

# Porovnání hodnot plazmatické a močové koncentrace kreatininu stanovených modifikovanou Jaffého reakcí a enzymatickou metodou u jedinců před, během a po ortotopické transplantaci jater

## Část 1: Plazmatická koncentrace kreatininu

Smrčková I.<sup>1</sup>, Schück O.<sup>2</sup>, Charvát J.<sup>1</sup>, Kieslichová E.<sup>3</sup>, Malá D.<sup>1</sup>, Prouzová M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Úsek laboratorních metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>3</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>4</sup>Santé, s. r. o., Praha

### SOUHRN

**Cíl studie:** Úroveň renální funkce u pacientů po ortotopické transplantaci jater významně ovlivňuje jejich morbiditu a mortalitu. Vzhledem k odchýlkám v metabolismu kreatininu u pacientů s porušenou funkcí jater jsme sledovali, zda a jak dalece je měření plazmatické koncentrace kreatininu u těchto jedinců ovlivněno analytickou metodou užitou ke stanovení kreatininu.

**Materiál a metody:** Vyšetření byla provedena u 50 jedinců před, během a po ortotopické transplantaci jater. Hodnoty plazmatického kreatininu byly stanoveny modifikovanou Jaffého reakcí a enzymaticky. Statistické hodnocení výsledků bylo provedeno statistickým softwarem MedCalc.

**Výsledky:** Medián a  $CI_{95}$  pro  $(P_{kr})_J$  stanovené metodou Jaffého činil 93,4 (88,4–99,3)  $\mu\text{mol/l}$  a  $(P_{kr})_E$  metodou enzymatickou 92,6 (86,7–100,6)  $\mu\text{mol/l}$ . Mezi  $(P_{kr})_J$  a  $(P_{kr})_E$  byla zjištěna významná závislost:  $r = 0,991$ ,  $p < 0,0001$ . Diference  $(P_{kr})_E - (P_{kr})_J$  se snižovala v závislosti na plazmatické koncentraci bilirubinu,  $r = -0,305$ ,  $p < 0,0001$ . Systematická diference mezi oběma metodami stanovení kreatininu byla průměrně  $-0,1 \mu\text{mol/l}$  s  $1,96 \text{ SD}$  (15,1  $\mu\text{mol/l}$ ).

**Závěr:** Dosažené výsledky ukazují, že u jedinců bezprostředně před ortotopickou transplantací jater, v jejím průběhu a v prvních 5 dnech po ní jsou hodnoty  $(P_{kr})_J$  a  $(P_{kr})_E$  srovnatelné, takže v praxi lze užít jednodušší a méně nákladnou metodu založenou na Jaffého reakci.

**Klíčová slova:** kreatinin, enzymatická metoda, modifikovaná Jaffého metoda, OTJ.

### SUMMARY

**Smrčková I., Schück O., Charvát J., Kieslichová E., Malá D., Prouzová M.: Comparing the Values of Plasma and Urine Concentrations of Creatinine Determined by the Modified Jaffe Reaction and by the Enzyme Method in Individuals during and after Orthotopic Liver Transplantation**

#### Part 1: Plasma Concentration of Creatinine

**Objective:** Morbidity and mortality of patients after orthotopic liver transplantation is influenced by the level of renal function significantly. With regard to the deviation of creatinine metabolism in patients with liver function impairment, we tried to study how far the analytical methods used for creatinine estimation could affect plasma levels creatinine in these patients.

**Material and Methods:** The examinations were made in 50 adults before, during and after orthotopic liver transplantation. For the estimation of plasma creatinine there was used a modified Jaffé reaction and the enzymatic method, respectively. The statistic validation of results was made by means of statistical software MedCalc.

**Results:** Median and  $CI_{95}$  for  $(P_{cr})_J$  estimated by Jaffé reaction were 93.4 (88.4–99.3)  $\mu\text{mol/l}$  and those for estimated by enzymatic method  $(P_{cr})_E$  were 92.6 (86.7–100.6)  $\mu\text{mol/l}$ . There was a significant correlation between  $(P_{cr})_J$  and  $(P_{cr})_E$ :  $r = 0.991$ ,  $P < 0.0001$ . The difference  $(P_{cr})_E - (P_{cr})_J$  decreased in relation to plasma level of bilirubin,  $r = -0.305$ ,  $P < 0.0001$ . The difference  $(P_{cr})_E - (P_{cr})_J$  was  $-0.1 \mu\text{mol/l}$  on average and  $1.96 \text{ SD}$  amounted  $15.1 \mu\text{mol/l}$ .

