

AZIV DISERTACIJE: PRAĆENJE BIOMARKERA INFLAMACIJE KOD PACIJENATA SA HRONIČNOM BUBREŽNOM SLABOŠĆU**Autor:** Nermina Klapuh Bukvić**Mentor:** Prof. dr. Nafija Serdarević**Datum odbrane:** 18.07.2023**DOI:** <https://doi.org/10.17532/DD.2023.13>**SAŽETAK**

Uvod: Hronična inflamacija ima ključnu ulogu u razvoju hronične bubrežne bolesti (HBB). HBB je podmukle prirode te se rijetko prepoznaje u ranom stadiju kada se razvije i ima ireverzibilan tok progresije. Na osnovu procijenjene brzine glomerularne filtracije (BGF) (eng. estimated Glomerular Filtration Rate- eGFR) HBB se klasificira u pet stadija. Poznato je da pacijenti sa HBB-u imaju veće vrijednosti biomarkera inflamacije u poređenju sa zdravom populacijom. Veoma značajno je pratiti biomarkere inflamacije: biohemijske (PCT- prokalcitonin, CRP- C- reaktivni protein, A/G omjer - albuminsko/globulinski omjer) i hematološke (NLR- neutrofilno/limfocitni omjer, PLR -trombocitno/limfocitni omjer i feritin) u zavisnosti od BGF.

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno kao presječna, deskriptivno – analitička, prospektivna, komparativna studija. U studiju je uključeno 179 ispitanika oba spola, starosne dobi iznad 20 godina, sa potvrđenom dijagnozom hronične bubrežne bolesti definisanom prema K/DIGO smjernicama iz 2012. godine. Ispitanici su se liječili na Klinici za Nefrologiju i Nefrološkom savjetovalištu, KCUS. Svi ispitanici su podijeljeni u grupe prema stadiju hronične bubrežne bolesti i svima su se odredili biohemijski inflamatorni biomarkeri (CRP, PCT i A/G omjer) i hematološki biomarkeri inflamacije (NLR, PLR i feritin).

Rezultati: Od 179 (100%) ispitanika uključenih u istraživanje 36 (20.1%) je imalo normalnu bubrežnu funkciju, 37 (20.7%) blago smanjenu, 38 (21.2%) umjereno smanjenu, 32 (17.9%) jako smanjenu i 36 (20.1%) izrazito smanjenu bubrežnu funkciju. Prosječna dob ispitanika je iznosila

