

Primarna bolest glomerula kao prognostički čimbenik u praćenju bubrežne funkcije

Jakuš, Davor

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:058095>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Davor Jakuš

PRIMARNA BOLEST GLOMERULA
KAO PROGNOСТИČKI ČIMBENIK U
PRAĆENJU BUBREŽNE FUNKCIJE

Diplomski rad

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Davor Jakuš

PRIMARNA BOLEST GLOMERULA
KAO PROGNOŠTIČKI ČIMBENIK U
PRAĆENJU BUBREŽNE FUNKCIJE

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren na Zavodu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tihana Šimundić, dr. med.

Rad ima 29 stranica i 13 tablica.

Iskreno zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Tihani Šimundić, dr. med., na predloženoj temi, uloženom trudu i vremenu, strpljenju te prenesenom znanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala dr. sc. Kristini Kralik na nesebičnoj pomoći pri statističkoj obradi podataka.

Također zahvaljujem prijateljicama Bubi, Seki i Mimi, te Ivi i Valentini, koje su me pratile na ovom životnom putu. Hvala i ostalim prijateljima i rodbini koji su na bilo koji način studiranje učinili lakšim.

Hvala bratu Darku i sestri Željki na podršci i vjeri u mene.

Na kraju najveća zahvala ide mojim roditeljima – Marini i Zdenku. Hvala na svakom odricanju kako bi moje studiranje bilo moguće. Hvala što ste me naučili da se marljivošću i upornošću postižu velike stvari. Hvala na bezgraničnoj i bezuvjetnoj podršci i vjeri u mene tijekom uspona, ali i prilikom padova. Završetak Medicine predstavlja ostvarenje moje životne želje, ali je ovaj rad posvećen vama.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Bolesti glomerula.....	1
1.2. Epidemiologija PBG-a.....	1
1.3. Etiopatogeneza PBG-a.....	2
1.4. Klinička slika PBG-a.....	2
1.5. Dijagnoza PBG-a.....	3
1.6. Liječenje PBG-a	4
1.7. Prognoza PBG-a	5
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	6
3. ISPITANICI I METODE.....	7
3.1. Ustroj istraživanja.....	7
3.2. Ispitanici	7
3.3. Metode	7
3.4. Statističke metode.....	8
4. REZULTATI.....	9
5. RASPRAVA	17
6. ZAKLJUČCI.....	20
7. SAŽETAK	21
8. SUMMARY	22
9. LITERATURA.....	23
10. ŽIVOTOPIS.....	29

POPIS KRATICA

ACE	angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. <i>Angiotensin-converting Enzyme</i>)
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije (engl. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
anti-PLA2R	protutijela na receptor fosfolipaze 2 (engl. <i>anti-Phospholipase A2 Receptor</i>)
ARB	blokator angiotenzinskih receptora (engl. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>Body Mass Index</i>)
BPGN	brzoprogresivni glomerulonefritis
cANCA	antineutrofilna citoplazmatska protutijela
CCI	Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. <i>Charlson Comorbidity Index</i>)
eGFR	procjena stupnja glomerularne filtracije (engl. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
ESRD	završni stadij bubrežne bolesti (engl. <i>End-stage Renal Disease</i>)
FSGS	fokalna segmentalna glomeruloskleroza
HLA	humani leukocitni antigen (engl. <i>Humane Leukocyte Antigen</i>)
IgA	imunoglobulin A
IgAN	imunoglobulin A nefropatija
KBB	kronična bubrežna bolest
KDIGO	engl. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
MGN	membranski glomerulonefritis
MPGN	membranoproliferativni glomerulonefritis
PBG	primarna bolest glomerula
PIGN	pauciimuni glomerulonefritis
PLA2R	receptor fosfolipaze A2 (engl. <i>Phospholipase A2 Receptor</i>)
VLDL	lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. <i>Very-low-density Lipoprotein</i>)

1. UVOD

1.1. Bolesti glomerula

Bolesti glomerula dijele se na primarne i sekundarne. Primarne bolesti glomerula (PBG) pokazuju izolirano ili dominantno zahvaćanje glomerula, a sekundarne su prezentacija sustavne bolesti u bubregu. Ova klasifikacija glomerularnih bolesti ima svoja ograničenja jer se morfološki identične ili slične glomerularne lezije mogu pojaviti i same za sebe i u sklopu sustavne bolesti, ali je unatoč tomu prikladna za svakodnevni klinički rad (1). Uzimajući u obzir samo primarni tip bolesti, najčešća je imunoglobulin A nefropatija (IgAN), a slijede je membranski glomerulonefritis (MGN), bolest minimalnih promjena, bolest tankih membrana, brzoprogresivni glomerulonefritis (BPGN), fokalna segmentalna glomeruloskleroza (FSGS), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i pauciimuni glomerulonefritis (PIGN) (2).

1.2. Epidemiologija PBG-a

PBG čine oko 20 % bubrežnih bolesti u mnogim državama te su vodeći uzrok završnog stadija kronične bubrežne bolesti (KBB) u mlađih odraslih (3). Incidencija PBG-a u odraslih varira između 2 i 25 na milijun na godinu. Razlozi takvih razlika ponajviše su tip glomerularne bolesti i smjernice za biopsiju bubrega koje se razlikuju između država. U djece je incidencija općenito niža (oko jedan na milijun na godinu) s iznimkom bolesti minimalnih promjena i IgAN-a (4).

IgAN je najčešća PBG, ali s izraženim geografskim razlikama. Prevalencija biopsijom potvrđene IgAN je oko 50 % u Kini, Japanu, Francuskoj i Njemačkoj, oko 30 % u Koreji, Litvi i Italiji, oko 20 % u Hrvatskoj i Belgiji te oko 10 % u Makedoniji i Saudijskoj Arabiji. Bolest je češća u muškaraca, a obično se očituje između desete i tridesete godine života (1, 5).

MGN je sa srednjom procijenjenom incidencijom od 12 na milijun stanovnika godišnje također jedna od učestalijih primarnih glomerulopatija. Pojavnost je veća kod bijelaca između četrdesete i pedesete godine života te je najčešći uzrok nefrotskog sindroma kod nedijabetičara (1). Bolest minimalnih promjena epidemiološki je specifična jer najčešće pogađa dječju populaciju s incidencijom između 23 i 156 na milijun stanovnika godišnje, a u odrasloj je dobi incidencija svega šest na milijun stanovnika. U dječjoj je dobi pojavnost češća u Arapa i Azijata, a rjeđa kod bijelaca i hispanaca (4).

Incidencija ostalih primarnih glomerulopatija kreće se između 1 i 11 na milijun stanovnika, a epidemiološki je značajan primarni FSGS zbog porasta incidencije tijekom posljednja dva desetljeća (1, 5).