**Conclusion:** The systematic obtained results suggest that in patients before, during and in first 5 days after orthotopic liver transplantation, plasma creatinine levels estimated on the basis of Jaffé reaction and by enzymatic method from the clinical point of view are interchangeable.

**Key words:** creatinine, enzymatic creatinine assay, modified Jaffé creatinine assay, liver transplantation.

## Úvod

Úroveň funkce ledvin u jedinců před transplantací jater a po ní je jedním z významných faktorů ovlivňujících jejich morbiditu a mortalitu (1–3). Funkce ledvin může být snížena u pacientů již před ortotopickou

transplantací jater (OTJ) v souvislosti s chirurgickým výkonem, který je obvykle spojen s přechodným porušením renální hemodynamiky (4) a konečně též podáváním imunosupresiv s nefrotoxickým účinkem (5). Sledování renální funkce u těchto pacientů se ve velké většině opírá o vyšetření plazmatické koncentrace kreatininu nebo renální clearance kreatininu (6, 7).

Cílem této práce bylo zjistit, zda běžně používaná modifikovaná Jaffého metoda u pacientů po OTJ poskytuje hodnoty srovnatelné s enzymatickou metodou.

## Materiál a metody

### Sledované skupiny

Vyšetření byla provedena u 50 jedinců, u kterých byla v letech 2002–2004 v Institutu klinické a experimentální medicíny provedena OTJ.

Ve sledovaném souboru bylo 27 mužů a 23 žen, jejichž průměrný věk byl  $50,7 \pm 12,3$  roků u mužů a  $44,4 \pm 13,9$  roků u žen.

Indikace k OTJ byly:

- alkoholická cirhóza – 14 pacientů,
- posthepatitická cirhóza C – 4 pacienti,
- HCV + alkoholická cirhóza – 2 pacienti,
- HCV + deficit alfa1 antitrypsinu – 1 pacient,
- HCV + HBV – 1 pacient,
- posthepatitická cirhóza B – 4 pacienti,
- autoimunitní choroba – 4 pacienti,
- Buddův-Chiariho syndrom – 3 pacienti,
- PSC – 3 pacienti,
- PSC + AUTO – 1 pacient,
- PBC – 3 pacienti,
- Wilsonova choroba – 3 pacienti, 1 pacient (fulminantní průběh),
- SBC – 1 pacient,
- KRYPTO – 2 pacienti,
- Carolliho nemoc – 1 pacient,
- abscedující cholangitida ve štěpu – 1 pacient,
- SSC – 2 pacienti.

Sledovaná biochemická vyšetření byla provedena těsně před chirurgickým výkonem, dále během chirurgického výkonu (před nasazením svorky zastavující průtok krve ledvinami a po jejím nasazení) a dále pak v následujících 5 dnech po OTJ ve 12hodinových intervalech (celkem 13 odběrů).

### Metody

Celkem bylo vyšetřeno 540 vzorků plazmy bezprostředně po odběru do Li-heparinu. Ve vzorcích plazmy byla na analyzátoru Hitachi 912 stanovena koncentrace kreatininu modifikovanou Jaffého reakcí firmy Roche (reprodukovatelnost: CV = 1,7 %). Tato metoda, tzv. Crea „rate-blanked and compensated“, minimalizuje interferenci bilirubinu odečtením jeho blankové hodnoty a provádí korekci na matrix vzorku (8). Ve vzorcích byla zároveň stanovena koncentrace kreatininu enzymatickou metodou firmy Roche (reprodukovatelnost: CV = 1,8 %). Obě metody byly kalibrovány na kalibrátor C.f.a.s. firmy Roche, jako kontrolní materiál na dvou koncentračních hladinách byl použit Precinorm U a Precipath U.

### Statistické hodnocení

Statistické hodnocení výsledků bylo provedeno statistickým softwarem MedCalc, verze 7.4.4. (MedCalc Software Belgium).

## Výsledky

Statisticky zpracované výsledky měření kreatininu Jaffého modifikovanou metodou – srovnávaná metoda (y) a referenční enzymatickou metodou (x) jsou uvedeny v tabulkách 1–3 a na grafech 1 a 2.

