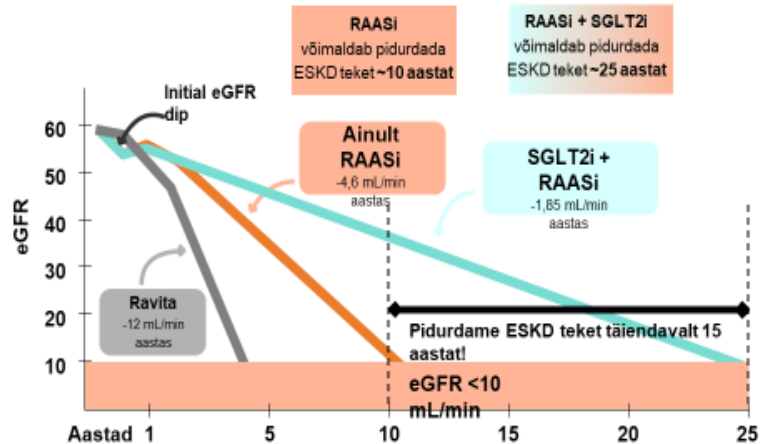
Semaglutide 0.60

Estimated treatment ratio 0.68
(95% CI 0.62, 0.75)

Full analysis set. Data from the in-trial period. Numbers shown in the lower panels represent the number of participants at risk. Error bars indicate ± the standard error. CI, confidence interval; UACR, urine albumin:creatinine ratio.



SGLT2i and RAASi õigeaegne ravi pidurdab olulisel määral lõppstaadiumis neeruhaiguse (ESKD) väljakujunemist

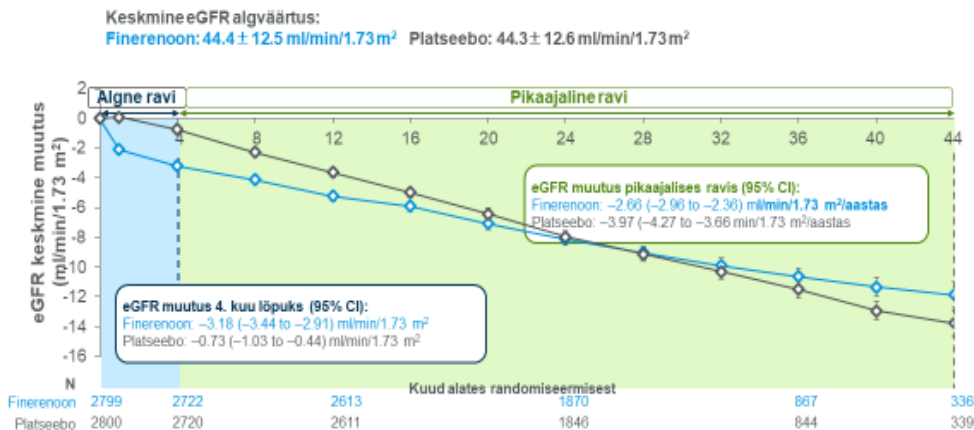


Kohandatud Meraz-Munoz artiklist, KIDNEY360, 2021.

RAASi = reniin-angiotensiin-aldosteron süsteemi inhibiitor; SGLT2i = naatrium ja glükoosi kotranspordite 2. inhibiitor; ESKD = lõppstaadiumi neeruhaigus.
M. Maderno, KDIGO 2023 guideline presentation, ERA Congress 2023



Pikaajaline ravi finereenooniga pidurdab eGFR languse



25 Bakris GL, et al. N Engl J Med 2020;383:2219-2229

Total eGFR slope
Confirmatory secondary outcome

Observed mean

Annual rate of change:
Semaglutide -2.19
Placebo -3.36

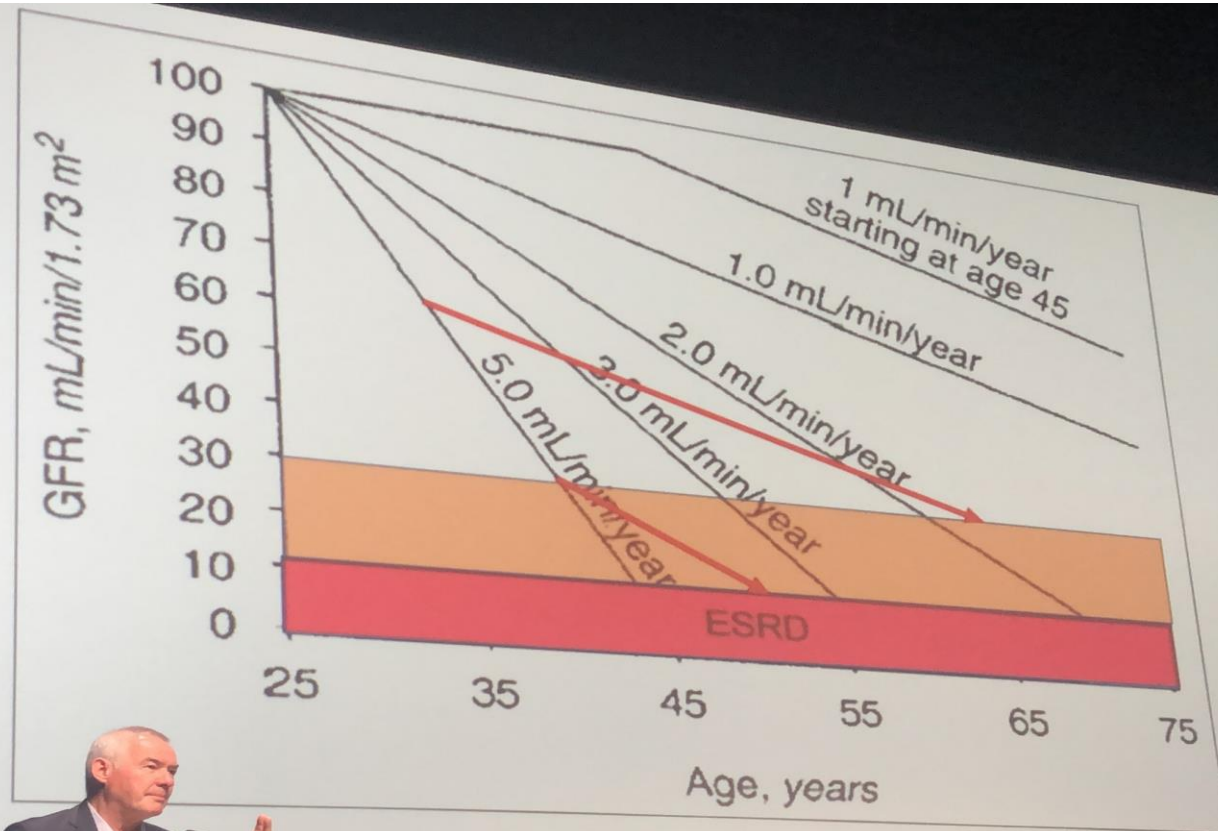
eGFR slope:
1.16 mL/min/1.73 m²/year
(95% CI 0.86, 1.47)
p < 0.001

Superiority if two-sided p value < 0.0322

Time since randomisation (weeks)	0	12	32	104	156	208
Participants at risk (Semaglutide)	1766	1666	1607	1469	952	218
Participants at risk (Placebo)	1766	1663	1609	1441	876	199

Management of Chronic Kidney Disease in T2DM





Willmer et al. J Am Soc Nephrol. 2003;14:3217-3232.



Haigusjuht 2

77-aastane meespatsient



- II tüüpi diabeet enam kui 15 aastat
- Hüpertooniatõbi ~20 aastat



- HbA1c 6,18%
- Vererõhk 136/80 mmHg



- Crea 190 mmol/l
- eGFR 27 ml/min/1.73 m²
- Seerumi K⁺ 4.1 mmol/l
- U-Alb/U-Crea 11,6 mg/mmol



- LDL kolesterool 2,8 mmol/L



- **AKEi** - kaltsiumi kanali blokaatori kombinatsioon, statiin, diabeedi ravi ka Rybelsius, **SGLT2i**, Allopurinol, Torasemiid

- Patsient on regulaarsel kontrollil
 - Sept-s 2023 – crea 155mmol/l; eGFR – 40ml/min – märts 2024 – crea 199mmol/l; eGFR -27ml/min ->
- Suunatud nefroloogile:
- Lisatud finerenon 10mg ja kutsutud tagasi
 - Mai 2024 – crea 190mmol/l, eGFR- 28ml/min, K 4.1 mmol/l
 - Aug 2024 – crea 154mmol/l, eGFR – 37ml/min,
 - K – 4,7mmol/l
 - Jätkab finerononi 20mg x1

Haigusjuht 1

59 - aastane naispatsient



- IgA nefropaatia, hüpertensioon, II tüüpi diabeet
- Nefroloogile 2012 – proteinuuria, neerufunktsiooni langus
- Normkaal



- HbA1c 6,1%
- Vererõhk raviga 125-135/80 mmHg



- eGFR 33-41 ml/min/1.73 m²
- Seerumi K⁺ 4.1 mmol/l
- Alb/crea 28 → 8 g/mol



- LDL kolesterool 2,25 mmol/L
- Ei ole südamepuudulikkuse sümptomeid



- Telmisartan 80mg x1, Metoprolol 50mgx1, Torasemid 10mgx1, Allopurinol 100mg x1, Rosuvastatin/ezetimiib 20/10mgx1, Dapaglifloosiin 10mgx1, Rybelsius/Ozempic

2014 - Neerubiopsia: IgA nefropaatia, hüpertensiivne kahjustus

Oktoober 2024:

**GFR kõigub 35-41 ml/min,
K- 4,1 mmol/l (3,8- 4,1mmol/l),
albuminuuria püsib A2-A3,
alb/crea 28-> 8 g/mol
vererõhk raviga 123 - 135/80 mmHg**

Lisatud Fineronon 10mg x1 (GFR < 60), kuu aja pärast K, edasi tõsta võimalusel 20mgx1.

Kuidas saab (pere)arst päästa patsiendi neerusid?