1.3. Etiopatogeneza PBG-a

Etiopatogeneza PBG-a složena je i u većini slučajeva nerazjašnjena. Najzastupljenija patogenetska teorija uključuje slijed koji započinje primarnom ozljedom glomerula. Otpuštanje upalnih medijatora poput citokina dovodi do odgovora na primarnu glomerularnu leziju, a rezultat može biti potpuna regeneracija i oporavak bubrežne funkcije i strukture ili razvoj glomeruloskleroze, intersticijske fibroze i tubularne atrofije (1).

Poremećaj regulacije imunološkog sustava ima značajnu ulogu u razvoju PBG-a. Najčešće je riječ o autoimunim procesima kada imunološki sustav greškom uništava glomerularne strukture i dovodi do upale. Novija su istraživanja otkrila i genetsku podlogu. Identificirano je ukupno četrdesetak genskih lokusa koji se povezuju s IgAN-om, FSGS-om i MGN-om, a njihovi su produkti uglavnom povezani s aktivnošću imunološkog sustava poput sustava komplementa i humanih leukocitnih antigena (HLA, engl. *Human Leukocyte Antigen*) (6).

Najveći je napredak postignut u razumijevanju patogeneze MGN-a kada su 2009. pronađena protutijela protiv receptora fosfolipaze A2 (PLA2R, engl. *Phospholipase A2 receptor*). To je otvorilo prostor za traganje za novim terapijskim mogućnostima koje uključuju imunoadsorpciju navedenih protutijela ili inhibiciju njihove proizvodnje djelovanjem na specifične B-limfocite (7).

1.4. Klinička slika PBG-a

Glomerularne bolesti očituju se sljedećim kliničkim sindromima: nefrotskim sindromom, asimptomatskom proteinurijom i/ili hematurijom, akutnim nefritičkim sindromom, brzoprogresivnim nefritičkim sindromom i kroničnim nefritičkim sindromom (2).

Nefrotski je sindrom praćen proteinurijom većom od 3,5 g/24 h ili omjerom proteini/kreatinin većim od 350 mg/mmol u odraslih. Prate ga hipoalbuminemija zbog gubitka proteina mokraćom i povećanog renalnog katabolizma proteina, aterogeni profil hiperlipidemije s povećanom sintezom apolipoproteina A, B, E i lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL, engl. *very-low-density lipoprotein*) te tjestasti edemi. Ovakva je klinička slika česta u MGN-u i FSGS-u u odraslih, a opisana je i u manjem postotku slučajeva IgAN-a (1, 8, 9).

Kod sindroma asimptomatske proteinurije i/ili hematurije uočava se proteinurija subnephrotskoga ranga te očuvana bubrežna funkcija. Ovakav nalaz može biti benigne prirode u slučaju pojačane tjelesne aktivnosti ili prolaznih sistemskih infektivnih bolesti, ali prisutnost mikrohematurije ili makrohematurije predstavlja teži oblik sindroma i najčešća je manifestacija IgAN-a (10).

Akutni i brzoprogresivni nefritički sindrom obilježavaju hematurija, cilindurija, proteinurija, zatajenje bubrega s varijabilnom oligurijom ili anurijom, hipertenzija i edemi. Klinička slika akutnog nefritičkog sindroma nastaje unutar nekoliko dana ili čak sati, dok kod brzoprogresivnog može proteći i do nekoliko mjeseci. Za PBG, a posebno PIGN ograničen na bubrege karakterističniji je brzoprogresivni nefritički sindrom. Proteinurija i/ili hematurija s trajno i ireverzibilno smanjenom glomerularnom filtracijom vidi se u kroničnom nefritičkom sindromu koji može biti prezentacija IgAN-a, MPGN-a i FSGS-a (1).

1.5. Dijagnoza PBG-a

Biopsija bubrega uz kontrolu ultrazvuka temelj je za dijagnosticiranje PBG-a. Indikacije su asimptomatska proteinurija ili hematurija, akutni nefritički sindrom, brzoprogresivni glomerulonefritis, kronični glomerulonefritis, nephrotski sindrom, nejasna bubrežna bolest i transplantirani bubreg (2). Iako je riječ o invazivnom postupku, komplikacije su rijetke. Velika meta-analiza koja uključuje nešto manje od 120 000 pacijenata navodi makrohematuriju u 3,5 % slučajeva, a u 2 % slučajeva krvarenje koje bi zahtijevalo transfuziju ili druge intervencije (11).

Materijal dobiven biopsijom pregledava se svjetlosnim, imunofluorescentnim i elektronskim mikroskopom, a na kraju se izdaje nefropatološki nalaz. Kako bi se ubrzala analiza bioptata, danas se razvijaju računalni algoritmi koji mogu brže i barem jednako precizno, a kod nekih parametara i preciznije od ljudi, detektirati promjene bubrežnoga parenhima na mikroskopskoj razini (1, 12).

Rana je dijagnoza važna zbog mogućnosti ranog liječenja i bolje prognoze. U tu se svrhu nastoje otkriti biološki markeri specifični za određenu PBG, a do sada je najveći napredak postignut u području MGN-a. Određivanje serumskih vrijednosti protutijela na receptor fosfolipaze 2 (anti-PLA2R, engl. *anti-Phospholipase A2 Receptor*) ima velik značaj u dijagnozi te bolesti jer je više studija dokazalo njihovu osjetljivost od oko 74 % i specifičnost od gotovo 100 %. Organizacija KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) je 2021. godine na

temelju tih rezultata donijela smjernice prema kojima je udruženost nefrotskog sindroma i pozitivnih serumskih anti-PLA2R protutijela dovoljna za definitivnu dijagnozu MGN-a ukoliko je očuvana bubrežna funkcija i ne postoje komorbiditeti. Međutim, biopsija i dalje ostaje zlatni standard, a titar navedenih protutijela je, uz ureu, kreatinin i procjenu stupnja glomerularne filtracije (eGFR, engl. *estimated glomerular filtration rate*), dobar marker praćenja odgovora na terapiju (13, 14). Slično se pokušava postići i s dijagnosticiranjem IgAN-a s obzirom na to da se često otkrije tek u kasnom stadiju kada je bubrežna funkcija značajno narušena. Pronađeni su serumski parametri (aberrantni imunoglobulini A [IgA] i protutijela na njih) koji s relativno visokom specifičnošću i osjetljivošću razlikuju bolesne od zdravih pojedinaca, ali ne razlikuju dovoljno IgAN od drugih glomerulonefritisa pa je biopsija i dalje nužna (15).