47.8 ± 12.4 godina. Spolna distribucija je pokazala da je 105 (58.7%) bilo muškog spola i 74 (41.3%) ženskog spola. Istraživanje je pokazalo statistički značajan porast vrijednosti biohemijskih biomarkera inflamacije (CRP-a i PCT-a), te statistički značajan pad vrijednosti A/G omjera sa slabljenjem bubrežne funkcije. Medijane vrijednosti za svih pet stadija hronične bubrežne slabosti, počev od stadija sa normalnom bubrežnom funkcijom su iznosile za CRP (1.4 mg/L naspram 4.0 mg/L naspram 8.4 mg/L naspram 14.3 mg/L naspram 18.8 mg/L; $p < 0.001$), za PCT (0.02 ng/mL naspram 0.03 ng/mL naspram 0.06 ng/mL naspram 0.17 ng/mL naspram 0.38 ng/mL; $p < 0.001$) te za A/G omjer (1.44 naspram 1.41 naspram 1.27 naspram 0.85 naspram 0.78; $p < 0.001$). PCT i A/G omjer nisu pokazali statistički nivo značajnosti između ispitanika sa normalnom i blago smanjenom bubrežnom funkcijom ($p > 0.05$). Kada su u pitanju hematološki biomarkeri inflamacije istraživanje je pokazalo statistički značajan porast njihovih vrijednosti sa smanjivanjem brzine glomerularne filtracije. Medijane vrijednosti za svih pet stadija hronične bubrežne slabosti, počevši od stadija sa normalnom bubrežnom funkcijom su iznosile za NLR (1.95 naspram 2.8 naspram 3.2 naspram 4.3 naspram 5.3; $p < 0.001$), za PLR (88.95 naspram 116.9 naspram 144.96 naspram 189.1 naspram 233.9; $p < 0.001$), te za feritin (29.5 ng/mL naspram 50.3 ng/mL naspram 112.6 ng/mL naspram 206.6 ng/mL naspram 302.2 ng/mL; $p < 0.001$). Ispitivanjem dijagnostičke tačnosti između ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom i ispitanika u ostalim stadijima hronične bubrežne bolesti izvrsnu dijagnostičku tačnost su imali: NLR, CRP, PLR i feritin, dok su PCT i A/G omjer imali vrlo dobru dijagnostičku tačnost. U diferenciranju ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom (stadij 1.) i blago smanjenom bubrežnom funkcijom (stadij 2.) laboratorijski parametri NLR i CRP su imali izvrsnu, a PLR i feritin vrlo dobru dijagnostičku tačnost. PCT ($p = 0.142$; $p > 0.05$) i A/G omjer ($p = 0.148$; $p > 0.05$) nisu pokazali statističku značajnost u diferenciranju ispitanika sa normalnom i blago smanjenom bubrežnom funkcijom. U diferenciranju ispitanika sa blago smanjenom (stadij 2.) i umjereno smanjenom bubrežnom funkcijom (stadij 3.) izvrsnu dijagnostičku tačnost su imali CRP, feritin PLR, PCT i NLR, dok je biohemijski inflamatorni biomarker A/G omjer imao vrlo dobru dijagnostičku tačnost. Svi inflamatorni biomarkeri su u diferenciranju umjereno (stadij 3.) i jako smanjene (stadij 4.) bubrežne funkcije imali izvrsnu dijagnostičku tačnost: CRP, PCT, A/G omjer, NLR, feritin i PLR. U diferencijaciji ispitanika sa jako (stadij 4.) i izrazito smanjenom (stadij 5.) bubrežnom funkcijom laboratorijski parametri CRP, NLR i PCT su imali izvrsnu, feritin i PLR vrlo dobru, a A/G omjer dobru dijagnostičku tačnost.

Zaključci: Serumske koncentracije biohemijskih inflamatornih biomarkera: C-reaktivnog proteina i prokalcitonina rastu, dok vrijednosti albuminsko/globulinskog omjera opadaju sa smanjivanjem brzine glomerularne filtracije. Vrijednosti hematoloških biomarkera inflamacije: neutrofilno/limfocitnog omjera, trombocitno/limfocitnog omjera i feritina se povećavaju sa padom bubrežne funkcije procijenjenje na osnovu brzine glomerularne filtracije.

CRP kao biohemijski inflamatorni biomarker i NLR kao hematološki inflamatorni biomarker su se pokazali kao odlični markeri u procjeni inflamacije u svim stadijima hronične bubrežne bolesti. U ispitanika sa izrazito smanjenom bubrežnom funkcijom u procjeni stepena inflamacije biomarkere inflamacije bi trebalo koristiti sljedećim redoslijedom: CRP, NLR, PCT, feritin, PLR i A/G omjer.

DISSERTATION TITLE:**Author:** Nermina Klapuh Bukvić**Mentor:** Prof. dr. Nafija Serdarević**Date of defence:** 18. July 2023.**DOI:** <https://doi.org/10.17532/DD.2023.13>**SUMMARY**

Introduction: Chronic inflammation plays a key role in the development of chronic kidney disease (CKD). CKD is insidious in nature and is rarely recognized at an early stage when it develops and has an irreversible progression course. Based on the estimated glomerular filtration rate (GFR), CKD is classified into five stages. It is known that patients with CKD have higher values of biomarkers of inflammation compared to healthy populations. It is very important to monitor the biomarkers of inflammation: biochemical (PCT-procalcitonin, CRP-C-reactive protein, A/G ratio- albumin/globulin ratio) and hematological (NLR-neutrophil/lymphocyte ratio, PLR- platelet/lymphocyte ratio and ferritin) depending on the GFR.

Subjects and methods: The research was conducted as a cross-sectional, descriptive – analytical, prospective, comparative study. The study included 179 subjects of both sexes, aged over 20, with a confirmed diagnosis of chronic kidney disease defined according to the K/DIGO guidelines from 2012. The subjects were treated at the Nephrology Clinic and Nephrology Counseling Center, (Clinical Center University Sarajevo). All subjects were divided into groups according to the stage of chronic kidney disease and all were assigned biochemical inflammatory biomarkers (CRP, PCT and A/G ratio) and hematological biomarkers of inflammation (NLR, PLR and ferritin).