➤ Eluviisi muutused



➤ Nefroproteksioon: Albuminuuria + neerufunktsioon-eGFR

- RAASI
- SGLT2i
- msMRA diabeediga



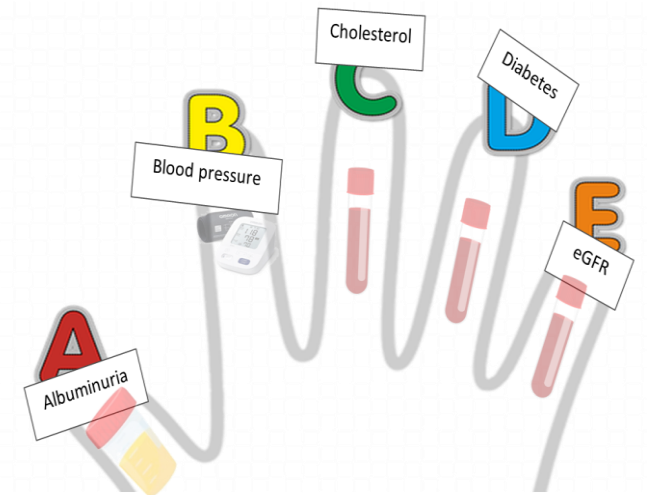
dele



- Vererõhu kontroll
- Diabeedi kontroll
- Kolesterooli kontroll

Õigeaegne ravi alustamine on suurema efektiga patsiendi prognoosile

Suur tänu kuulamast!

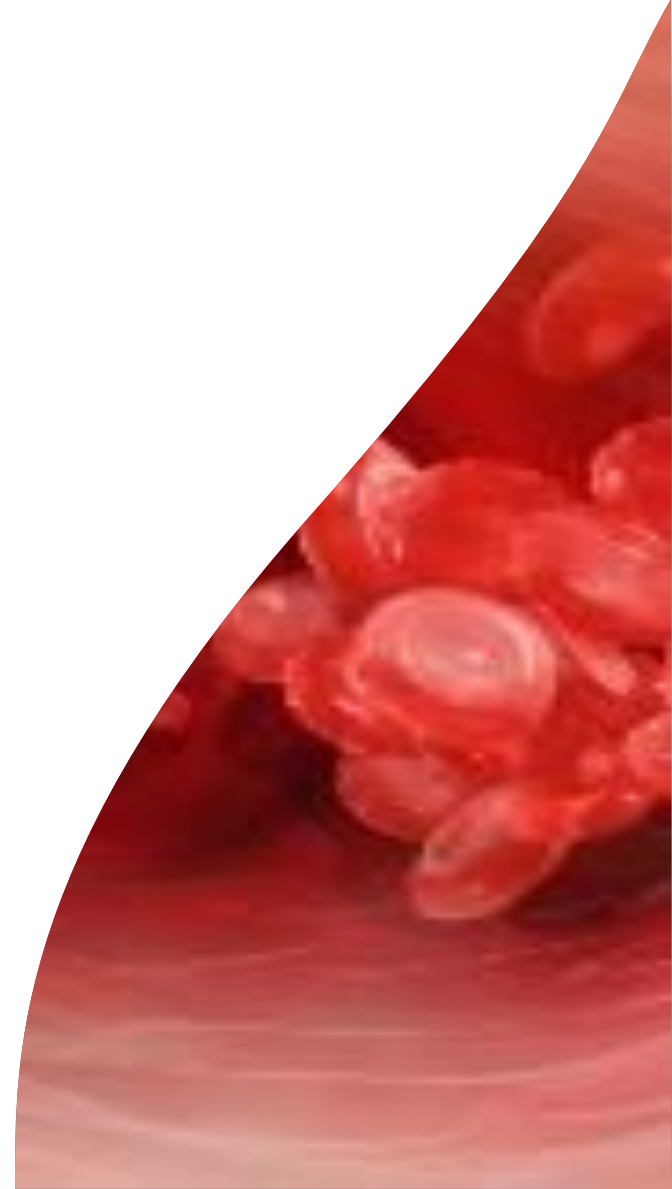




KROONILISE NEERUHAIGUSE LABORATOORNE DIAGNOSTIKA

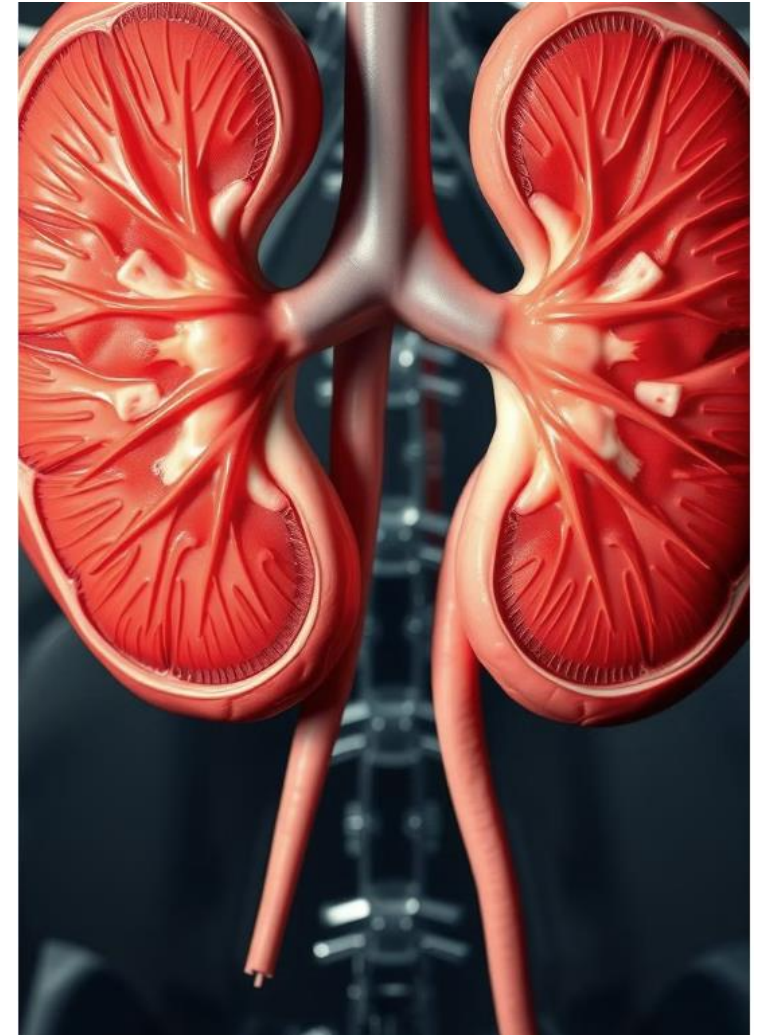
Meeli Glükmann

23.10.2024



Teemad

- Kreatiniin seerumis/plasmas
- Tsüstatiin C seerumis/plasmas
- Albumiini ja kreatiniini suhe uriinis
- Uriini ribaanalüüs – millal mõistlik teha/millal mitte/kus võiks olla ribaanalüüsi koht arsti tööriistakastis
- Kaalium inimorganismis, määramise näidustused ja nõuded analüüsiks



Neeru funktsionaalne ühik on nefron

- Ühes neerus on ca 1 milj nefronit
- Nefroni moodustavad glomerulus, proksimaalne ja distaalne tuubulus, kogumistoruke ja kogumisjuha, kogupikkusega ligikaudu 100 km

Neerufunktsioonid on

- Eritusfunktsioon (uriinina)
- Regulaatore (elektrolüütide, vee tasakaal)
- Endokriinne (erütropoetiin, prostaglandiinid, reniin-aldosterooni süsteem)

Neerufunktsiooni väljendab

- Kreatiniin ja hinnanguline GFR; tsüstatiin ja GFR

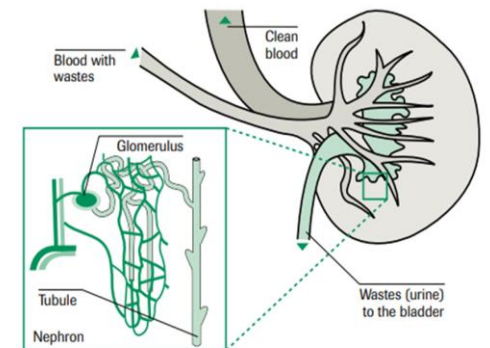
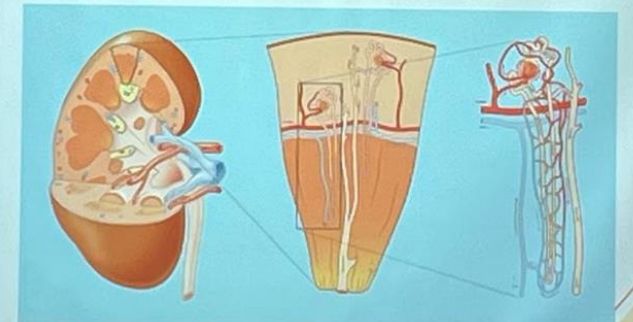


Fig. 2: Schematic illustration of a nephron

Nephrons: functional units of the kidney

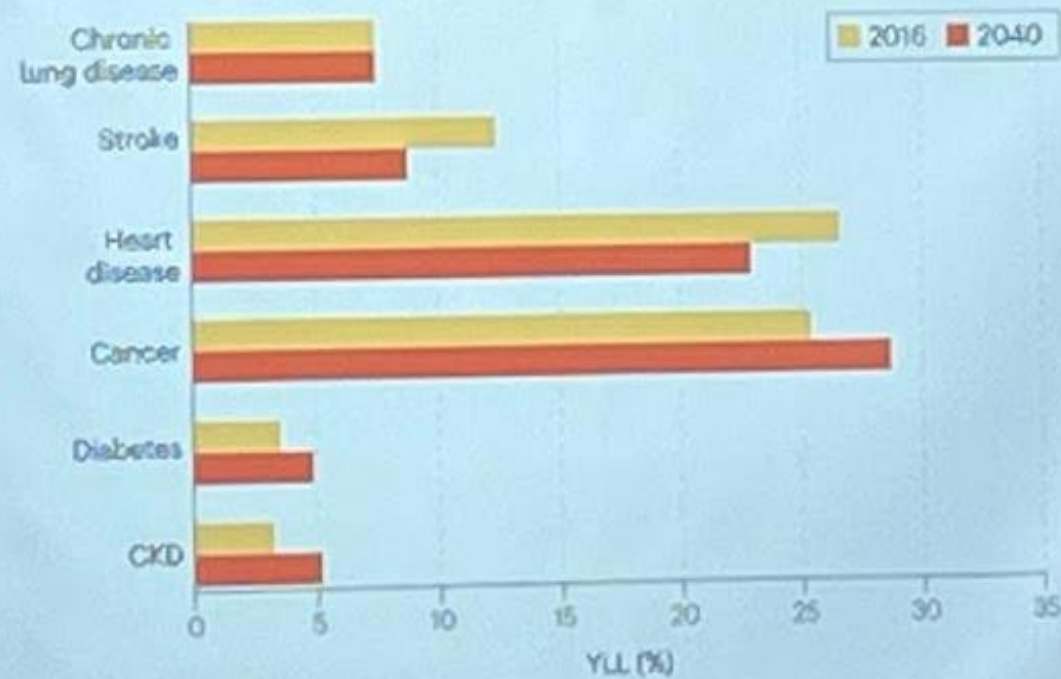


Krooniline neeruhaigus labori vaates

- Eri riikides korraldatud rahvastikupoõhiste uuringute alusel on leitud KNH sageduseks 8,5–15,6% ja KNH esineb maailmas ca 850 miljonil inimesel
- **Laborianalüüside tegemise eesmärk on aidata avastada KNH varakult**
- **KNH sõelumiseks, diagnoosimiseks kui ka jälgimiseks on vaja määrata:**
 - **Albumiini ja kreatiniini suhe uriinis (U-Alb/U-Crea)**
 - **Glomerulaarfiltratsiooni määramiseks kreatiniin plasmas/seerumis ning kreatiniinil põhinev eGFR (CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009)**