1.6. Liječenje PBG-a

U liječenju PBG-a koriste se opće i specifične mjere. Opće mjere uključuju simptomatsku terapiju i kontrolu komorbiditeta. U svrhu liječenja edema indicirana je primjena diuretika (primarno diuretika Henleove petlje) i ograničenje unosa soli na manje od 2 g/dan. Ciljne vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka u odraslih manje su od 120 mmHg. Te se vrijednosti postižu primjenom inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora, engl. *Angiotensin-converting Enzyme*) ili blokatora angiotenzinskih receptora (ARB, engl. *Angiotensin Receptor Blockers*) u maksimalno podnošljivim/dozvoljenim dozama, a isti lijekovi pomažu i u smanjenju proteinurije. Statini su indicirani za liječenje dislipidemije uz korekciju terapije drugim hipolipemicima u slučaju intolerancije na statine ili neadekvatnog terapijskog odgovora. Antikoagulantna i/ili antiagregacijska terapija se najčešće koristi u sekundarnoj prevenciji, ali kod MGN-a je opravdana primjena i u primarnoj prevenciji jer je kod tih pacijenata povećan rizik od tromboembolijskih incidenata u slučaju vrijednosti serumskog albumina ispod 30 g/L. Infekcije se preveniraju cijepljenjem protiv pneumokoka, influenze i hepatitisa B (16).

Specifična terapija gotovo svih PBG-a temelji se na imunosupresiji glukokortikoidima, ciklofosfamidom, inhibitorima kalcineurina poput ciklosporina te citostaticima poput rituksimaba. Otežavajuća je okolnost što za IgAN postoji samo jedna linija liječenja, a to su glukokortikoidi (prednizon, prednizolon), dok druge terapijske opcije nisu pokazale učinak na progresiju bolesti. Zbog toga je fokus na pronalaženju novih lijekova. Neki su od njih (iptakopan, narsoplimab) u kliničkim studijama pokazali značajno smanjenje proteinurije i stabilizaciju ili poboljšanje bubrežne funkcije kod pacijenata s IgAN djelujući samo na

alternativni ili lecitinski put aktivacije komplementa uz očuvanu imunološku aktivnost protiv patogena. Monoklonska protutijela na citokine odgovorne za aktivaciju i preživljavanje B-limfocita i plazma stanica (belimumab, sibeprenlimab) također su pokazala dobar terapijski učinak (17).

1.7. Prognoza PBG-a

PBG ima raznoliku prognozu, ovisno o tipu bolesti i komorbiditetima. Tijekom 30-godišnjeg praćenja IgAN-a, oko 20 % pacijenata došlo je do završnog stadija KBB-a, a tijekom 10-godišnjeg praćenja MGN-a takav je ishod imalo 30 % pacijenata. Oko 50 % pacijenata s FSGS-om dođe do završnog stadija KBB-a kroz tri do osam godina. Lošiji ishod i povećan mortalitet povezani su s hipertenzijom, teškom proteinurijom, pogoršanom bubrežnom funkcijom i starijom dobi (18, 19).

Nove metode koje bi dovele do ranijeg postavljanja dijagnoze te nove terapijske opcije proizašle iz najnovijih patofizioloških saznanja mogle bi rezultirati boljim ishodima (3).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

- odrediti prevalenciju pojedinih primarnih glomerularnih bolesti
- ispitati kakav je ishod pojedine primarne glomerularne bolesti dvije godine nakon biopsije bubrega
- ispitati postoje li razlike u ishodu bolesti kod pacijenata različitog spola, dobi, indeksa tjelesne mase i komorbiditeta
- ispitati koja je primarna glomerularna bolest najviše pogoršala bubrežnu funkciju dvije godine nakon biopsije
- ispitati postoji li povezanost patohistološke dijagnoze primarne glomerularne bolesti i stupnja kronične bubrežne bolesti u trenutku biopsije bubrega i dvije godine nakon.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s podacima iz medicinske dokumentacije (20).

3.2. Ispitanici

Ispitanici su bolesnici s patohistološki dokazanom dijagnozom primarne bolesti glomerula koji se kontroliraju na Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, kojima je biopsija rađena u razdoblju od veljače 2018. do kraja siječnja 2019. godine. Iz istraživanja su isključeni bolesnici s bubrežnim presatkom. Pregledom medicinske dokumentacije navedenog Zavoda utvrđeno je ukupno 36 bolesnika koji zadovoljavaju kriterije uključivanja u istraživanje.

3.3. Metode

Demografski i klinički podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti – dob, spol, visina, tjelesna masa, primarna glomerularna bolest, pridružene bolesti, datum biopsije, vrijednost kreatinina u trenutku biopsije, vrijednost kreatinina dvije godine nakon biopsije, prisutnost eritrociturije i proteinurije te je li pacijent/ica na dijalizi.

Za mjerenje pretilosti korišten je indeks tjelesne mase (BMI, engl. *body mass index*) koji se računa po formuli: $BMI = [tjelesna\ masa\ (kg)] / [tjelesna\ visina\ (m)]^2$.

Za izračun procjene glomerularne filtracije korištena je CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) formula prilagođena visini i težini.

Stadij kronične bubrežne bolesti određen je prema vrijednostima procjene glomerularne filtracije sukladno KDIGO smjernicama iz 2021. godine.

Za mjerenje procjene komorbiditeta korišten je Charlsonov indeks komorbiditeta (CCI, engl. *Charlson Comorbidity Index*). Kod CCI-a se dodjeljuje jedan bod za blagu bolest jetre, bolesti vezivnog tkiva, cerebrovaskularne bolesti (tranzitorna ishemijska ataka ili cerebrovaskularni incident s manjim ili nikakvim posljedicama), demenciju, dijabetes melitus bez oštećenja perifernih organa, infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, kroničnu plućnu bolest, peptični ulkus, perifernu vaskularnu bolest, te za svako desetljeće iznad četrdesete godine života. Dva se boda dodjeljuju za dijabetes melitus s oštećenjem perifernih organa, hemiplegiju, leukemije, limfome, mijelome, tumore bez metastaza i umjerenu do tešku bubrežnu bolest. Za

umjerenu do tešku bolest jetre dodjeljuju se tri boda, a šest za metastaze solitarnih tumora i sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS, engl. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*).

3.4. Statističke metode

Kategorički su podaci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategoričkih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom, a između mjerenja McNemar-Bowkerovim testom ili Testom marginalne homogenosti. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dviju nezavisnih skupina korišten je Mann-Whitney U test (uz iskazanu razliku i 95 % raspon pouzdanosti razlike), a između triju i više nezavisnih skupina korišten je Kruskal Wallisov test (post hoc Conover).

Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc[®] Statistical Software version 20.218 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 36 bolesnika od kojih je 19 (53 %) žena. S obzirom na dijagnozu postavljenu biopsijom, 16 (44 %) bolesnika je s IgAN-om, po šest (16 %) bolesnika ima ili MGN ili PIGN, dok su ostale dijagnoze zastupljene kod manjeg broja bolesnika. IgAN bila je zastupljena kod 11 (69 %) muškaraca i pet (31 %) žena. MGN i PIGN imali su jednaku razdiobu po spolu – dva (33 %) muškarca i četiri (67 %) žene. Isključivo kod muškaraca bili su prisutni akutni intersticijski nefritis i tubularna oštećenja te IgA vaskulitis, a isključivo kod žena bolest minimalnih promjena, bolest tankih membrana, BPGN, FSGS i MPGN. (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika (spol i dijagnoza)

Spol	Broj (%) bolesnika	
Muškarci	17 (47)	
Žene	19 (53)	

Dijagnoza		Broj (%) bolesnika po spolu	
		Muškarci	Žene
Akutni intersticijski nefritis i tubularna oštećenja	1 (3)	1 (100)	-
Bolest minimalnih promjena	1 (3)	-	1 (100)
Bolest tankih membrana	2 (6)	-	2 (100)
Brzoprogresivni glomerulonefritis	1 (3)	-	1 (100)
Fokalna segmentalna glomeruloskleroza	1 (3)	-	1 (100)
IgA nefropatija	16 (44)	11 (69)	5 (31)
IgA vaskulitis	1 (3)	1 (100)	-
Membranoproliferativni glomerulonefritis	1 (3)	-	1 (100)
Membranski glomerulonefritis	6 (16)	2 (33)	4 (67)
Pauciimuni glomerulonefritis	6 (16)	2 (33)	4 (67)

Dob je bolesnika medijana 57 godina, u rasponu od 28 do najviše 76 godina. Indeks je tjelesne mase od 19,8 kg/m² do 42,5 kg/m² medijana 27,2 kg/m². Vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka kreću se od 90 mmHg do 180 mmHg, a dijastoličkog od 60 mmHg do 100 mmHg. Vrijednosti su proteinurije od 0,1 g do 30 g (Tablica 2).

Tablica 2. Osnovna obilježja ispitanika (dob, tjelesne mjere, vrijednosti arterijskog tlaka i proteinurije)

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najniže do najviše vrijednosti
Dob (godine)	57 (50 - 66,75)	28 - 76
Tjelesna visina (cm)	170 (162 - 177,5)	145 - 200
Tjelesna masa (kg)	79,5 (70,75 - 98,25)	52 - 170
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	27,2 (25,05 - 32,1)	19,8 - 42,5
Sistolički tlak (mmHg)	130 (120 - 140)	90 - 180
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (70 - 80)	60 - 100
Proteini (g)	1,7 (0,7 - 5,23)	0,1 - 30

Negativan nalaz na eritrocite ima samo jedan bolesnik. Najučestaliji komorbiditet je arterijska hipertenzija kod 25 (69 %) bolesnika, a šećernu bolest tip 2 ili reumatoidni artritis ima po pet (14 %) bolesnika. Ostali komorbiditeti nalaze se kod manjeg broja bolesnika (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema komorbiditetima

	Broj (%) bolesnika		Broj (%) bolesnika
Komorbiditeti		Komorbiditeti	
Arterijska hipertenzija	25 (69)	Kronična opstruktivna bolest pluća	1 (3)
Šećerna bolest tip 2	5 (14)	Moždani udar	1 (3)
Reumatoidni artritis	5 (14)	Koronarna bolest	1 (3)
Henoch-Schonleinova purpura	3 (8)	Plućna embolija	1 (3)
Hipotireoza	3 (8)	Pretilost	1 (3)
Fibrilacija atrijske	2 (6)	Raynaudov sindrom	1 (3)
Akutni infarkt miokarda	1 (3)	Seronegativni artritis	1 (3)
Aneurizma abdominalne aorte	1 (3)	Sistemijski eritemski lupus	1 (3)
Ankilozantni spondilitis	1 (3)	Sjögrenov sindrom	1 (3)
Bubrežne ciste	1 (3)	Stenoza lijeve bubrežne arterije	1 (3)
cANCA* vaskulitis	1 (3)	Tireoiditis	1 (3)
Diskoidni eritemski lupus	1 (3)	Tuberkuloza pluća	1 (3)
Imunotireopatija	1 (3)		

*cANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela

Vrijednosti su CCI-a (engl. *Charlson Comorbidity Index*) medijana tri, u rasponu do najviše sedam (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti CCI-a

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najniže do najviše vrijednosti
Charlsonov indeks komorbiditeta (CCI)	3 (2 – 5)	0 - 7

Iako su nešto više vrijednosti kreatinina nakon dvije godine, ne razlikuju se značajno od vrijednosti u trenutku biopsije. Vrijednosti eGFR-a također se ne razlikuju značajno nakon dvije godine u odnosu na trenutak biopsije (Tablica 5).

Tablica 5. Vrijednosti kreatinina i eGFR-a u trenutku biopsije i nakon dvije godine od biopsije za sve PBG

	Medijan (interkvartilni raspon) funkcije bubrega		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Trenutak biopsije	Nakon dvije godine			
Kreatinin	106 (72,5 – 256,5)	112 (77 – 280,8)	1,5	-13 do 50	0,77
eGFR	71 (25,3 – 99,8)	70 (22 – 99,8)	0,5	-6,5 do 7,0	0,94

*Wilcoxonov test

Provjerene su vrijednosti kreatinina i eGFR-a u trenutku biopsije i nakon dvije godine u slučaju najučestalijih dijagnoza postavljenih biopsijom.

U skupini bolesnika s IgAN-om dvije godine od biopsije vrijednosti kreatinina nešto su više, a eGFR-a nešto niže, ali bez značajne razlike u odnosu na vrijednosti u trenutku biopsije (Tablica 6).

Tablica 6. Vrijednosti kreatinina i eGFR-a u trenutku biopsije i nakon dvije godine kod bolesnika s dijagnozom IgAN (n = 16)

IgA nefropatija	Medijan (interkvartilni raspon) funkcije bubrega		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Trenutak biopsije	Nakon dvije godine			
Kreatinin	107 (90 – 196)	118 (96 – 306,3)	34,8	-4 do 189,5	0,09
eGFR	79 (44 – 96,5)	69 (23,5 – 82)	-5,5	-42 do 3,5	0,26

*Wilcoxonov test

U skupini bolesnika s MGN-om dvije godine od biopsije vrijednosti su kreatinina podjednake i bez značajne razlike u odnosu na vrijednosti u trenutku biopsije (Tablica 7).