Results: Of the 179 (100%) participants enrolled in the study, 36 (20.1%) had normal renal function, 37 (20.7%) slightly reduced, 38 (21.2%) moderately reduced, 32 (17.9%) severely reduced and 36 (20.1%) markedly reduced renal function. The average age of the respondents was 47.8 ± 12.4 years. Sexual distribution showed that 105 (58.7%) were male and 74 (41.3%) female. The study showed a statistically significant increase in the value of biochemical biomarkers of inflammation (CRP and PCT), and a statistically significant decrease in the value of the A/G ratio with the weakening of renal function. Median values for all five stages of chronic renal weakness, starting at stages with normal renal function, were for CRP (1.4 mg/L versus 4.0 mg/L versus 8.4 mg/L versus 14.3 mg/L versus 18.8 mg/L, $p < 0.001$), for PCT (0.02 ng/mL versus 0.03 ng/mL versus 0.06 ng/mL versus 0.17 ng/mL versus 0.38 ng/mL, $p < 0.001$) and for the A/G ratio (1.44 versus 1.41 versus 1.27 versus 0.85 versus 0.78, $p < 0.001$). PCT and A/G ratios did not show a statistical level of significance between subjects with normal and slightly reduced renal function ($p > 0.05$). When it comes to hematological biomarkers of inflammation, the study showed a statistically significant increase in their values with a decrease in glomerular filtration rate. Median values for all five stages of chronic renal weakness, starting at stages with normal renal function, were for NLR (1.95 versus 2.8 versus 3.2 versus 4.3 versus 5.3; $p < 0.001$), for PLR (88.95 versus 116.9 versus 144.96 versus 189.1 versus 233.9; $p < 0.001$), and for ferritin (29.5 ng/mL versus 50.3 ng/mL versus 112.6 ng/mL versus 206.6 ng/mL versus 302.2 ng/mL; $p < 0.001$). By examining the diagnostic accuracy between subjects with normal renal function and subjects with other stages of chronic kidney disease, diagnostic accuracy excelled with: NLR, CRP, PLR and ferritin, while PCT and A/G ratio had very good diagnostic accuracy. In differentiating subjects with normal renal function (stage 1) and slightly reduced renal function (stage 2), the laboratory parameters NLR and CRP had excellent, and PLR and ferritin had very good diagnostic accuracy. PCT ($p = 0.142$; $p > 0.05$) and A/G ratio ($p = 0.148$; $p > 0.05$) did not show statistical significance in differentiating subjects with normal and slightly reduced renal function. In differentiating subjects with slightly reduced (stage 2) and moderately reduced renal function (stage 3) excellent diagnostic accuracy was shown by CRP, ferritin, PLR, PCT and NLR while the biochemical inflammatory biomarker A/G ratio had very good diagnostic accuracy. All inflammatory biomarkers in differentiation of moderate (stage 3) and severely reduced (stage 4) renal function had excellent diagnostic accuracy: CRP, PCT, A/G ratio, NLR, ferritin and PLR. In the differentiation of subjects with strong (stage 4) and markedly reduced (stage 5) renal function, laboratory parameters CRP, NLR and PCT had excellent, ferritin and PLR very good, and A/G ratio had good diagnostic accuracy.

Conclusions: Serum concentrations of biochemical inflammatory biomarkers: C-reactive protein and procalcitonin rise, while the values of the albumin/globulin ratio decrease with a decrease in glomerular filtration rate. The values of hematological biomarkers of inflammation: neutrophilic/lymphocytic ratio, platelet/lymphocyte ratio and ferritin increase with a decrease in renal function estimation based on glomerular filtration rate.

CRP as a biochemical inflammatory biomarker and NLR as a hematological inflammatory biomarker have proven to be excellent markers in assessing inflammation at all stages of chronic kidney disease. In subjects with markedly impaired renal function, biomarkers of inflammation should be used in the following order: CRP, NLR, PCT, ferritin, PLR and A/G ratio.