In 2040, CKD will be the fifth cause of death worldwide



Foreman KJ et al. *Lancet* 2018;392:2052-90
Francis A et al. *Nat Rev Nephrol* 2024;20:473-85

Jälgimise sageduse juhised (kordade arv aastas) eGFR-i ja albuminuuria kategooriate alusel				Albuminuuria kategooriad		
				U-Alb/U-Crea alusel	A2	A3
				normaalne kuni kergelt suurenenud	mõõdukalt suurenenud	tugevalt suurenenud
				< 3 mg/mmol	3–30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
KNH raskusaste eGFR-i (ml/min/1,73 m ²) alusel	G1	normaalne neerufunktsioon	≥ 90	1 kui on KNH	1	2
	G2	kerge neerufunktsiooni vähenemine	60–89	1 kui on KNH	1	2
	G3a	kerge kuni mõõdukas neerufunktsiooni vähenemine	45–59	1	2	3
	G3b	mõõdukas kuni märkimisväärne neerufunktsiooni vähenemine	30–44	2	3	3
	G4	märkimisväärne neerufunktsiooni vähenemine	15–29	3	3	4+
	G5	lõppstaadiumi neerupuudlikkus	< 15	4+	4+	4+

Tabelis on märgitud KNH progresseerumise risk sõltuvalt selle raskusastmest. Roheline – väike risk (puuduvad neeruhaigusele viitavad tunnused, KNHd ei ole); kollane – mõõdukalt suurenenud risk; oranž – suur risk; punane – väga suur risk. Ruutudes olevad numbrid tähendavad jälgimise sagedust aastas. Roheline tähistab haiguse stabiilset kulgu, mille puhul tuleb KNH esinemisel analüüse teha kord aastas. Kollane tähistab suuremat riski: analüüsid tuleks teha vähemalt kord aastas. Oranži tähistuse korral on vaja analüüse teha kaks korda, punase puhul kolm korda ja tumepunase korral neljal või rohkemal korral aastas (vähemalt iga 1–3 kuu järel). Need on üldised parameetrid, mis tuginevad ekspertide arvamusele. Arvestada tuleb iga üksiku patsiendi kaasnevaid haigusi ja üldseisundit, sh mõju patsiendi edasisele käsitlusele.



**KROONILISE
NEERUHAIGUSE ENNETUS
JA KÄSITLUS**

Eesti ravijuhend

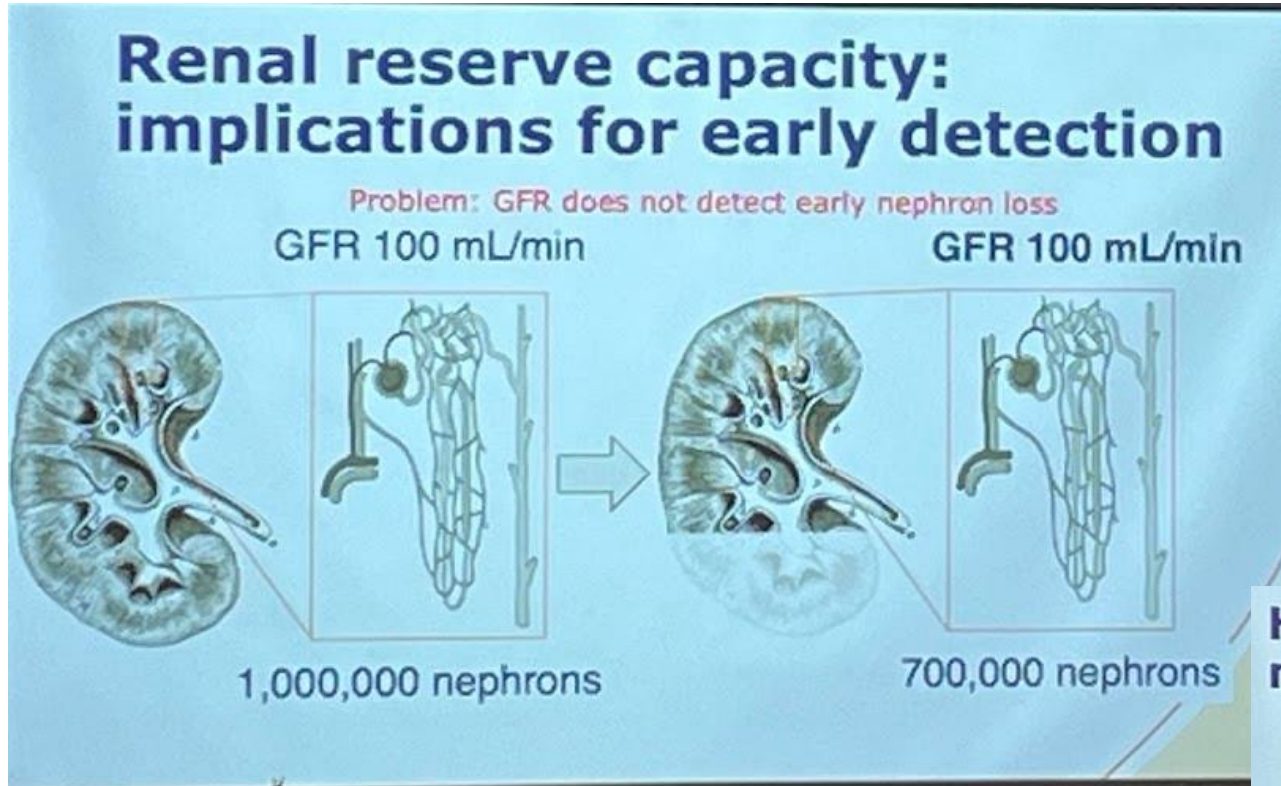
RJ-N/65.2-2023



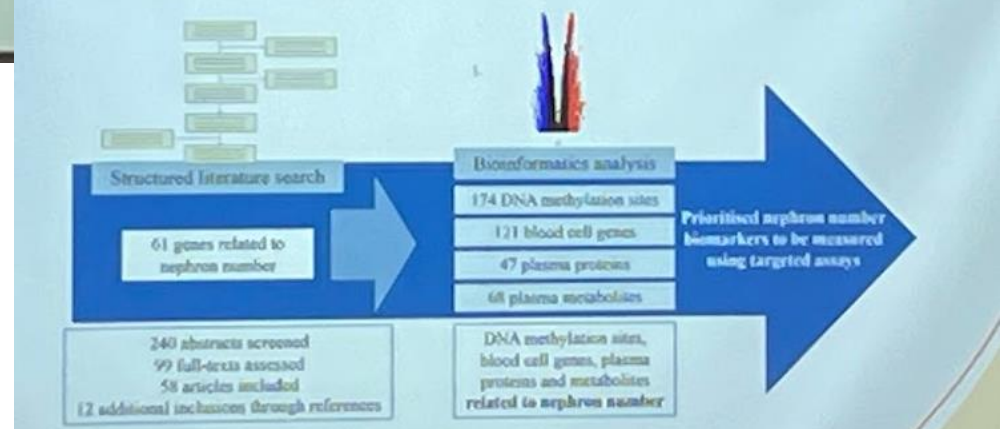
Challenges in detecting CKD

- Symptoms start late
- Albuminuria absent in considerable proportion ($\pm 50\%$?) of CKD patients
- eGFR has technical and physiological limitations
- Kidney function decline develops only when extensive damage is present