## Diskuse

Z dosažených výsledků vyplývá, že rozdíly hodnot  $(P_{cr})_E$  a  $(P_{cr})_J$  u jedinců v průběhu a v prvních dnech po OTJ jsou statisticky nevýznamné. Analýza podle Blan-

**Table 1.** Basic statistical data of plasma creatinine levels estimated by modified Jaffé reaction  $(P_{cr})_J$  and by enzymatic method  $(P_{cr})_E$

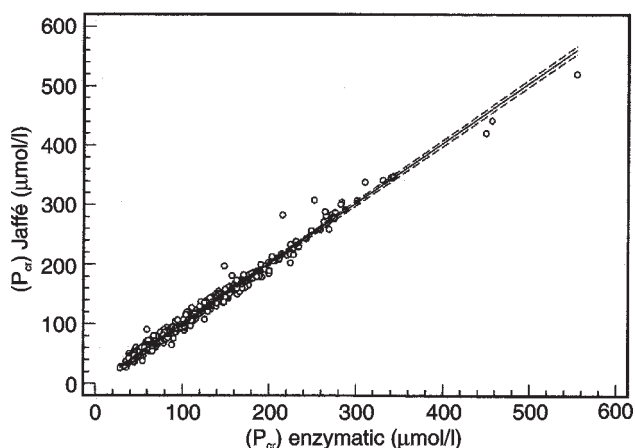
| Statistic parameters  | $(P_{cr})_E$<br>[ $\mu\text{mol/l}$ ] | $(P_{cr})_J$<br>[ $\mu\text{mol/l}$ ] |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| N                     | 540                                   | 540                                   |
| Arithmetic mean       | 110.7                                 | 110.07                                |
| Standard deviation    | 65.6                                  | 64.9                                  |
| Median                | 93.4                                  | 92.6                                  |
| 95% CI for the median | 88.4–99.3                             | 86.7–100.6                            |

**Table 2.** Spearman's coefficient of correlation and Passing-Bablok regression: relationship of plasma creatinine modified Jaffé method (y) to reference enzymatic method (x)

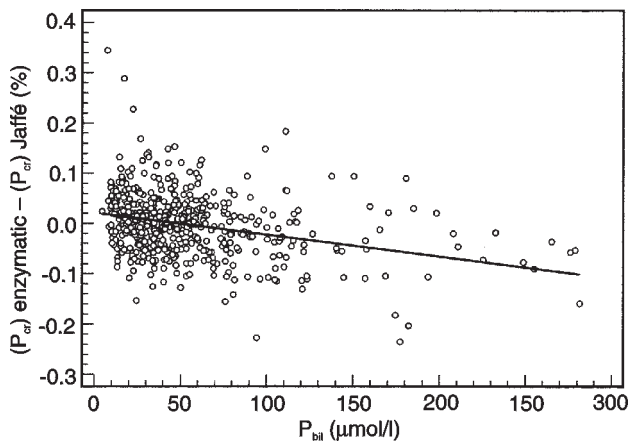
| Analyte  | Spearman's coefficient |         | Passing-Bablok regression |               |                  |                    |
|----------|------------------------|---------|---------------------------|---------------|------------------|--------------------|
|          | rs                     | P       | Slope (mean)              | 95% CI        | Intercept (mean) | 95% CI             |
| $P_{cr}$ | 0.991                  | <0.0001 | 1.01                      | 1.00<br>-1.02 | -1.25            | -2.68<br>-( -0.13) |

**Table 3.** Systematic differences and 95% CI between  $(P_{cr})_J$  and  $(P_{cr})_E$  obtained by comparison method creatinine Jaffé and creatinine enzymatic (Bland-Altman difference diagram)

| Analyte  | Bias<br>[ $\mu\text{mol/l}$ ] | 95% confidence interval |
|----------|-------------------------------|-------------------------|
| $P_{cr}$ | -0.1                          | -15.1 to 15.0           |



