



## Blodprover för kontroll av njurfunktionen

### ***P/S-Kreatinin***

Vissa klin kem lab i Sverige anger kreatinivärdet i S-Kreatinin, andra i P-Kreatinin (Serum-kreatinin resp Plasma-kreatinin). Samma gäller för Cystatin C. Värdena är likvärdiga, varför P/S-Kreatinin resp P/S Cystatin C i formuläret. Kreatinin bildas när kroppen frigör energi ur kreatinfosfat som finns lagrat i musklerna och utsöndras genom njurarna genom glomerulär filtration. P/S-Kreatinin är beroende av individens muskelmassa, och påverkas av BMI, kön och ålder (Tabell1) men påverkas också av immobilisering och paralyt, vilket just hos individer med ryggmärgsbråck ökar osäkerheten vid bedömningen av värdet. P/S-kreatinin kan också tillfälligt öka vid kraftig köttkonsumtion. P/S-Kreatinin är inte tillräckligt känsligt för diagnostik av lättare njurfunktionsnedsättning men används rutinemässigt för att följa njurfunktionen hos den enskilde individen, där en succesiv ökning över tid av kreatinivärdet, även om ökningen ligger nedom övre normalvärdesgränsen, är uttryck för succesiv försämring av njurfunktionen.

För säkrare bedömning av njurfunktionen kan P/S -Kreatinin användas för beräkning av glomerulusfiltrationen, GFR, endogent kreatininclearance, relaterat till kroppsyta, men som även det visat sig vara ett osäkert mått på njurfunktionen och därför används allt mindre (se nedan – GFR).

**Tabell 1. Normalvärden för P/S-Kreatinin**

Ålder	P/S-Kreatinin $\mu\text{mol/L}$
< 15 d	27-77
15 d – 2 mån	20 - 60
3 mån – 4 år	< 37
5 – 8 år	< 47
9 – 12 år	< 60
13 – 18 år	< 68
Vuxna	60 -105

### ***P/S-Cystatin C***

Cystatin C är ett protein som syntetiseras av kroppens kärnförande celler och elimineras genom filtration i njurarnas glomeruli men återresorberas helt, varför ingen utsöndring med urin. Påverkas inte av muskelmassans storlek eller av kön, men är åldersrelaterat (Tabell 2 nästa sida). Analysen besvaras i mg/L samt som kroppsytenormerat (relativt) eGFR (e=estimerat). P/S-Cystatin C används således framför allt som markör för beräkning av eGFR.

**Tabell 2. Normalvärden för P/S-Cystatin C**

Ålder	P/S-Cystatin C mg/l
7dgr – 5 mån	0,80 – 1,60
6 – 12 mån	0,77 – 1,10
1 – 49 år	0,60 – 1,10
50 + år	0,68 – 1,25

**GFR, glomerulusfiltration**

Värdet på GFR anges i ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta. OBS, kontrollera att det verkligen är relativt GFR som avses (se nedan) och ange metod (Krom-EDTA-, iohexol-, kreatinin-, Cystatin C- eller inulin-clearance).

Det bästa måttet på njurfunktion anses vara mätning av den glomerulära filtrations-hastigheten, GFR. Eftersom GFR inte kan mätas direkt används olika njurfunktionsmarkörer för beräkning av GFR. P/S-Kreatinin har vanligen använts som njurfunktionsmarkör men på senare år har P/S-Cystatin C börjat användas alltmer. GFR skattas med utgångspunkt från plasmakoncentrationerna av markörerna utifrån olika beräkningsformler, s k skattad eller estimerad GFR (eGFR). Rekommendationen är att GFR bestäms vid all diagnostik och uppföljning av njursjukdom men också inför dosering av läkemedel som utsöndras via njurarna. På sikt avses plasmamarkörerna helt utgå och endast GFR användas.