umcg

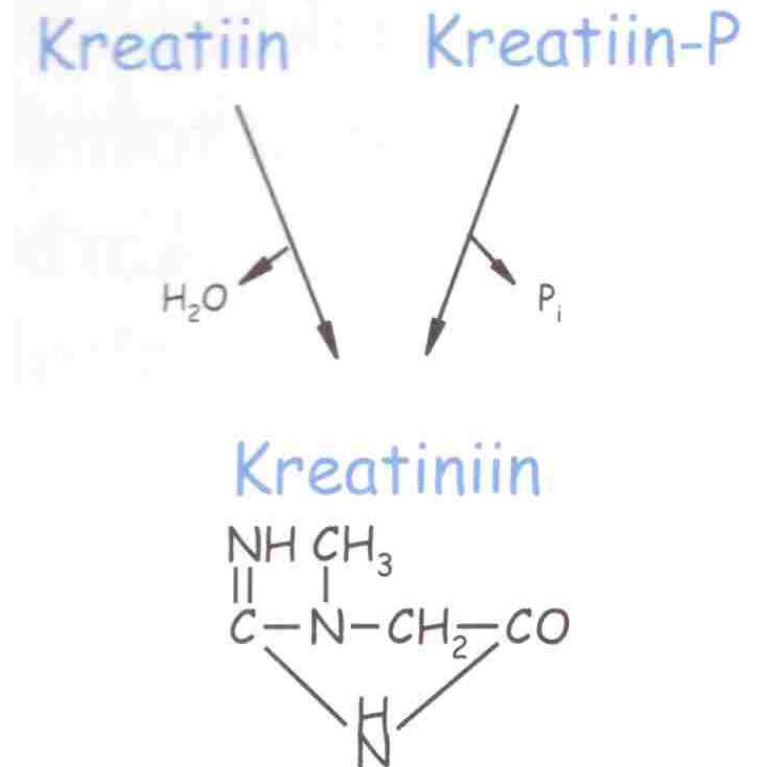


Hypothesis-driven approach to identify nephron number biomarkers



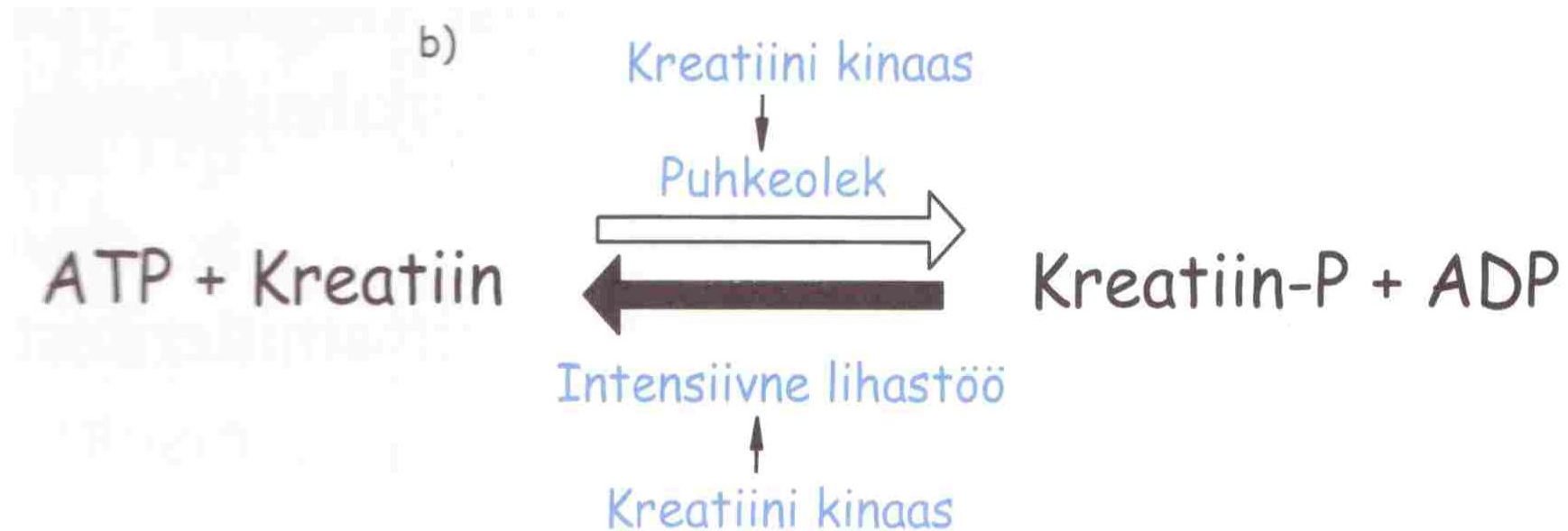
Kreatiniin

- Kreatiniin on lihaste ainevahetuse lõpp-produkt: kreatiini ja kreatinfosfaadi metaboliit
- Väljutatav kreatiniini hulk peegeldab lihaste massi ja lihaste aktiivsust
- Igapäevaselt muutub lihastes olevast kreatiinist ca 1-2% kreatiniiniks
- Kreatiniini on teatud kindlas hulgas nii veres kui uriinis



Kreatiin, kreatiini kinaas ja kreatiniin

- Kreatiini on rohkesti skeleti - ja südamelihases
- Kreatiini fosforüülimisel ATPga kreatiini kinaasi olemasolul tekib energiarikas kreatiinfosfaat, mille hulk on proportsionaalne lihasmassiga ja lihaskontraktsioonil aitab katta energiavajadust



Kreatiniin

- Kreatiniin (113 kDa) eritub organismist neerude kaudu filtreerudes vabalt läbi glomeeruluste, mistõttu on kasutatav neerutalitluse markerina
 - 7-10% eritub tuubuluste kaudu ja see eritumine suureneb neerupuudulikkuse korral
 - Seerumis tõusnud kreatiniini tase viitab glomerulaarfiltratsiooni vähenemisele
- Kreatiniini tulemus on mõjutatud:
 - patsiendi vanusest, soost, füüsilisest aktiivsusest, lihasmassi suurusest, suurest valgu tarbimisest, toidulisandi kreatiini tarvitamisest, proovivõtu eel tarvitatud toidust (liha), mõningatest ravimitest, vedeliku tarbimisest (vedelikukaotusel väärtus tõuseb)
 - Nt liharikka toidukorra järgselt võib kreatiniini kontsentratsioon plasmas tõusta kuni 30%
 - Enne proovivõttu tuleb vältida liha söömist ca 12 tunni vältel
 - Väärtus ↓ nälgimisel (anoreksia, kahheksia), lihasatroofia, väikese lihasmassi korral, amputatsioon ülaltpoolt põlve jt
- Stabiilsus seerumis: 7 päeva 15-25°C, 7 päeva 2-8°C, kolm kuud -15 -25°C, pikemalt -70°C
- Meetod: fotomeetria

ALINITY c

CLINICAL CHEMISTRY

Maximizes testing throughput with high-quality assays to deliver efficient and accurate results for greater productivity.

- Method: Photometric, Potentiometric
- Sample Type*: Serum, plasma, urine, cerebrospinal fluid, hemolysate, whole blood
- Sample Capacity: 150
- Reagent Capacity: Up to 70
- Maximum Throughput: Up to 1,350 tests/hour

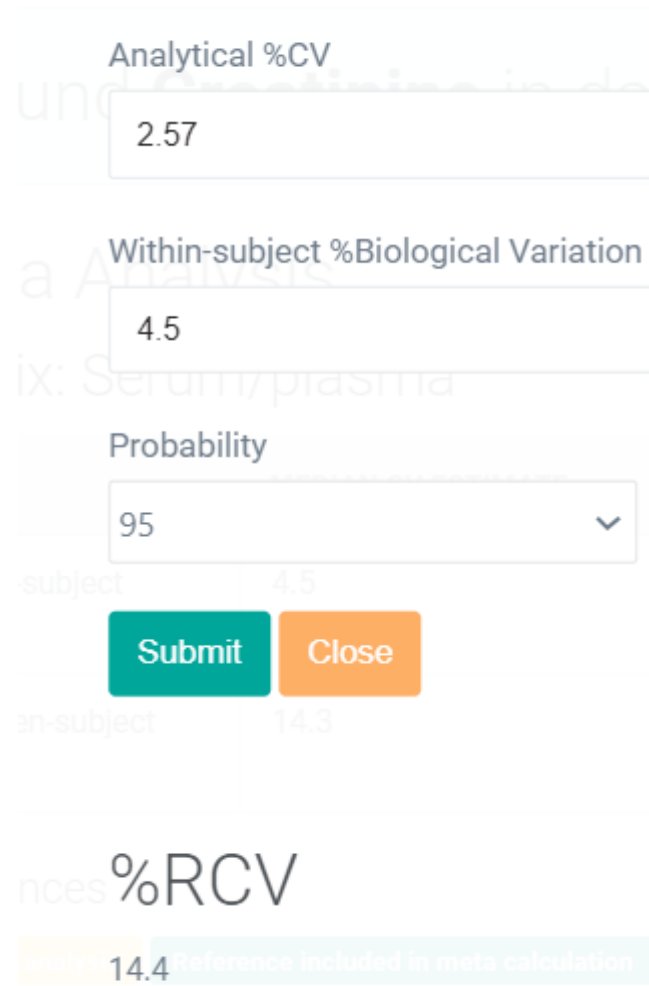
*Assay dependent.



EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) Biological Variation Database

<https://biologicalvariation.eu/>

Arvestades kreatiniini bioloogilist variatsiooni (indiviidi) ja labori meetodi analüütilist CV (2,57%), saab arvutada **kreatiniini kliiniliselt olulise muutuse** suuruse: 14,4%



The screenshot shows a web-based calculator for determining the clinically significant change (RBCV) based on analytical and within-subject biological variation. The input fields are:

- Analytical %CV: 2.57
- Within-subject %Biological Variation: 4.5
- Probability: 95 (selected from a dropdown menu)

Below the input fields are two buttons: "Submit" (green) and "Close" (orange). The result is displayed at the bottom: 14.4, with a note "Reference included in meta calculation".

Parameter	Value
Analytical %CV	2.57
Within-subject %Biological Variation	4.5
Probability	95
Result (%RBCV)	14.4

eGFR-i arvutamine

- Erinevaid valemmeid on üle 25
- Laboris on kasutusel 2009 CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) neljaparameetriline valem
- Valem võtab arvesse: **kreatiniini väärtust, vanuse, soo, vaikumisi valge rassi** (afroameeriklastel sisaldab võrrand lisakordajat 1,159)
- Valem ei kohaldu alla 18-aastastele, ülemine vanusepiir ei ole kehtestatud
- 2021 CKD-EPI rassivaba valemit ei soovitata Euroopas kasutada
- CKD-EPI valem ei sobi ägeda neerupuudulikkuse diagnoosimiseks
- Kreatiniini määramine pole väga tundlik kroonilise neeruhaiguse diagnoosimisel, kuna selle väärtus hakkab ületama referentsväärtuse ülemist piiri alles siis, kui GFR on vähenenud juba poole võrra

Tsüstatiin C

- Väikese molekulmassiga valk (12,8 kDa), mis toimib proteolüütilise ensüümi (tsüsteiini proteaas) inhibiitorina
- **Kõik tuumaga rakud toodavad seda ühtlase kiirusega**, mis ei muutu isegi ägeda faasi reaktsiooni ajal
- Läbib kergelt glomerulusi, tubulaarne sekretsioon puudub
- Plasma tsüstatiin C kontsentratsioon **ei sõltu põletikust, lihasmassist (kehakaalust), dieedist, soost, vanusest, pikkusest**
- Saab kasutada ka laste neerufunktsiooni jälgimiseks
- Tsüstatiin C on neerufunktsiooni languse suhtes tundlikum kui kreatiniin
- Kaugele arenenud neerupuudulikkuse jälgimisel ei ole tsüstatiin C selget eelist võrreldes odavama kreatiniini analüüsiga
- Tsüstatiin C põhinevat eGFR-i soovitatakse kasutada, kui kreatiniini baasil arvatud eGFR võib osutada ebatäpseks
- Samuti omab tsüstatiin C baasil arvatud eGFR paremat prognoosivat väärtust suremuse ja kardiovaskulaarsete sündmuste osas