**Fig. 1.** Passing-Bablok regression analysis of the relationship between  $(P_{cr})_J$  and  $(P_{cr})_E$



**Fig. 2.** Relationship between  $(P_{cr})_E - (P_{cr})_J$  and plasma bilirubin concentration

da a Altmana připouští, že obě metody jsou z klinického hlediska zaměnitelné, protože 1,96 SD činí 15,0  $\mu\text{mol/l}$ . Nález negativní korelace mezi  $(P_{kr})_E - (P_{kr})_J$  a  $P_{bil}$  ( $r = -0,305$ ,  $p < 0,0001$ ) nasvědčuje tomu, že se zvětšující se koncentrací  $P_{bil}$  se difference mezi oběma hodnotami snižuje. V literatuře (9) se uvádí, že zvýšená koncentrace bilirubinu ovlivňuje hodnotu  $P_{kr}$  i při jejím enzymatickém stanovení. Ze snížené difference mezi oběma metodami (v závislosti na rostoucí koncentraci celkového bilirubinu) plyne, že negativní interference bilirubinu se významněji projevuje u Jaffého metody než u metody enzymatické. Naše dosavadní výsledky ukázaly, že u vyšetřovaných pacientů, u kterých  $P_{bil}$  nepřesahuje hodnotu 300  $\mu\text{mol/l}$ , jsou hodnoty  $(P_{kr})_E$  a  $(P_{kr})_J$  velmi blízké, a proto lze metody považovat za vzájemně rovnocenné.

## Závěr

Domníváme se, že v klinické praxi při sledování renální funkce u pacientů v průběhu ortotopické transplantace jater a v prvních dnech po ní postačuje rutinní metoda stanovení  $P_{kr}$  založená na modifikované Jaffého reakci, která je i významně méně nákladná než metoda enzymatická.

## Použité zkratky:

AUTO – autoimunitní onemocnění  
 HBV – hepatitida B  
 HCV – hepatitida C  
 KRYPTO – kryptogenní cirhóza  
 OTJ – ortotopická transplantace jater  
 PBC – primární biliární cirhóza  
 $P_{bil}$  – plazmatická koncentrace bilirubinu

$(P_{kr})_E$  – plazmatická koncentrace kreatininu měřená enzymaticky  
 $(P_{kr})_J$  – plazmatická koncentrace kreatininu Jaffého reakcí  
 PSC – primární sklerotizující cholangitida  
 SBC – sekundární biliární cirhóza  
 SSC – sekundární sklerotizující cholangitida

## Literatura

- Davis, C. L., Gonwa, T. A., Wilkinson, A. H. Pathophysiology of Renal Disease Associated with Liver Disorders. Implications for Liver Transplantation, Part I, *Liver Transplantation*, 2002, 8, p. 91–109.
- Cohen, A. J., Stegall, M. D., Rosen, Ch. B., Wiesner, R. H., Leung, N. et al. Chronic Renal Dysfunction Late after Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, 2002, 8, p. 916–921.
- Haller, M., Schönfelder, R., Briegel, J., Pratschke, E., Spengler, U. et al. Renal function in the postoperative period after orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 1992, 24, p. 2704–2706.
- Hrnčářková, H., Schück, O., Malý, J., Trunečka, P., Špičák, J. Hodnocení funkce ledvin u pacientů po ortotopické transplantaci jater. *Vnitř. Lék.*, 2000, 46, p.102–106.
- Grande, L., Rimola, A., Cugat, E. et al. Effect of Venovenous Bypass on Perioperative Renal Function in Liver Randomized Controlled Trial. *Hepatology*, 1996, 23, p. 1418–1428.
- Mihatsch, M. J., Steiner, K., Abeywickrama, K. H., Landmann, J., Thiel, G. Risk factors for the development of chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Clin. Nephrol.*, 1988, 29, p. 165–170.
- Schück, O., Gottfriedová, H., Malý, J. et al. Glomerular Filtration Rate Assessment in Individuals After Orthotopic Liver Transplantation Based on Serum Cystatin C Levels. *Liver Transplantation*, 2002, 8, p. 594–599.
- Chan, M. H. M., N. G. K. F., Szeto, C. C. et al. Effect of a compensated Jaffé creatinine method on estimation of glomerular filtration rate. *Ann. Clin. Biochem.*, 2004, 41, p. 482–484.
- Smrčková, I., Charvát, J., Malá, D., Lácha, J. Vliv negativní interference patologických hladin bilirubinu na stanovení koncentrace sérového kreatininu. *Čas. Lék. čes.*, 1999, 138, p. 276–278.
- Weber, J. A., van Zanten, A. P. Interference in Current Methods for Measurements of Creatinine. *Clin. Chem.*, 1991, 37, p. 695–700.

Do redakce došlo 1. 4. 2005.

Adresa pro korespondenci:  
 RNDr. Ivana Smrčková, CSc.  
 SBL ULM IKEM  
 Vídeňská 1958/9  
 142 20 Praha 4  
 e-mail: ivsm@medicon.cz