Det är viktigt att skilja mellan *relativt GFR*, dvs kroppsyttenormerad GFR angivet i ml/min/ per 1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta, och *faktisk/absolut GFR*, som anges i ml/min. I praktiken används relativt, eGFR. Faktisk GFR ska användas för kontroll av njurarnas eliminationsförmåga, som vid t ex dosering av vissa toxiska läkemedel. Skillnaden mellan relativ GFR och faktisk GFR blir större ju mer individens kroppsytta avviker från 1,73 m<sup>2</sup> (Tabell 3).

**Tabell 3. Relationen mellan kroppsytta och relativt resp absolut GFR.**

Ålder	Längd	Vikt	Kroppsytta	GFR	GFR
(år)	Cm	Kg	enl Dubois	Relativt	Absolut
2	90	13	0,56	40	13
6	115	20	0,80	40	19
10	140	40	1,24	40	29
Vuxen	170	63	1,73	40	40
Vuxen	190	90	2,18	40	50

GFR kan också bestämmas (skattas) efter bestämning av utsöndring i urin av endogena eller exogena substanser. Exogena markörer är mer exakta då exakt mängd av tillförd substans kan kontrolleras till skillnad från endogena markörer som kreatinin och cystatin C där kroppsmassa, medicinering och kost kan påverka. Inulin är Golden Standard som referensmetod, men dyr och mer komplicerad att använda. Aktuella metoder som används idag är Iohexol och/eller krom-EDTA (51CrEDTA)-clearance. Dessa exogent tillförda substanser ger en mycket bra bild av njurfunktionen (Tabell 4).

Njurskadeklassificering vid kronisk njurinsufficiens, CKD, görs idag på basen av GFR (Tabell 5).

**Tabell 4. Normalvärden eGFR och ålder**

Ålder (år)	GFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup>
< 2	Okänt
2-17	86 – 134
18-50	80 – 125
50+	> 60

**Tabell 5. Njurskadeklassificering (CKD I – V) på basen av eGFR ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsyta**

- I. Njurskada utan påverkan på njurfunktionen >90
- II. Njurskada med lätt nedsättning av njurfunktionen 60–89
- III. Måttlig njurinsufficiens – asymtomatisk 30–59
- IV. Avancerad njurinsufficiens – symtomgivande uremi 15–29
- V. Njursvikt – terminal njurinsufficiens <15

## Urinsticka

Urinalanalys med stickor görs rutinmässigt vid samtidig urinodling. Vid nytillkomna fynd i urinalanalysen i ”stickorna” rekommenderas i första hand ny kontroll.

Normalvärden är förekomst av protein, leucocyter och erythrocyter kvantitativt  $\leq 2$ .

Proteinuri kan vara tecken på njurskada men förekommer även vid urinvägsinfektion med leucocyturi och även vid hämaturi. Ett enstaka prov med proteinuri  $\leq 2$  utan övriga fynd i övriga variabler (och normalt blodtryck) kräver ingen åtgärd. Om proteinurin är nytillkommen i upprepade prover, bör kvoten U-albumin/kreatinin kontrolleras och om normalvärde, krävs inga ytterligare utredningar.

Leucocyturi  $\leq 2$  är normalfynd, framför allt hos flickor. Leucyturi och samtidig positiv urinodling kan vara tecken på urinvägsinfektion. Fortsatt utredning om symptom eller klinisk bild så kräver, men i avsaknad av kliniska symptom tas nytt prov och ny odling.

Hämaturi (mikroskopisk hämaturi  $\leq 2$ ), förekommer ofta hos individer som RIK-ar. Enskilt fynd föranleder ingen åtgärd.

## Urinodling

Urinodling görs rutinmässigt för att påvisa bakteriuri. Individer med neurogen blåsrubbning, eller som av andra orsaker tömmer blåsan med RIK har ofta bakteriuri utan övriga symtom på urinvägsinfektion och ska inte behandlas specifikt med antibiotika.