Albumiini ja kreatiniini suhe uriinis (U-Alb/U-Crea, ACR)

- **Albumiin:**
- Maksas sünteesitav madala molekulkaaluga valk, mis väheses koguses (10%) eritub uriiniga. Tervetel reabsorbeerub proksimaalsetes tuubulites
 - Juba väike albumiini erituse suurenemine võib viidata algavale neerukahjustusele
 - Normaalne on **alla 30 mg ööpäevas**
 - **30-300 mg ööpäevas** nimetatakse (mikro)**albuminuriaks**, mis viitab algavale neerukahjustusele
 - Albumiini eritus **üle 300 mg ööpäevas** näitab juba olulist neerupäsmakeste kahjustust
- Uriini ribaanalüüsil tuvastatav albuminuuria tuleb kinnitada analüüsidega albumiin 24h uriinis või ACR-ga
- **U-Alb/U-Crea (ACR)**
- Albumiini suure intraindividuaalse (bioloogiline variatsioon 30-50%) ning ööpäevaringse (50-100%, kõrgem päevasel ajal) varieeruvuse tõttu on albuminuriat soovitatav hinnata eelistatult esmasest hommikusest uriinist või nn juhuslikust uriinist albumiini ja kreatiniini suhtena
- Väljendunud albuminuuria korral on soovitatav määrata proteinuuria hindamiseks valgu ja kreatiniini suhet uriinis (**U-Prot/U-Crea**)

Albuminuuria

- Vastavalt Eesti ravijuhendile 2023 "Kroonilise neeruhaiguse ennetus ja käsitus" eristatakse KDIGO ACR klassifikatsiooni alusel albuminuuria kategooriaid:

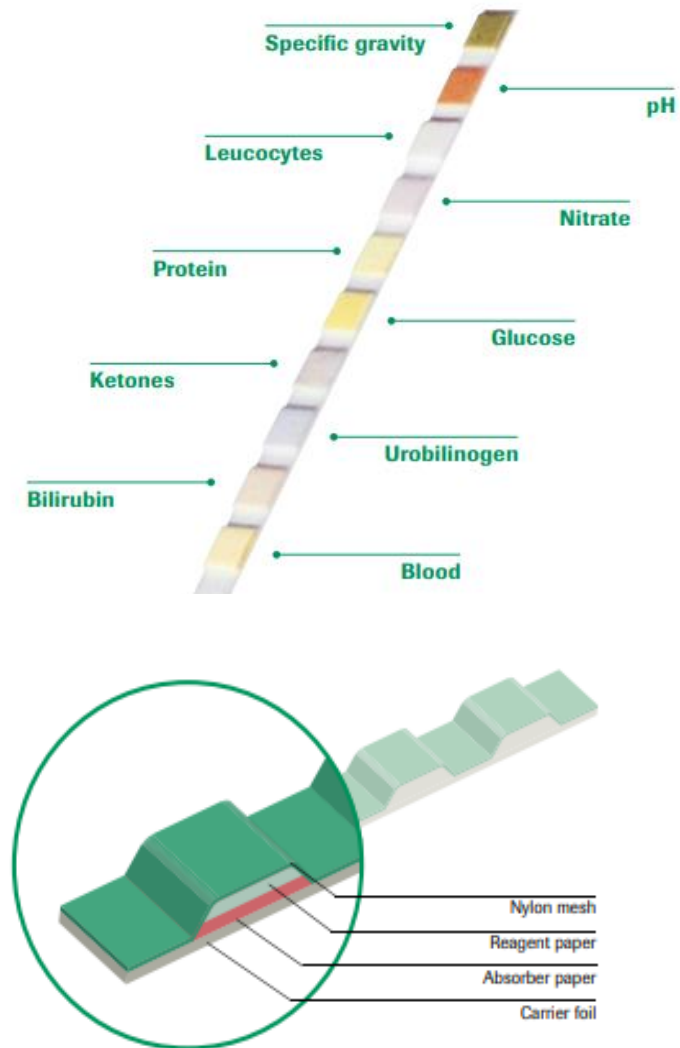
Stadium	Kirjeldus	ACR (mg/mmol)
A1	Normaalne kuni kergelt suurenenud	< 3
A2	Mõõdukalt suurenenud	3-30
A3	Tugevalt suurenenud	>30

- Ajutine albuminuuria:** palavik, südamepuudulikkus, hüpertensioon, hüperglükeemia, infektsioonid (HCV, HIV, *H pylori* jt), kuseteede infektsioonid ja füüsiline pingutus
- Kõrgenenud albumiini tase uriinis vajab uuringu kordamist püsiva häire kinnitamiseks
- Püsiva albuminuuria diagnoosimiseks peavad kaks kolmest järjestikusest uuringust olema positiivsed

Uriini analüüsi ajaloost

- Hippokrates (umbes 400 eKr) pööras tähelepanu uriini värvusele ja lõhnale erinevate terviseprobleemide korral
 - Uriin pärineb kehavedelikest – kollasest ja mustast sapist, verest jm
- Kuus sajandit hiljem Galenus (129 pKr 200) parandas, et uriin on vere filtraat. Õpetus domineeris kuni 16 sajandini
- „Testribasid” kasutas **suhkru** määramiseks Pariisi keemik Jules Maumené (1818-1898)
 - 1850.a - tina(II)kloriidiga immutatud meriinovilla ribale tilgutati uriini ja kui uriin sisaldas suhkrut, siis kuumutamisel küünlaleegil läks riba mustaks
- Kulus veel 70 aastat, enne kui Austrias sündinud keemik Fritz Feigl (1891-1971) avaldas oma „spotanalüüsi” tehnika
- Alates 1964.a Boehringer Mannheim (praegu Roche nime all) Combur-Test® ribad





Täisautomaatne analüsaator UC-3500 ribad Meditape UC-9A: URO, BLD, PRO, GLU, KET, BIL, NIT, LEU, pH **Sysmex Corp**

Uriini ribaanalüüs

URIINI UURINGUD

Materjal: Uriin (keskjoa)
Võetud: 10/11/20 07:00

Proovi nr: 15153179

Analüüs	Tulemus	
Glükoos	Normi piires	Norm (<2,0 mmol/L)
Ketokehad	Negatiivne	Negat.<0,5 mmol/L)
Erikaal	1,010	1,010-1,030
Erütrotsüüdid	Negatiivne	Negat.<5 E6/L)
pH	5,0	5,0-7,0
Valk	Negatiivne	Negat.<0,25 g/L)
Nitrit	Negatiivne	Negat.
Leukotsüüdid	75 E6/L	Negat.<10 E6/L)
Bilirubiin	Negatiivne	Negat.<17 umol/L)
Urobilinogeen	Normi piires	Norm (<17 umol/L)
Tervisekassa koodid	66207	

Erikaal

- Näitab uriini kontsentratsiooni, korreleerub osmolaalsusega ning sõltub otseselt **tarbitud vedeliku hulgast**, higistamisest, diureetikumide tarvitamisest (sh kofeiin), seetõttu võib tervel inimesel kõikuda 1.000 – 1.040
- Oluline narko- ja dopinguproovide tõlgendamisel. Madal erikaal võib viidata proovi võltsimisele
- Proovis, mille erikaal on <1.010 , lagunevad uriini rakud kiiresti ning sademe mikroskoopi tulemus võib olla vale-negatiivne
- Valekõrge: kõrge valgusisaldus uriinis, ketoatsidoos
- Valemadal: tugevalt aluseline uriin



pH

- Kontsentreeritud hommikune uriin on tavaliselt happeline 5-6
 - Lastel on uriin sageli aluseline, täiskasvanul päeva jooksul 4,8 – 7,4
- Bakterid tõstavad uriini pH-d metaboliseerides uurea ammoniaagiks, leeliseline uriin viitab infektsiooni võimalikkusele
- Aluselises ja lahjas uriinis tekib leukotsüütide (samuti erütrotsüütide) lüüs (vale-negatiivsuse oht)
- Uriini pH-d mõjutavad: liha söömine - uriin on happelisem, taimetoit - uriin on aluselisem

Glükoos

- Diabeedi avastamiseks, kuid **ei ole diabeedi diagnostiliseks kriteeriumiks**
- **Glükosuuria** areneb, kui neerude glükoosi tagasiimendumise võime (tubulaarne reabsorptsiooni läviväärtus) on ületatud. S.o. glükoosisisaldusel **8,3–10 mmol/L (150–180 mg/dL)**
- Glükosuuria põhjused: diabeet (sh rasedatel), suurte koguste süsivesikute söömise järgselt, neerupuudulikkuse korral (langenud neerude reabsorptsiooniläve tõttu)