Tablica 7. Vrijednosti kreatinina i eGFR-a u trenutku biopsije i nakon dvije godine kod bolesnika s dijagnozom MGN-a (n = 6)

Membranski glomerulonefritis	Medijan (interkvartilni raspon) funkcije bubrega		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Trenutak biopsije	Nakon dvije godine			
Kreatinin	69,5 (61 – 73)	69,5 (53 – 81)	6	-20 do 272	0,31
eGFR	97,5 (86 – 113)	107 (81 – 112)	-4,5	-16 do 23	0,34

*Wilcoxonov test

U skupini bolesnika s PIGN-om dvije godine od biopsije vrijednosti su kreatinina niže, ali bez značajne razlike u odnosu na vrijednosti u trenutku biopsije (Tablica 8).

Tablica 8. Vrijednosti kreatinina i eGFR-a u trenutku biopsije i nakon dvije godine kod bolesnika s dijagnozom PIGN-om (n = 6)

Pauciimuni glomerulonefritis	Medijan (interkvartilni raspon) funkcije bubrega		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Trenutak biopsije	Nakon dvije godine			
Kreatinin	401 (246,3 – 468)	215 (153,5 – 277,5)	-164	-	0,31
eGFR	14 (8,8 – 21)	22 (17,5 – 35,8)	11,5	-	0,44

*Wilcoxonov test

U trenutku biopsije značajno su više vrijednosti kreatinina kod dijagnoze PIGN-a u odnosu na ostale skupine (Kruskal Wallis test, P = 0,003).

Nakon dvije godine kreatinin ima značajno niže vrijednosti kod MGN-a u odnosu na ostale skupine (Kruskal Wallis test, P = 0,04), a eGFR je značajno niži kod dijagnoze PIGN-a samo u odnosu na MGN (Kruskal Wallis test, P = 0,04) (Tablica 9).

Tablica 9. Vrijednosti kreatinina i eGFR-a u trenutku biopsije i nakon dvije godine kod bolesnika s dijagnozom PIGN-a u odnosu na ostale najčešće PBG

Pauciimuni glomerulonefritis	Medijan (interkvartilni raspon) funkcije bubrega			<i>P</i> *
	Pauciimuni glomerulonefritis (n = 6)	IgA nefropatija (n = 16)	Membranski glomerulonefritis (n = 6)	
Trenutak biopsije				
Kreatinin	335,5 (219 – 404)	114,5 (91 – 219,5)	69,5 (91 – 73)	0,003†
eGFR	16 (10 – 30)	75 (39,5 – 95)	97,5 (86 – 113)	0,003‡
Nakon dvije godine				
Kreatinin	215 (153,5 – 277,5)	118 (95,5 – 306,3)	69,5 (53 – 81)	0,04§
eGFR	22 (17,5 – 32,8)	69 (23,5 – 82)	107 (81 – 112)	0,04

*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

[†]na razini P<0,005 značajno su više vrijednosti kod PIGN-a u odnosu na ostale skupine

[‡]na razini P<0,005 značajno su niže vrijednosti kod PIGN-a u odnosu na ostale skupine

[§]na razini P<0,005 značajno su više vrijednosti kod MGN-a u odnosu na ostale skupine

^{||}na razini P<0,005 značajno su niže vrijednosti kod PIGN-a u odnosu na MGN

Nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema stadiju KBB-a u trenutku biopsije i nakon dvije godine od biopsije kod svih ispitanika, kao niti kod ispitanika s najučestalijom dijagnozom IgAN-a (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela bolesnika prema stadiju KBB-a u trenutku biopsije i nakon dvije godine kod svih bolesnika i kod bolesnika s IgAN-om

Stadij KBB	Broj (%) ispitanika prema stadiju KBB		P*
	Trenutak biopsije	Nakon 2 godine	
Svi bolesnici			
1.	11 (31)	9 (25)	0,56
2.	7 (19)	9 (25)	
3a.	4 (11)	2 (6)	
3b	5 (14)	2 (6)	
4	4 (11)	6 (16)	
5	5 (14)	8 (22)	
IgA nefropatija (n = 16)			
1.	5 / 16	3 / 16	0,23 [†]
2.	4 / 16	5 / 16	
3a.	2 / 16	1 / 16	
3b	3 / 16	1 / 16	
4	2 / 16	3 / 16	
5	0	3 / 16	

*McNemar – Bowkerov test; [†]Test marginalne homogenosti

Na dijalizu je išlo šest (16 %) bolesnika, a smrtni ishod imaju tri (8 %) bolesnika, od čega su dva s dijagnozom PIGN-a (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela bolesnika prema dijalizi i ishodu

	Broj (%) ispitanika
Dijaliza	
Ne	29 (81)
Da	6 (16)
<i>Nepoznato</i>	1 (3)
Ishod	
Živ	33 (92)
Umro	3 (8)

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema spolu i prisutnim komorbiditetima u odnosu na ishod liječenja (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela ispitanika prema spolu i prisutnim komorbiditetima s obzirom na ishod liječenja

	Broj (%) ispitanika s obzirom na ishod			<i>P</i> *
	Živ	Smrtni ishod	Ukupno	
Spol				
Muškarci	15 (46)	2 / 3	17 (47)	0,59
Žene	18 (55)	1 / 3	19 (53)	
Prisutni komorbiditeti				
Ne	8 (24)	1 / 3	9 (25)	>0,99
Da	25 (76)	2 / 3	27 (75)	

*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u dobi ispitanika i BMI-u s obzirom na ishod liječenja (Tablica 13).

Tablica 13. Razlike u dobi ispitanika i u indeksu tjelesne mase s obzirom na ishod liječenja

	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na ishod liječenja		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	Živ (n = 33)	Smrtni ishod (n = 3)			
Dob ispitanika (godine)	57 (49 – 66)	67 (min 55 – max 67)	3	-	0,47
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	26,4 (24,9 – 30,9)	34,4 (min 27,9 – max 42,5)	6	-	0,08

*Mann Whitney U test

5. RASPRAVA

Istraživanje je provedeno na 36 bolesnika s patohistološki potvrđenom dijagnozom PBG-a. U ovom je istraživanju prevalencija PBG-a neznatno viša kod žena, što je u suprotnosti sa studijama provedenim na većim uzorcima u kojima je prevalencija veća kod muškaraca (21, 22). Pretpostavka je da je ova razlika posljedica malog broja ispitanika koji su ispunjavali kriterije uključivanja u studiju.

Jedan je od ciljeva ovog istraživanja određivanje prevalencije pojedinih primarnih glomerularnih bolesti.

Utvrđena je najveća prevalencija IgAN-a. Isto se može pronaći u izvještaju Hrvatskog registra biopsija nativnih bubrega iz 2019. godine (23). S druge strane, u Kini je učestalost IgAN-a nešto veća, što se može objasniti populacijskim probirom na hematuriju i proteinuriju koji ne postoji u Hrvatskoj te različitim indikacijama za biopsiju bubrega (5). Nešto više od trećine oboljelih od IgAN-a u ovom su istraživanju muškarci. U usporedbi s drugim europskim zemljama, spolna je razlika izraženija nego u Finskoj, a manje izražena nego u Makedoniji (24, 25). U literaturi se ta razlika objašnjava hormonskim, imunološkim, genetskim, okolišnim i psihološkim faktorima (26).