*Nyttillkommen eller ändrad bakteriestam* är ett observandum och måste föranleda åtgärd. Gör kontrollodling och om fyndet bekräftas, bör utredning ske, fr a kontroll av RIK-teknik och tarmtömning. Fortsatt utredning bör ske om ureasproducerande stammar tillkommit, som också kan vara uttryck för bristande RIK-teknik men kan antyda förekomst av konkrement i blåsan. Många bakteriologiska laboratorier i Sverige anger inte rutinmässigt om en bakteriestam är ureasproducerande eller ej. Vissa bakterietyper är ureasproducerande till nästan 100% (Proteus, Klebsiella, Morganella, Enterobacter, Citrobacter), andra ureasproducerande varierar alltifrån 0 – 100% (Yersinia, Providentia). Om misstänkt ureasproducerande bakterie påvisas – ta ny odling. Om samma bakterie – kontakta bakt.-lab och be dem kontrollera om bakterien är ureasproducerande eller ej. (Bakt.-lab sparar odling och plattor 3 -5 dygn).

*Fynd av ureasproducerande (stenbildande) bakterier bör åtgärdas*, först och främst kontroll av RIK-teknik (tid mellan RIK-tillfällen, restvolym efter RIK, kateterstorlek etc.). Eventuellt krävs antibiotikabehandling eller om blåskonkrement, regelbundna blåssköjningar.

## Blåsvolym

Blåsvolymen relaterar till ålder, Expected Bladder Capacity, EBC, och beskrivs enligt ICCS i formeln

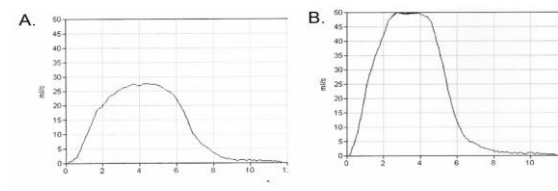
$(\text{Ålder (år)} + 1) \times 30 \text{ ml}$  med spridning (70% > EBC < 130%)

Detta gäller för åldrarna 4 – 12 år. Därefter vuxenvärden, 350 ml – 500 (700) ml. Värden över 500 ml anses ge hög risk för urinretention, men upp till 700 ml anses för män vara övre normalgräns.

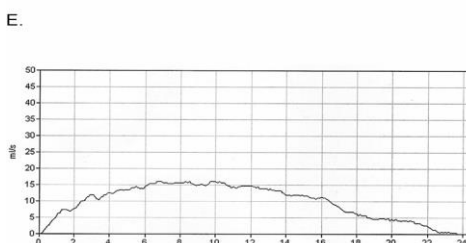
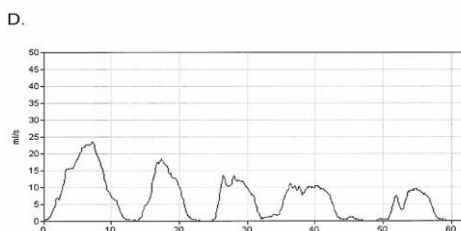
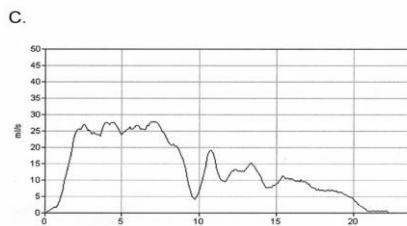
Formeln för EBC kan kliniskt även användas för barn under 4 år. En nyfödd beräknas ha c:a 30 ml i blåsvolym, ökar sedan till c:a 120 ml vid 3 år. Variationerna innan man är pott-tränad är dock mycket stora med varierande resturiner.

## Urinflödesmätning

Ange kissad volym (ml) som ska vara minst 50 ml eller  $\geq 50\%$  av förväntad volym för åldern enligt formeln  $(\text{ålder i år} + 1) \times 30 \text{ ml}$ . Kurvans form beskrivs enligt följande (se nästa sida):



- A. Normal (klockformad)  
 B. Tornformad  
 C. Staccato  
 D. Interrupted/fraktionerad  
 E. Platå



The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report From the Standardization Committee of the International Children's Continence Society  
 Paul F. Austin, Stuart B. Bauer, Wendy Bower, Janet Chase, Israel Franco, Piet Hoebeke, Søren Rittig, Johan Vande Walle, Alexander von Gontard, Anne Wright, Stephen S. Yang, and Tryggve Neveus  
 Neurourol. Urodynam. 9999:1–11, 2015.