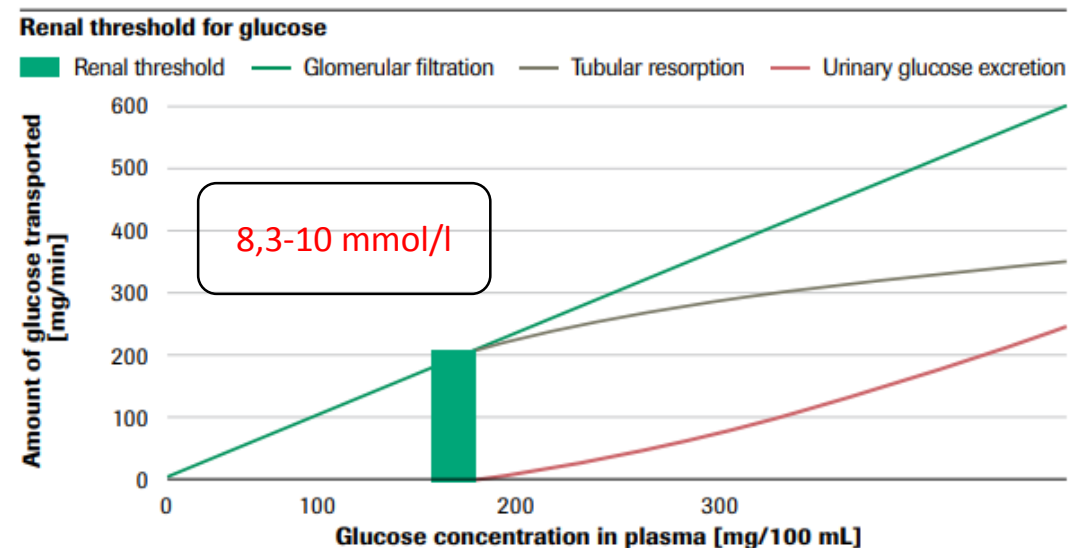


Fig. 14: Renal threshold for glucose

Nitritid

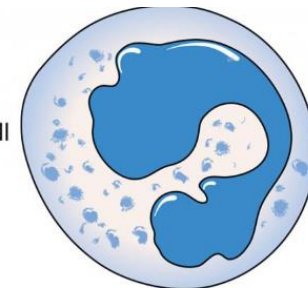
- Kombinatsioon leukotsüütidega võimaldab hinnata kuseteede infektsiooni esinemist või puudumist
- **Nitritid esinevad** Gr- uropatogeenide (E. coli) poolt põhjustatud kuseteede infektsioonide korral.
- **NB! A-streptokokid: Gr+ streptokokki uriini riba-analüüs ei tuvasta**
- **Nitritite puudumine ei välista bakteriuriat:**
 - nt kui uriinis on nitraadi reduktaasi mitteprodutseerivad bakterid (Enterococcus spp., Staphylococcus spp.)
 - nitraatide vähesus toidus
 - **uriini seismine põies < 4 tundi**
 - antibiootikumid pärsivad bakterite kasvu ja reaktsiooniks ei teki piisavalt nitriteid
- Uriini saastumine ja pikemat aega seismine, riba seismine õhu käes, värviline uriin (nt peedi söömine) võivad põhjustada **vale-positiivseid tulemusi**



Leukotsüüdid

- Ribatest (leukotsüütide esteraasi aktiivsus) detekteerib nii **terveid leukotsüüte kui lüüsunud rakke, mida ei saa lugeda mikrokoobis**
- Leukotsütuuria võib olla **bakteriaalne** (kuseteede infektsioonid), **abakteriaalne** (tuumorid, interstitsiaalne nefriit, SLE nefriit, kasvajad, põie-, prostatatuumor), **parasitaarne**
- Segavad tegurid:
 - **Vale-postiivsus:** kontaminatsioon tupevoolusega, värviline uriin (peedi söömine, bilirubiin, kurkum)
 - **Vale-negatiivsus:** glükoosuuria ≥ 160 mmol/L, kõrge erikaal, tugev proteinuuria, säilitusained ja ravimid: boorhape, kinidiin, tsefaleksiin, sulfametoksalool/trimetoprim, tetratsükliin, gentamütsiin

White blood cell
(leucocyte)



Valk (albumiin) uriinis

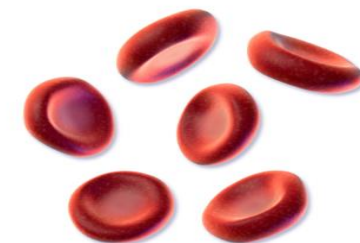
- Valk uriinis on segu (albumiin, transferriin, immunoglobuliinid, α 2-makroglobuliin, α 1-mikroglobuliin, retinooli-siduv protein, immunoglobuliini kerged ahelad)
- **Ribaanalüüsi testi printsiip on tundlik eeskätt uriini albumiini suhtes**
- Tulemused üle 0,25 g/L kuvatakse positiivsena, kuid kerge või mõõdukalt suurenenud albuminuuria (<3 ja <30 mg/mmol) tuvastamiseks test ei sobi
- NB! Valgu leiule uriinis testibaga peab alati järgnema täpsem diagnostika

Positiivne valk uriinis

- **Healoomuline proteinuuria** – esineb sagedamini <30 aastastel isikutel
 - Võimalikud põhjused: kehaline koormus, emotsionaalne stress, ortostaas, lordoos, hüpotermia, rasedus, vasokonstriktorid
 - Healoomuline proteinuuria **ei esine püsivalt**, vajalik kordustestimine
- **Ekstrarenaalne proteinuuria** – võib esineda ägedate haiguste puhul: koliit, epileptilised krambid, infarkt, insult, postoperatiivne periood
- **Renaalne proteinuuria** – tingitud glomerulaarmembraani suurenenud läbilaskvusest
 - Tavaliselt püsiv, ilma ööpäevase rütmita
- **Postrenaalne proteinuuria** – kusepõie- või prostata põletiku ja kuseteede verejooksu puhul

Erütrotsüüdid

- Reaktsioonis määratakse **hemoglobiinis ja müoglobiinis sisalduva ühe ensüümi aktiivsust**
- Hematuuria võib olla seotud neeruhaigustega, neerukividega, urotrakti infektsioonidega ja tuumoritega, ravi antikoagulantidega
- Positiivne uriini ribatest võib viidata hemoglobinuuriale, mis ei ole mikroskoobiga tuvastatav erütrotsüütide lüüsi tõttu kuseteedes (eriti leeliselises või lahjendatud uriinis) või intravaskulaarsele hemolüüsile
- Mittepatoloogiline hematuuria – raske füüsiline koormus, menstruatsioon
- **Müoglobiini** uriinis võivad anda:
lihaskahjustused (rabdomüolüüs),
pikaajaline kooma, krambid, progresseeruv lihasatroofia,
alkoholism, heroini kuritarvitamine
ja tugev füüsiline pingutus jt



Red Blood Cells

Ketokehad

- **Nendeks on atseetoatsetaat, atsetoon, beetahüdoksübutüraat (BHB), ilmuvad uriini lipiidide suurenenud degradatsiooni tulemusel, kui süsivesikutest ei saada piisavalt energiat:**
 - Diabeetiline ketoatsidoos, suur füüsiline pingutus, nälgimine, soolepõletikud, oksendamine, aga ka ketodieedid ja üleöö pikema paastumise korral
- **Ribatest (nn Legali test) tuvastab ainult atseetoatsetaati ja atsetooni, aga mitte BHB**
- **Atseetoatsetaadi suhtes on test väga tundlik**
- Ketoatsidoosiga patsientide veres on BHB sisaldus suurim (78%), atseetoatsetaati (20%) või atsetooni (2%) on vähem
- **Atseetoatsetaadi kontsentratsioon** võib ravimata ketoatsidoosi korral olla madal ja suureneda alles ravi käigus, mil BHB konverteeritakse atseetoatsetaadiks, seega test ei sobi ketoneemia ulatuse hindamiseks nt diabeetilise ketoatsidoosi korral
- Haiglates on võimalik BHB-d määrata plasmast eraldi analüüsina

Urobilinogeen, bilirubiin

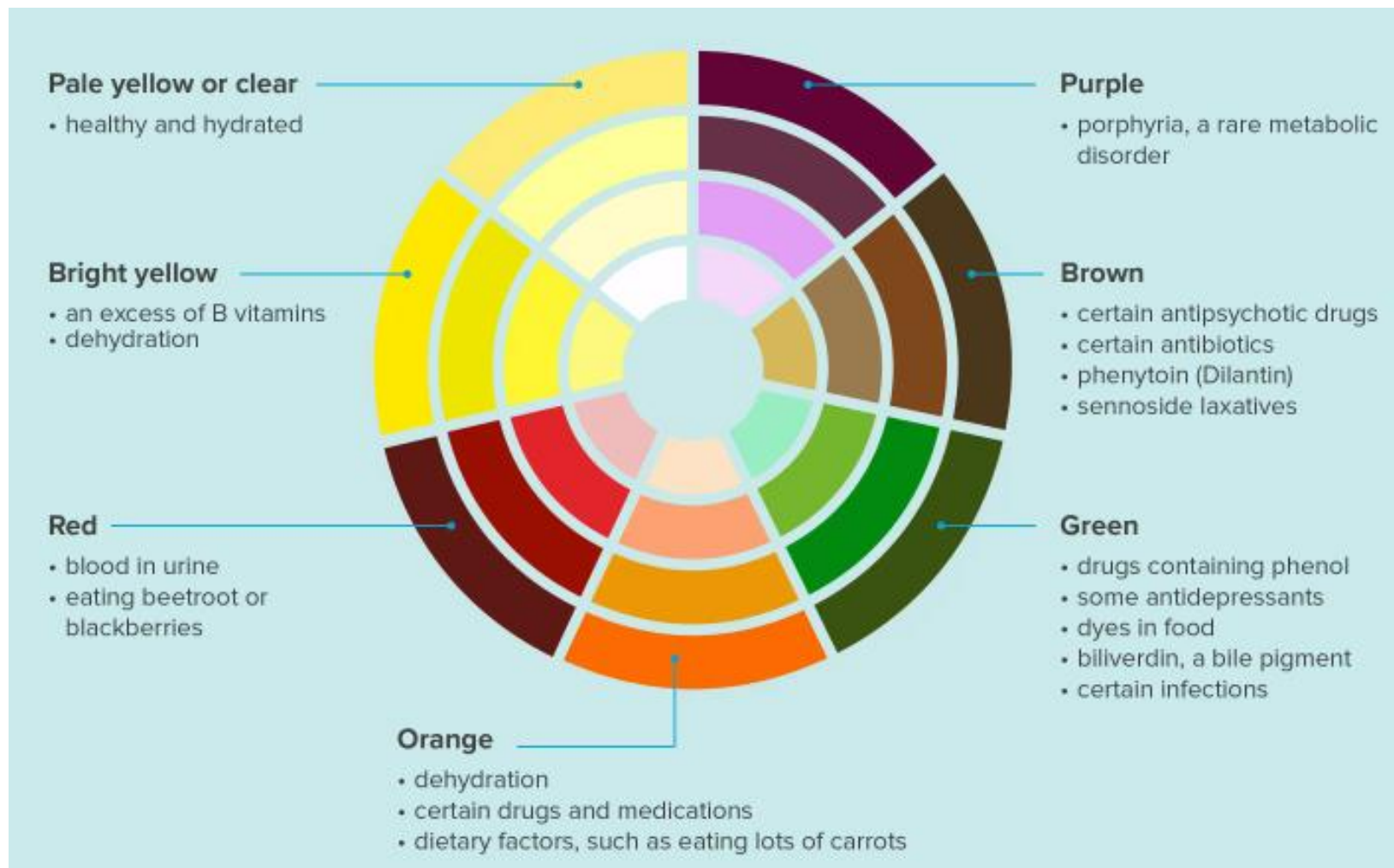
- Seoses vereanalüüside kättesaadavusega on bilirubiini ja urobilinogeeni määramine uriinist kaotanud oma kunagise tähtsuse maksahaiguste diagnostikas

EFLM EUROPEAN URINALYSIS GUIDELINE 2023

Bile pigments

Measurements of urinary urobilinogen and bilirubin concentrations have lost their clinical significance in the detection of liver disease after application of modern tests from blood with better diagnostic performance. Routine measurements of bile pigments in urine are then obsolete tests.