Prema već spomenutom Registru biopsija nativnih bubrega iz 2019. godine, prevalencija je MGN-a u Hrvatskoj 8 %, a PIGN-a 10 %, te je nešto manja od vrijednosti dobivenih u ovom istraživanju (23). Za razliku od ove studije u koju su uključeni ispitanici s isključivo primarnim PIGN-om, ta se bolest u izvješću Registra i ostaloj pregledanoj literaturi svrstava u sekundarnu bubrežnu bolest bez podataka o onima kojima je bolest ograničena na bubrege. Utvrđena je jednaka spolna raspodjela prevalencije obje bolesti s predominacijom u žena. Međutim, meta-analizom Sogon i suradnika na više od 1700 ispitanika uočena je dvostruko veća prevalencija MGN-a kod muškaraca pa se mal broj ispitanika opet nameće kao ograničavajući čimbenik ovog istraživanja (27). Literaturni su podaci o prevalenciji primarnog PIGN-a manjkavi.

Opća je prevalencija bolesti tankih membrana slična onoj u drugim istraživanjima gdje iznosi oko 5 %. Iako se spolna distribucija značajno razlikuje od drugih studija, u literaturi se može pronaći podatak o nešto većoj učestalosti kod žena pa se ovakav rezultat može protumačiti nedovoljno velikim uzorkom (28). Na sličan se način mogu objasniti dobiveni rezultati prevalencije akutnog intersticijskog nefritisa i tubularnih oštećenja te IgA vaskulitisa (26, 29, 30).

Prevalencija MPGN-a varira u različitim studijama. Dobiveni je rezultat u skladu s jednom meksičkom studijom, a razlikuje se od američkih, azijskih, ali i hrvatskih (23, 31 – 33). Pretpostavka je da je uzrok tih varijacija nerazlikovanje primarnog oblika bolesti od sekundarnog.

Utvrđena prevalencija bolesti minimalnih promjena nešto je manja nego u većim istraživanjima, a slično je i s BPGN-om i FSGS-om (26, 34 – 36). Studija s više ispitanika dala bi relevantnije rezultate.

Osim prevalencije, ispitano je koja je PBG najviše pogoršala bubrežnu funkciju dvije godine nakon biopsije. Zbog statističkih ograničenja koja proizlaze iz malog uzorka, uspoređivala se bubrežna funkcija samo za tri najzastupljenije bolesti – IgAN, MGN i PIGN.

Iako ni kod jedne bolesti nije došlo do značajnog smanjenja bubrežne funkcije tijekom dvije godine, najveći pad eGFR-a utvrđen je kod IgAN-a. Godišnja promjena eGFR-a u studijama koje su pratile puno veći broj pacijenata s IgAN-om kroz 11 i 20 godina iznosi $-0.8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ i $-1,3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, što je, ekstrapolirano na dvogodišnje razdoblje, prosječno nešto manje nego u ovoj studiji (37, 38). Progresija IgAN-a može se objasniti nedostatkom drugih terapijskih mogućnosti osim glukokortikoida s obzirom na to da imunosupresivna terapija nije pokazala značajan utjecaj na tijek bolesti. Premda ne postoji značajna razlika u raspodjeli bolesnika prema stadiju KBB-a u trenutku biopsije i nakon dvije godine ni za jednu bolest, činjenica da je dvije godine nakon biopsije identificirano više oboljelih od IgAN-a u završnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD, engl. *End-stage Renal Disease*) govori u prilog sklonosti progresije te bolesti usprkos liječenju. S obzirom na njezinu sporu progresiju od 10 do 20 godina koju opisuju druge studije, za očekivati je da bi se značajan porast bolesnika u ESRD-u vidio nakon dužeg praćenja (39, 40).

Blago povećanje eGFR-a kod oboljelih od MPGN-a i PIGN-a očekivano je s obzirom na to da za obje PBG postoji više linija liječenja. U retrospektivnoj studiji koja je tijekom šest godina pratila bubrežnu funkciju oboljelih od MGN-a, značajno pogoršanje bubrežne funkcije uočeno je 2,5 godine od dijagnoze (41). Moguće je da bi rezultati ovog istraživanja korelirali s tim da su pacijenti praćeni kroz duži vremenski period. Porast eGFR-a tijekom praćenja pacijenata s PIGN-om vidi se i u drugim istraživanjima. Unatoč tomu, ovim je istraživanjem dokazano da skupina bolesnika s PIGN-om ima značajno lošiju bubrežnu funkciju dvije godine od dijagnoze u usporedbi s MGN-om. To može biti razlog zbog kojeg se ESRD razvije u 18 % bolesnika s PIGN-om, a samo u 10 % oboljelih od MGN-a (42, 43). ESRD je vjerojatan uzrok veće

smrtnosti od PIGN-a koja se može pronaći u drugim studijama, a i dva od tri smrtna ishoda u ovom istraživanju odnose se upravo na oboljele od PIGN-a (44, 45).

Arterijska je hipertenzija u ovom istraživanju, kao i u brojnim drugima, vodeći komorbiditet (36, 45). Pregledom dostupne literature i povišen i snižen BMI te starija dob povezuju se s lošijim ishodom (18, 19, 47 – 49). Bilo kakva povezanost dobi, spola, komorbiditeta ili BMI-a sa smrtnim ishodom izostala je u ovom istraživanju najvjerojatnije zbog malog broja ispitanika i kratkog vremena praćenja.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- IgAN je PBG s najvećom prevalencijom
- PIGN je PBG s najvećim mortalitetom
- nema statistički značajne razlike u ishodu bolesti kod pacijenata različitog spola, dobi, indeksa tjelesne mase i komorbiditeta
- IgAN je najviše pogoršala bubrežnu funkciju dvije godine nakon biopsije
- PIGN ima statistički značajno lošiju bubrežnu funkciju dvije godine nakon biopsije u usporedbi s membranskim glomerulonefritisom
- nema statistički značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema stadiju KBB-a u trenutku biopsije i dvije godine nakon biopsije kod svih ispitanika, kao niti kod ispitanika s najučestalijom dijagnozom IgAN.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ciljevi su ovog istraživanja odrediti prevalenciju pojedinih primarnih bolesti glomerula (PBG), ispitati ishod pojedine PBG dvije godine nakon biopsije bubrega, ispitati postoje li razlike u ishodu bolesti kod pacijenata različitog spola, dobi, indeksa tjelesne mase i komorbiditeta, ispitati koja je PBG najviše pogoršala bubrežnu funkciju dvije godine nakon biopsije te ispitati postoji li povezanost patohistološke dijagnoze PBG i stupnja kronične bubrežne bolesti u trenutku biopsije i dvije godine nakon.