## Residualurin

Residualurin (RU) är den mängd som står kvar i blåsan efter avslutad miktion. "Ej aktuellt" kryssas i för individer som inte kan tömma blåsan volontärt. Kvarvarande urin efter kateterisering, RIK, benämns "residualvolym, RV". RU alt. RV undersöks med ultraljudsteknik eller kateter mindre än 5 minuter efter avslutad miktion. RU alt. RV efter avslutad cystometri ska inte noteras här. Normalt ska blåsan vara tom efter miktion, men spädbarn och ännu icke pottränade barn kan ha resturin. Enl ICCS föreligger vid enstaka mätning signifikant resturin hos neurologiskt friska barn 4-6 års ålder om  $> 30$  ml eller  $> 21$  % av kissad volym + resturin; vid upprepade mätningar om  $> 20$  ml eller  $> 10$  % av kissad volym + resturin (=blåskapaciteten). För barn 7-12 år föreligger RU om enstaka mätning  $> 20$  ml eller  $> 15$  % av (kissad volym + RU), alternativt vid upprepade mätningar  $> 10$  ml eller  $> 6$  % av blåskapaciteten. En felkälla, förutom bristande ultraljudsteknik, kan vara att det dröjt alltför länge mellan miktion och undersökning. Falskt positiv RU, kan vara uttryck för ofullständig blåstömning till följd av icke uppmärksam och behandlad förstoppning, vesikoureteral reflux eller förekomst av blåsdivertikel/divertiklar. Vid blåsdysfunktion UNS är residualurin vanligt, liksom vid neurogen blåsrubbning. Hos barn med neurogen blåsrubbning och RIK, kan bristande RIK-teknik vara en orsak till ofullständig tömning trots kateterisering av urinblåsan.

Chang SJ, Chiang IN, Hsieh CH, et al. Age- and gender-specific nomograms for single and dual post-void residual urine in healthy children. Neurourol Urodyn 2013;32:1014

## Cystometri

Vid bestämning av den **cystometriska blåskapaciteten** måste man ta hänsyn till hur cystometrin avslutades, om t ex fyllnadsfasen avslutades på grund av miktions/läckage eller avslutades utan läckage men på grund av att detrusortrycket stigit för kraftigt eller att den infunderade volymen överstiger rekommenderade volymer (se nedan). Utgå alltid utifrån volymer enligt miktions/RIK lista. Notera i protokollet om miktions/RIK lista saknas liksom om fyllnaden avbryts om individen upplever smärta eller obehag.

**Infusionen avbryts** när:

- Barnet inte tolererar fortsatt fyllnad på grund av trängningskänsla eller smärta
- När detrusortrycket varit över 40 cm H<sub>2</sub>O i 10 minuter
- När detrusortrycket utan kontraktion är 60 cm H<sub>2</sub>O oavsett volym (vid långsam fyllnad)
- När man uppnår steady state mellan infusion och läckage
- När man uppnår en blåsvolym som är 150 % av största tappade volym enligt miktions/RIK-lista

Det är fel att bryta direkt när man når 40 cm H<sub>2</sub>O, Man behöver gå över den nivån en stund för att vara säker på att man inte har ett tillfälligt högt tryck.

Hos patienter som kissar själva bör övertänjning undvikas. Hos patienter som använder RIK kan däremot en övertänjning snarare vara gynnsam för att öka kapaciteten.

### **Inga läckage/ingen miktions under fyllnadsfasen**

Cystometrisk blåskapacitet är största värdet av infunderad volym och resturin.