Uriini värv



Mitte kõik ei ole veri, mis on punane



- Veri uriinis – hematuuria
 - Verehaiguste korral hemoglobiinuuria
 - Müoglobiinuuria, mis hõlmab lihaste lagunemise jääkprodukte
- Hüdroksokobalamiin (süstitav B12 vit) põhjustab uriini värvumist punakaks, jäljendades hematuuriat
- Mõnede toiduainete tarvitamine nagu peet, rabarber, murakad;
- Ravimid Rifampitsiin, Fenasopüridiin, Madopar (levodopa+benserasiid, Parkinsoni tõve ravim); Ranolasiin (Ranexa, stenokardia ravim).

Värvilise uriini põhjuseid

Oranz – antibiootikum rifampitsiin, valuvaigisti fenasopüridiin, mõned lahtistid ja keemiaravimid; suur porgandi tarbimine, kuna nendes köögiviljades sisalduv karoteen võib mõjutada uriini värvi, C-vitamiin, murakad, punapeet ja rabarber

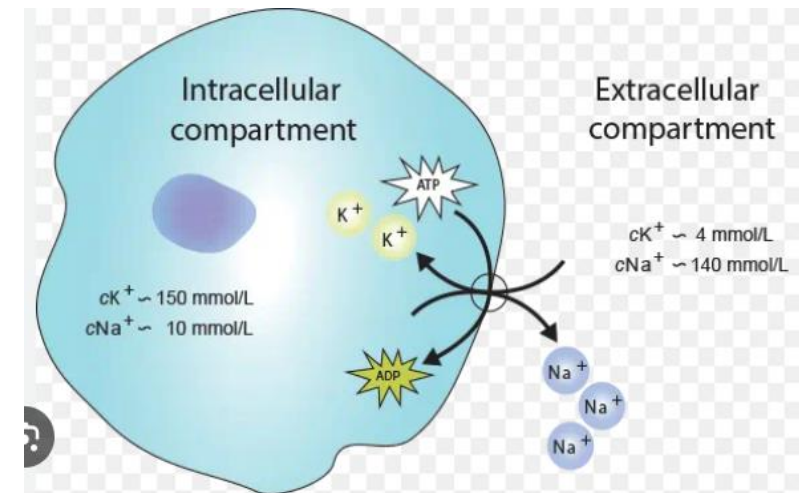
Pruun – antipsühhootilised ravimid, nagu kloorpromasiin (torasiin) ja tioridasiin (Mellaril); antibiootikumid (metronidasool, nitrofurantoiin), fenütoiin või Dilantin (epilepsiaravim), sennosiidi lahtistid, nagu Senna-Lax ja Senokot)

Lilla – porfüüria

Roheline – ravimid, mis sisaldavad fenooli ühendeid, nagu prometasiin (allergia ja iivelduse vastu), propofool-anesteetikumides kasutatav; amitriptülliin; tsimetidiin - mis vähendab maohapet, valuvaigisti indometatsiin; värvained, sh indigosinine, indigokarmiin, mida kasutatakse neerutestides; karboolhape ja flaviini derivaadid biliverdiin- sapipigment; infektsioon Pseudomonase bakteritega; metüleensinine- värvaine, mida on kasutatud ka ravimina, võib anda uriinile sinakasrohelise värvuse

Kaalium on olulisim rakusisene katioon

- Ligikaudu 98% organismis leiduvast kaaliumist paikneb rakkude sees
- Rakuväline kaalium moodustab 2%, on oluline rakumembraani potentsiaali reguleerimisel: rakkude sh närvirakkude membraanis paikneb ensüüm-süsteem, mida nimetatakse naatriumpumbaks (Na-pump, Na,K-ATPaas)
- K^+ on oluline happe-aluse tasakaalus, süsivesikute ainevahetuseks, lihaskontraktsioonide tagamiseks
- Neerude kaudu ekskreeteeritakse 90% kaaliumist ja ülejäänud seedetrakti kaudu



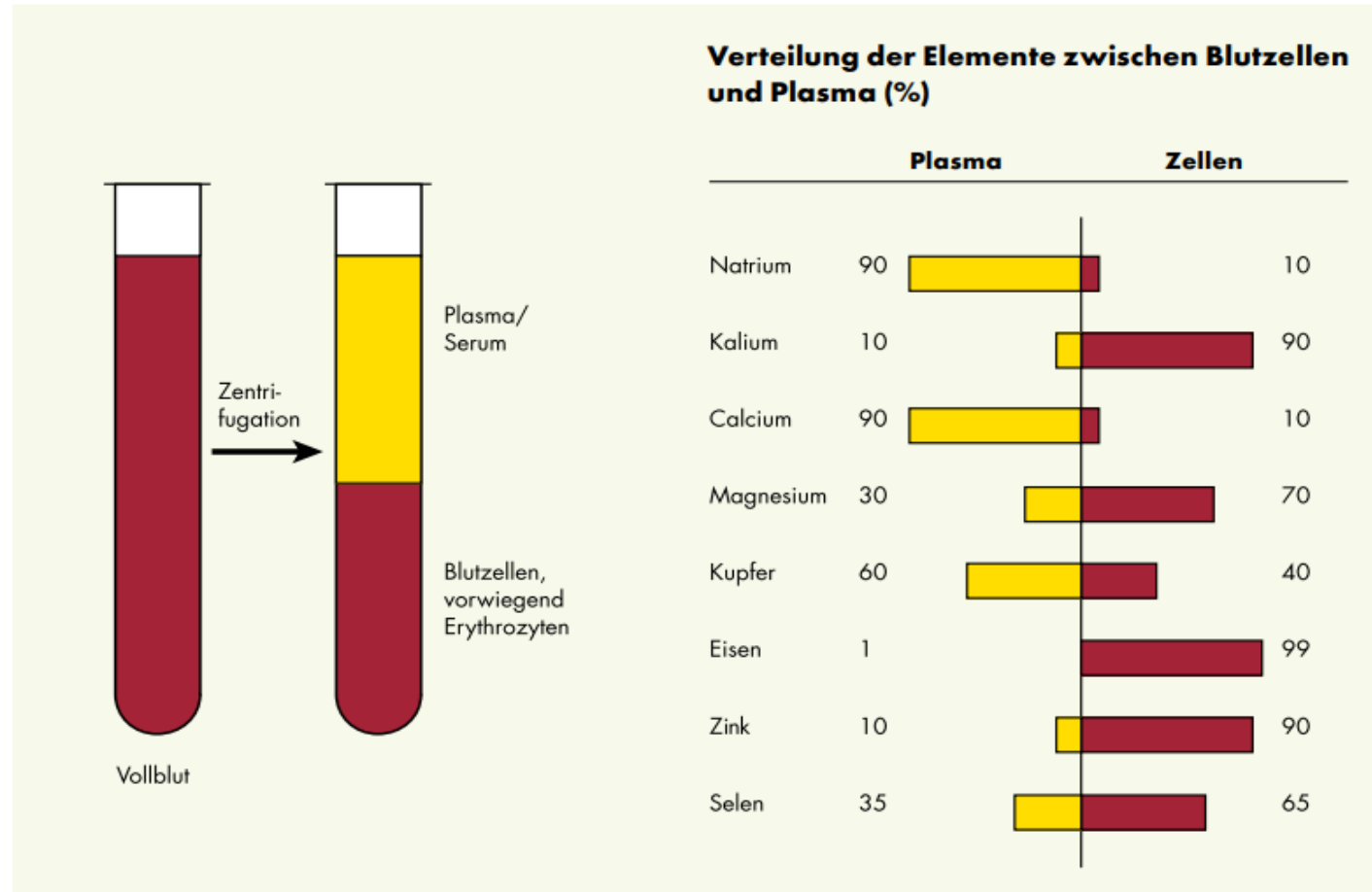
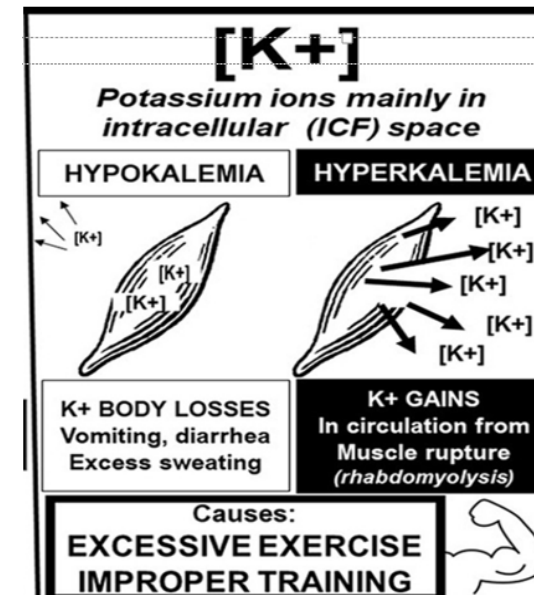


Abbildung 1: Verteilung von Mineralstoffen und Spurenelementen zwischen Blutzellen und Plasma

Hüpokaleemia põhjused

- Kaaliumi kadu **seedetraktist**: pikaajaline kõhulahtisus, oksendamine, rohke higistamine (sh füüsiline treening), lahtistite kasutamine, ülemäärane kohv, alkohol, largsits, hüpoglükeemia, stress, hüpertüreoos, Mg kestev vähesus
- Kaaliumi suurenenud kadu **neerude** kaudu: diureetikumid, äge neerupuudulikkus, mineralokortikoidide liig (primaarne ja sekundaarne hüperaldosteronism), Cushingi tõbi, ravi kortikosteroididega jt.