Nacrt studije: Presječna studija.

Ispitanici i metode: U istraživanje je bilo uključeno 36 ispitanika s patohistološki dokazanom dijagnozom PBG-a koji se kontroliraju na Zavodu za nefrologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, kojima je biopsija rađena u razdoblju od veljače 2018. do kraja siječnja 2019. godine. Iz istraživanja su bili isključeni bolesnici s bubrežnim presatkom. Demografski i klinički podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti – dob, spol, visina, tjelesna masa, primarna glomerularna bolest, pridružene bolesti, datum biopsije, vrijednost kreatinina u trenutku biopsije, vrijednost kreatinina dvije godine nakon biopsije, prisutnost eritrociturije i proteinurije te je li pacijent/ica na dijalizi. Za izračun procjene glomerularne filtracije korištena je CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) formula prilagođena visini i težini.

Rezultati: Utvrđena je najveća prevalencija imunoglobulin A nefropatije i ona je najviše pogoršala bubrežnu funkciju tijekom dvije godine. Pauciimuni glomerulonefritis imao je najveći mortalitet i statistički značajno lošiju bubrežnu funkciju dvije godine nakon biopsije u usporedbi s membranskim glomerulonefritsom.

Zaključak: Na temelju patohistološke dijagnoze PBG-a može se pretpostaviti kakva će biti bubrežna funkcija dvije godine nakon postavljanja dijagnoze.

Ključne riječi: bolest glomerula, bubrežna funkcija, praćenje

8. SUMMARY

Title: Primary glomerular disease as a prognostic value in monitoring of kidney function

Objectives: This research aims to determine the prevalence of each primary glomerular disease (PGD), to examine the outcome of each PGD two years after the kidney biopsy, to examine if there are any differences in the outcomes of patients of different gender, age, body mass index and comorbidities, to examine which PGD caused kidney function to deteriorate the most two years after the biopsy, to examine if there is a correlation between the pathohistological diagnosis of PGD and the stage of chronic kidney disease at the time of biopsy and two years after it.

Study Design: Cross-sectional study.

Participants and Methods: The study involved 36 patients with a pathohistological diagnosis of PGD who had been monitored at the Department of Nephrology at the University Hospital Centre Osijek and underwent biopsy between February 2018 and the end of January 2019. Patients with kidney transplant were excluded from this study. Demographic and clinical data were collected from medical history – age, gender, height, body mass, PGD, comorbidities, biopsy date, serum creatinine levels at the time of biopsy, serum creatinine levels two years after biopsy, presence of erythrocyturia and proteinuria, and if the patient is on dialysis. CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) equation adjusted for height and weight was used to estimate the glomerular filtration rate.

Results: The research determined the highest prevalence of immunoglobulin A nephropathy and that this type of disease caused the highest deterioration of kidney function during a two-year period after the biopsy. Pauci-immune glomerulonephritis had the highest mortality rate and statistically significantly worse kidney function two years after the biopsy compared to membranous glomerulonephritis.

Conclusion: Kidney function can be predicted based on the pathohistological diagnosis of PGD two years after the biopsy.

Keywords: glomerular disease, kidney function, monitoring

9. LITERATURA

1. Galešić K i sur. Bolesti glomerula – primarne i sekundarne. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Mihić D, Mirat J, Včev A. Interna medicina. Osijek: Medicinski fakultet u Osijeku; 2021.
3. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *The Lancet*. 2016 May 14;387(10032):2036–48.
4. McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010 Nov 10;26(2):414–30.
5. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Seminars in Nephrology*. 2018 Sep 1;38(5):435–42. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177015/>. Datum pristupa: 01.05.2023.
6. Wu M, Chen Y, Chiu I, Wu M. Genetic insight into primary glomerulonephritis. *Nephrology*. 2022 Jun 23;27(8):649–57.
7. van de Logt AE, Fresquet M, Wetzels JF, Brenchley P. The anti-PLA2R antibody in membranous nephropathy: what we know and what remains a decade after its discovery. *Kidney International*. 2019 Dec;96(6):1292–302. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611068/>. Datum pristupa: 12.05.2023.
8. Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic Syndrome. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2020 Dec;47(4):597–613.
9. Li H, Wang F, Jia J, Yan T, Liu Y, Lin S. The difference between patients with nephrotic syndrome and nephrotic-range proteinuria in IgA nephropathy: a propensity score matched cohort study. *BMC Nephrology*. 2022 Apr 29;23(1).
10. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med*. 2011;108(1):33-6.

11. Poggio ED, McClelland RL, Blank KN, Hansen S, Bansal S, Bomback AS, i sur. Systematic Review and Meta-Analysis of Native Kidney Biopsy Complications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020 Oct 15;15(11):1595–602.
12. Zeng C, Nan Y, Xu F, Lei Q, Li F, Chen T, i sur. Identification of glomerular lesions and intrinsic glomerular cell types in kidney diseases via deep learning. *The Journal of Pathology*. 2020 Jul 7;252(1):53–64.
13. Liu Q, Liu J, Lin B, Zhang Y, Ma M, Yang M, i sur. Novel Biomarkers in Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*. 2022 Apr 22;13. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9074781/>. Datum pristupa: 10.05.2023.
14. Wang B, Zhu Z, Huang F, Huang H, Tu L, Wang Y, i sur. Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predicts outcome of TAC-based treatment for idiopathic membranous nephropathy patients. *BMC Nephrology*. 2022 Sep 7;23(1).
15. Suzuki H. Biomarkers for IgA nephropathy on the basis of multi-hit pathogenesis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2018 May 8;23(1):26–31.
16. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, i sur. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021 Oct 1;100(4):753–79. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556300/>. Datum pristupa: 10.05.2023.
17. Maixnerova D, El Mehdi D, Rizk DV, Zhang H, Tesar V. New Treatment Strategies for IgA Nephropathy: Targeting Plasma Cells as the Main Source of Pathogenic Antibodies. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Jan 1;11(10):2810.
18. Chembo CL, Marshall MR, Williams LC, Walker RJ, Lynn KL, Irvine J, i sur. Long-term outcomes for primary glomerulonephritis: New Zealand Glomerulonephritis Study. *Nephrology*. 2015 Oct 28;20(12):899–907.
19. Ayar Y, Ersoy A, Isiktas E, Ocakoglu G, Yildiz A, Oruc A, i sur. The analysis of patients with primary and secondary glomerular diseases: A single-center experience. *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2016 Oct 1;19:28–35. Dostupno na adresi:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1561541316300151>. Datum pristupa: 12.05.2023.