### **Läckage/miktions under fyllnadsfasen**

Cystometrisk blåskapacitet är största värdet av infunderad volym + diures minus läckage under fyllnaden d.v.s. den vid avslut tappade volymen. Om fyllnaden avbryts av miktions (voluntär/icke voluntär) är cystometrisk blåskapacitet summan av avslutande "kissad" volym + tappad volym.

Det kan vara svårt att skilja på läckage och miktions som sker spontant utan att individen "förvarnat", men har sannolikt mindre betydelse vid bestämning av cystometrisk blåskapacitet.

### **Läckagestryck**

Läckagestrycket är det detrusortryck som föreligger vid debut av signifikant läckage och återspeglar sfinkterfunktionen men också blåsans compliance. Det finns två olika typer av läckagestryck och terminologin är densamma för ICCS som för IUGA/ICS. Trycket då läckaget inträffar ska registreras i det ögonblick det sker.

1. Detrusor leak point pressure, DLPP. Ett statiskt värde som anger detrusortrycket, då läckage sker utan ökning av buktrycket eller detrusorkontraktion och avspeglar hur högt sfinktertonus är i vila. Högt DLPP (> 40 cm H<sub>2</sub>O) är uttryck för sänkt compliance, stel blåsvägg, och ökar risken för påverkan på de övre urinvägarna. Förhöjt DLPP ses framför allt hos barn med neurogen blåsrubbning, som vid MMC eller liknande neurologiska tillstånd. Lågt DLPP och sänkt compliance disponerar för inkontinens. Vid nedsatt sfinkterfunktion är DLPP ett dåligt mått på compliance och kan värderas först när åtgärder vidtagits för att öka utflödesmotståndet. För individer utan läckage kan DLPP anges som det högsta detrusortrycket som uppmätts i frånvaro av detrusorkontraktion.
2. Abdominellt LPP registreras inte i protokollet (ALPP). Det är ett dynamiskt test som anger det lägsta värde vid vilket en medveten eller på annat sätt framkallad intravesikal tryckstegring ger urinläckage utan samtidig detrusorkontraktion, som vid t ex hoststöt eller Valsalva manöver. Lågt ALPP är uttryck för nedsatt urethra/sfinkterfunktion.

### **Överaktivitet**

Detrusortrycket ska vara oförändrat under hela fyllnadsfasen. Detrusoraktivitet kan förekomma vid blåsdysfunktion och vara tonisk med långsamt ökande (vilo-)tryck under fyllnaden, och/eller fasisk, med ohämmade plötsliga kontraktioner i detrusorn. Den fasiska överaktiviteten är det man i kliniskt bruk avser med *detrusoröveraktivitet (DOA)*. Den toniska överaktiviteten är vanligen uttryck för ökande aktiv kontraktilitet av neurogen art eller alternativt passiv tryckstegring på grund av fibros med ökande stelhet i blåsväggen. Amplituden på detrusoraktiviteten, dvs storleken på trycksgeringarna, är delvis ett uttryck för tryckmätningens och cystometriutrustningens kvalitet men "All aktivitet som kan registreras under fyllnadsfasen är överaktivitet" (enl. ICS). Av praktiska skäl har bestämts att tryckstegringen ska vara minst 15 cm H<sub>2</sub>O för att kallas detrusoröveraktivitet och måste kunna registreras vid minst ett tillfälle under cystometrin. Amplituden på den starkaste kontraktionen över vilonivån registreras i protokollet (mäts från noll-linjen) liksom volymen vid den första säkra kontraktionen.

### **Blåsans köldtest**

En urodynamisk utredning med cystometri bör kompletteras med ett köldtest (bladder cooling test, BCT) speciellt vid misstänkt neurologisk skada eller process. Vuxna personer har normalt ett negativt köldtest. Positivt test är det vanliga fyndet hos ej blöj fria friska barn yngre än 2 - 4 år. En negativ test hos småbarn kan tyda på en nedre motorneuronskada. En positiv test hos barn >6 år kan ses hos barn med idiopatisk överaktiv blåsa och inkontinens, vilket tolkas som försenad mognat av de neuronal system som styr blåsan, men kan också vara uttryck för övre motorneuronskada. Förändringar i köldtestets utfall kan påvisa en pågående process hos den enskilde individen.