Exercise-associated plasma electrolyte imbalances

Tõeline hüperkaleemia:

- Liigsel manustamisel suu kaudu või parenteraalselt
- **Neerupuudulikkuse korral** – kaaliumi säilitavad diureetikumid, ACE inhibiitorid, mineralokortikoidide defitsiit (Addisoni tõbi, adrenalektoomia), toiduga (KNH süvenedes): apelsin, apelsinimahl, aprikoosid, avokaado, banaan, datlid, bataat, kartul, tomat, kuivatatud herned/oad/läätsed, pähklid, seemned, šokolaad, lahustuv kohv, puljongikuubik
- **Kaaliumi liigub rakkudest välja** – kiire koekahjustuse tõttu, kataboolsete seisundite esinemisel, süsteemse atsidoosi, hüpoksia, harjumata kõrge intensiivsusega treeningu korral (rabdomüolüüsi tõttu), ravi korral beeta-blokaatoritega, madala insuliini taseme korral jm
- Hüperkaleemia võib olla loetletud põhjuste kombinatsioon

Kaaliumi preanalüütika

- Määratakse nii Li-hepariin plasmast kui seerumist.
 - Plasma 3,5 - 4,8 mmol/l
 - Seerum 3,5 - 5,1 mmol/l
 - Kaaliumi kontsentratsioon plasmas ja täisveres erineb seerumist, plasmas on **keskmiselt 0,4 mmol/l** madalam kui seerumis, kuid **referentsväärtused analüüside juures on alati vastavad**
 - Trombotsütoosi korral võib olla erinevus suurem
- Peale verevõttu peab seerumi saamiseks veri koaguleerima ja selle käigus **30-60 min** jooksul *in vitro* enne tsentrifugimist vabaneb trombotsüütidest kaalium. Plasmaga seda ei juhtu, koagulatsiooniprotsessi ei toimu, tsentrifugida ja plasma eraldada võib kohe
- Ideaalis võiks tsentrifuug olla kohapeal ja **tsentrifuugida peale 30 min koagulatsiooni**
- ✓ Kaaliumi korral tuleks tsentrifugida 2h jooksul, vt viide:
<https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/602352#Specimen>
- ✓ Labtestonline ei soovita ületada 4h, siis on tulemus mõjutatud: <https://www.exeterlaboratory.com/test/potassium-serum/>
- Seerumi/plasma säilivus peale tsentrifugimist: toatemperatuuril ja 2-8°C 7 p, pikemalt külmutatuna

Pseudohüperkaleemia põhjused

- PHK kirjeldati esmakordselt 1955, Hartmann and Mellinkoff (*Thrombocytopenia-related false elevation of potassium*)
- Verevõtt – liiga kaua peal hoitud žgutt
- Rusika pumpamine enne verevõttu – võib tõsta K+ kuni 50%
- Liiga kiire punkteerimine – vaakumkatsutites alarõhk, tekitab vaakumi/hemolüüsi
- Verevõtul vale katsutite järjekord – EDTA võetud enne K+ määramiseks vajalike katsutite täitmist võib korgi läbistava nõela kaudu üle kanda nii palju verd, et K+ sisaldus tõuseb
- Alatäidetud katsuti – tekitab alarõhu, mille tõttu erütrotsüüdid hakkavad lekkima, vaakum tuleb kohe peale verevõttu vabastada
- Katsuti vale tsentrifugimine – vajalik on õige g-force, kui see on liiga madal, jääb trombotsüüte seerumisse ja nendest vabaneb kaalium; laborites jälgitud ja korras. 2000g 10 min

Pseudohüperkaleemia põhjused

- Katsuti panemine enne tsentrifugimist külmkappi – K⁺ tuleb erütrotsüütidest välja. Na/K pumba töö, mis toimib ATP toimetel, pidurdub 4°C juures külmkapis ja hakkab toimima tavaline difusioon
- Proovi saastumine (võetud tilkinfusiooni ajal, võetud kanüülist vms)
- Trombotsütoosi, leukotsütoosi korral
- Müeloproliferatiivsete haiguste korral – pahaloomulised rakud lüüsuvad kiiremini kui normaalsed, nt CLL
- Pneumaatiline tuubide transport leukeemiaga patsientide korral – haiglad, kus see on paigaldatud

- Katsuti retsentrifugimine – geelituubide ületsentrifugimine suurendab K⁺ ca 47%

XXIV Nordic Congress of Clinical Chemistry: Örebro University Hospital, Sweden

- Kaaliumi sisaldus suureneb retsentrifugeerimise käigus selektiivselt seerumkatsutites
- Teiste analüütide sisaldus ei ole mõjutatud
- Säilitamisel moodustub geeli all olevasse rakukihti kaaliumi sisaldav seerumikiht, mis tsentrifugeerimisel kandub seerumisse

Importance of tracking centrifugation status; re-centrifugation serum samples results in falsely increased [potassium]

Laboratories in the future
Ida Branzell*, Emma Oliv*, Dieter Samyn*, Martin Vink*, Paul Pettersson-Pablo*
* Department of Clinical Chemistry, Örebro University Hospital

Conclusion

Re-centrifugation of refrigerated serum, but not plasma, lead to a significant increase in potassium concentration. No significant changes were observed for the other parameters tested. Human handling of samples decreases with advances in automation. The laboratory of the future must incorporate measures towards identifying samples at risk of erroneous results that would otherwise be identified by a human technician.

Need

Long pre-centrifugation delays of serum and plasma samples may cause inaccurate results due to leakage from cells. Therefore, centrifugation before transport to the central lab. Automated central laboratories load samples without human inspection, increasing the risk of a second centrifugation (re-centrifugation).

Previous studies have implicated re-centrifugation in falsely elevated potassium levels on refrigerated serum samples. In this project, we investigated whether this also holds true for plasma and for other common analytes, in order to assess the relevance of re-centrifugation as a risk in the Laboratory of the Future.

Approach

The procedure is shown in Figure 1:

- 10 plasma and 10 serum samples from primary healthcare centres, collected into vacutainer gel tubes and centrifuged, were included.
- Hemolysis (spectrophotometry), K and Na (ISE), AST and LD (enzymatic) were measured on Siemens ADVIA XPT.
- TSH, ferritin and NT-proBNP (immunochemistry) were measured on Siemens ADVIA Centaur XPT.
- The samples were re-centrifuged (2400G, 22°C, 7 min).
- The above-mentioned analyses were repeated within 30 minutes.

Results

The results are shown in Table 1. The samples included had low levels of hemolysis, that increased marginally and negligibly on centrifugation (9.5 → 10.1 mg/dL in serum, and 17.6 → 17.8 mg/dL plasma). Only a minor increase in potassium concentration in plasma could be observed (4.8 → 5.0 mmol/L). In serum, however, re-centrifugation contributed to a major increase in potassium concentration (4.3 → 6.3 mmol/L). Na, AST, LD, TSH, ferritin and NT-proBNP concentrations were not affected by re-centrifugation (data not shown).

Table 1. Hemolysis and potassium concentration before and after a single round of centrifugation or re-centrifugation.

		Hemolysis (mg/dL)		Potassium (mmol/L)	
		Serum	Plasma	Serum	Plasma
1st centrifugation	Mean	9.5	17.6	4.3	4.8
	SD	9.7	6.8	9.3	4.6
	SD	5.32	24.73	0.50	0.58
2nd centrifugation	Mean	10.1	17.8	6.3	5.0
	SD	10.3	7.0	6.4	4.9
	SD	5.30	23.68	0.61	0.55
Relative change (%)		6.0	2.3	46.7*	4.1*

Potassium is significantly increased compared to other analytes on re-centrifugation of serum samples. Hemolysis is not involved, as into serum during a continued clotting process, and leakage caused by a failure to maintain the potassium gradient over the plasma membrane. On storage, a serum layer containing potassium is formed in the cell layer below the gel, that is transferred into the serum layer upon re-centrifugation. The Laboratory of the Future should incorporate practices towards minimizing the risk of re-centrifugation, be it by manual routines with visual inspection or technical solutions such as automated optical detectors (that are also capable of detecting insufficiently centrifuged samples).

References

Hira K, Ohtani V, Rahman M, et al. Pseudohyperkalemia caused by re-centrifugation of blood samples after storage in gel separator tubes. *Ann Clin Biochem*. 2013;18(3):361-363.

Hira K, Shiebo T, Fukui T. High serum potassium concentration after re-centrifugation of stored blood specimens. *N Engl J Med*. 2000;343:150-154.

Chen TK, Liang GA, Baltes GD, et al. Falsified hyperkalemia due to long before analysis. *Pediatrics*. 1995;95:920-922.

Orni K, Mäkelä K, Järvelin M, et al. Serum constituents analysis: Effect of duration and temperature of storage of stored blood. *Clin Chem*. 1991;37:95-98.

relevance of re-centrifugation as a risk in the Laboratory of the Future.

Approach

The procedure is shown in Figure 1:

- 10 plasma and 10 serum samples from primary healthcare centres, collected into vacutainer gel tubes and centrifuged, were included.
- Hemolysis (spectrophotometry), K and Na (ISE), AST and LD (enzymatic) were measured on Siemens ADVIA XPT.
- TSH, ferritin and NT-proBNP (immunochemistry) were measured on Siemens ADVIA Centaur XPT.
- The samples were re-centrifuged (2400G, 22°C, 7 min).
- The above-mentioned analyses were repeated within 30 minutes.

Potassium is selectively increased compared to other analytes on re-centrifugation of serum samples. Hemolysis is not involved, as the likely mechanism involves release of potassium from platelets into serum during a continued clotting process, and leakage caused by a failure to maintain the potassium gradient over the plasma membrane. On storage, a serum layer containing potassium is formed in the cell layer below the gel, that is transferred into the serum layer upon re-centrifugation. The Laboratory of the Future should incorporate practices towards minimizing the risk of re-centrifugation, be it by manual routines with visual inspection or technical solutions such as automated optical detectors (that are also capable of detecting insufficiently centrifuged samples).

```

    graph TD
      A[Sampling @ care center] -- Within 2h --> B[1st Centrifugation @ care center]
      B -- Transport <math>+6h</math> --> C[Cold (4°C) storage (without cork, with foil)]
      C -- 24h (after sampling) --> D[Measurement (K+, hemolysis, Na+, AST, LD, TSH, ferritin and NT-proBNP) in primary sample tube]
      D -- Within 30 min --> E[2nd Centrifugation @ central lab]
      E -- Within 30 min --> F[Measurement (K+, hemolysis, Na+, AST, LD, TSH, ferritin and NT-proBNP) in primary sample tube]
      F --> G[References]
  
```

Figure 1. Sample handling and analysis in this project.

Täna tähelepanu eest!