20. Marušić M, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 6. izdanje. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
21. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, Miller JA, Scholey JW, Troyanov S. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008 May 25;23(7):2247–53.
22. Li Y, Yu X, Zhang W, Lv J, Lan P, Wang Z, i sur. Epidemiological characteristics and pathological changes of primary glomerular diseases. Tu WJ, editor. *PLOS ONE*. 2022 Aug 18;17(8):e0272237.
23. Laganović M, Gellineo L, Bulimbašić S, Šulc S, Škegro D, Minažek M, i sur.. Report of The Croatian Registry of Native Kidney Biopsies for Year 2019. *Acta clinica Croatica*. 2021.;60.(Supplement 1):173-179.
24. Geddes CC. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003 Aug 1;18(8):1541–8.
25. Polenakovic M, Grcevska L, Dzikova S. The incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in the Republic of Macedonia--long-term follow-up. 2003 Jul 1;18(90005):26v27.
26. Beckwith H, Lightstone L, McAdoo S. Sex and Gender in Glomerular Disease. 2022 Mar 1;42(2):185–96.
27. Hogan SL, Muller KE, Charles J, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 1995 Jun;25(6):862–75.
28. Sue YM, Huang JJ, Hsieh RY, Chen FF. Clinical features of thin basement membrane disease and associated glomerulopathies. *Nephrology*. 2004 Feb;9(1):14–8.
29. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein). *Current Opinion in Rheumatology*. 2013 Mar;25(2):171–8.

30. Raghavan R, Eknayan G. Acute interstitial nephritis - a reappraisal and update. *Clinical Nephrology*. 2014 Sep 1;82(3):149–62. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25079860/>. Datum pristupa: 21.05.2023.
31. Mendoza-Cerpa CA, Soto-Abraham MV. Prevalence of membranoproliferative glomerulonephritis at Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” over a 5-year period. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2017 Oct;80(4):197–203.
32. Yusuf MdG, Das B, Shaha A, Hossain MdZ. Histopathological types in adult nephrotic syndrome. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016;27(3):576.
33. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an Old Entity. *New England Journal of Medicine*. 2012 Mar 22;366(12):1119–31.
34. Purohit S, Piani F, Ordoñez FA, de Lucas-Collantes C, Bauer C, Cara-Fuentes G. Molecular Mechanisms of Proteinuria in Minimal Change Disease. *Frontiers in Medicine*. 2021 Dec 23;8.
35. Meel S. POS-155 A Five Year Retrospective Study to Determine the Characteristics of Rapidly Progressive Glomerulonephritis from Three Tertiary Hospitals in Gauteng, South Africa. *Kidney International Reports*. 2021 Apr;6(4):S63.
36. Kitiyakara C, Kopp JB, Eggers P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Seminars in Nephrology*. 2003 Mar;23(2):172–82.
37. Sim JJ, Bhandari SK, Batech M, Hever A, Harrison TN, Shu YH, i sur. End-Stage Renal Disease and Mortality Outcomes Across Different Glomerulonephropathies in a Large Diverse US Population. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018 Feb 1;93(2):167–78. Dostupno na adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619617308376>. Datum pristupa: 21.05.2023.
38. Storrar J, Chinnadurai R, Sinha S, Kalra PA. The epidemiology and evolution of IgA nephropathy over two decades: A single centre experience. Sahin Y, editor. *Plos One*. 2022 Sep 1;17(9):e0268421.

39. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Craig JC, Vecchio M, i sur. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Mar 12. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162319/>. Datum pristupa: 21.05.2023.
40. Selvaskandan H, Gonzalez-Martin G, Barratt J, Cheung CK. IgA nephropathy: an overview of drug treatments in clinical trials. 2023 Jan 1;31(12):1321–38.
41. Rozenberg I, Kotliroff A, Zahavi T, Benchetrit S. Outcome of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Retrospective Study. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(3):186-189.
42. Day CJ, Howie AJ, Nightingale P, Shabir S, Adu D, Savage CO, i sur. Prediction of ESRD in Pauci-immune Necrotizing Glomerulonephritis: Quantitative Histomorphometric Assessment and Serum Creatinine. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010 Feb;55(2):250–8.
43. Storrar J, Gill-Taylor T, Raghavan Chinnadurai, Constantina Chrysochou, Dimitrios Poulikakos, Rainone F, i sur. A low rate of end-stage kidney disease in membranous nephropathy: A single centre study over 2 decades. 2022 Oct 13;17(10):e0276053–3.
44. Zaworski J, Gnemmi V, Bataille P, i sur. Early Renal Recovery after the First Flare of Pauci-Immune Glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 2022;53(1):59-68.
45. Ellis CL, Manno RL, Havill JP, Racusen LC, Geetha D. Validation of the new classification of pauci-immune glomerulonephritis in a United States cohort and its correlation with renal outcome. 2013 Oct 4;14(1).
46. Quirós P, Ceballos M, Remon C, Hernández Romero MC, Benavides B, Pérez Pérez-Ruilópez MA, i sur. [Systemic arterial hypertension in primary chronic glomerulonephritis: prevalence and its influence on the renal prognosis]. 2005 Jan 1;25(3):250–7.
47. Chen X, Chen SC, Li Z, Pan X, Jia Y, Hu Z, i sur. Correlation of Body Mass Index with Clinicopathologic Parameters in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. 2022 Jun 1;Volume 15:1897–909.

48. Wang Q, Zhang JJ, Dou WJ, Zeng HQ, Shi PP, Wu J. Impact of body mass index on primary immunoglobulin A nephropathy prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(5):1067-1078.
49. Mehmet K, Yildiz A, Yusuf Yavuz F, Covic A, Ortiz A, Siriopol D. The role of body mass index on IgA nephropathy prognosis: a systematic review and meta-analysis. 2022 Mar 12;54(10):2567–79.

10. ŽIVOTOPIS

Davor Jakuš

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek

Tel.: 031/512-800

Mjesto i datum rođenja:

Vinkovci, 25. rujna 1996.

Adresa: A. B. Šimića 17, 32 100 Vinkovci

Tel.: 095/393-26-96

E-mail: davor.jakus3@gmail.com

OBRAZOVANJE

2016. – 2023. – Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek

2011. – 2015. – Gimnazija Matije Antuna Reljkovića Vinkovci

2003. – 2011. – Osnovna škola „Antun Gustav Matoš“ Vinkovci

ČLANSTVA

2019. – 2023. – član međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska – CroMSIC
(engl. *Croatian Medical Students International Committee*)

AKTIVNOSTI

2023. – pasivni sudionik na 27. Danima internista Slavonije i Baranje u Osijeku

2022. – volonter na 1. simpoziju *Organizirajmo zdravstvo* u Osijeku

2018. – 2019. – demonstrator na kolegiju Anatomija

2017. – aktivni sudionik na Festivalu znanosti