En kontroll utförs först med kroppsvarm fysiologisk koksaltlösning. Den tömda blåsan fylls i snabb takt (10-20 s) via blåskateter till ca 1/3 till hälften av under föregående cystometri uppmätt blåskapacitet. Efter avslutad infusion följs tryckutvecklingen under en minuts observation. Vid förekomsten av överaktiv detrusor kan redan små volymer utlösa detrusor kontraktioner vid kontroll

med kroppsvarm vätska. Ny kontroll måste då utföras med mindre volymer, t.ex. 20-25 % av uppmätt blåskapacitet, tills kontrolltestet är negativt.

Vid negativ kontroll (ingen aktivitet i detrusorn) efter noggrann evakuering av den "kroppsvarma" vätskan, görs på samma sätt en ny påfyllnad med "Kylskåpskall" (+4 - +8°C) fysiologisk koksalt Testet förutsätter att blåsan blir utsatt för en låg temperatur. Returvätskan, som tas ut efter en minut, ska inte ha en temperatur högre än  $\leq 22^\circ$ .

Positiv test föreligger om en detrusorkontraktion sker inom 1 minut med detrusortryck  $\geq 30$  cm H<sub>2</sub>O. Negativt utfall ska valideras med att kontrollera att tillräckligt låg temperatur i blåsan har uppnåtts ( $\leq 22^\circ$ ), speciellt i de fall där negativt fynd är oväntat och kan innebära avgörande kliniska beslut.

## Miktionsobservation på spädbarn

Fyra timmars observation av miktionsmönstret är ett enkelt och noninvasivt sätt att "screena" och följa nyfödda/spädbarn vid misstänkt blåsdysfunktion.

### Normalt miktionsmönster 0 - 3 år

- Blåskapaciteten ökar 23 – 123 ml (md)
  - Resturin vanligt hos nyfödda, ovanligt hos 3-åringar
  - Dubbelmiktionser vanligt hos nyfödda men inte efter 2 års ålder
  - Miktionser under sömn förekommer hos nyfödda, sällan efter 1,5 års ålder
  - Miktionsfrekvens under 4-timmar minskar från 4 till 2 (md)
- OBS! Variation vanligt mellan individer och intraindividuell

### Procedur 4 tim miktionsobservation

- Ta fram miktionsobservationsmall för spädbarn (se bif. mall)
- Vid start noteras förutom ålder och namn huruvida barnet kissat eller inte och när barnet senast kissade alternativt bytte blöja.
- Ta på en förvägd blöja och fuktindikator\*
- Vid miktionser/läckage (när lampan blinkar) notera tid, vägd urinmängd och resturin mätt med ultraljud. OBS! Låt barnet kissa klart innan åtgärd!
- Registrera om barnet ammar/äter, sover, tömmer tarmen eller om barnen är ledsna under observationsperioden.
- Under sista timman observeras de nyfödda/minsta barnen avklädda för att studera urinstrålen under miktionser. Denna sista timma avslutas med olika provokationstest för att se om läckage uppstår ("sit ups", föra knäna mot magen och blåskompression).
- Undersökningen avslutas för små barn med misstänkt neurogen blåsstörning med katetrisering av urinblåsan. Resturin och ev. fysiologiska avvikelser vid katetriseringen noteras.

\*Med fuktindikator avses en ca 4 x 4 cm stor papperslapp som med 2 krokodilklämmor och tillhörande sladd är fästade på var sida om papperslappen. Sladden är kopplad till en fuktavkännare och en lampa som placeras vid sidan av barnet. Lampan signalerar med att blinka när första dropparna urin kommer på papperslappen.