

Predviđanje ishoda IgA nefropatije temeljem kombinacije histološkog i kliničkog stupnjevanja bolesti

Fadljević, Tino

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:598516>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tino Fadljević

PREDVIĐANJE ISHODA IGA NEFROPATIJE TEMELJEM KOMBINACIJE
HISTOLOŠKOG I KLINIČKOG STUPNJEVANJA BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2022

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tino Fadljević

PREDVIĐANJE ISHODA IGA NEFROPATIJE TEMELJEM KOMBINACIJE
HISTOLOŠKOG I KLINIČKOG STUPNJEVANJA BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2022

Mentor rada: prof. dr. sc. Gordana Đorđević, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 3.6.2022 u/na Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Lidija Orlić, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)
2. Izv. prof. prim. dr. sc. Stela Živčić-Ćosić, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Emina Babarović, dr. med.

Rad sadrži 43 stranice, 8 slika, 9 tablica, 65 literaturnih navoda.

Zahvala

Prvobitno bi se htio zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. Gordani Đorđević, dr. med., na pomoći pri izradi diplomskog rada. Zahvaljujući njoj, dobio sam iskustvo u istraživačkom radom te mi je pobuđen interes za isti. Također, htio bih se zahvaliti i doc. dr. sc. Ivanu Dražiću, prof. u pomoći pri statističkoj obradi podataka i njezinom razumijevanju. Nemjerljivo hvala mojoj obitelji, prijateljima i kolegama koji su bili uz mene kao podrška u savladavanju svih stepenica tokom studija, zahvaljujući kojima je taj put bio lakši.

Sadržaj rada

1. Uvod.....	1
1.1. Etiopatogeneza IgA nefropatije.....	1
1.2. Klinička slika IgA nefropatije	1
1.3. Patologija IgA nefropatije	2
1.4. Klasifikacija IgA nefropatije.....	4
1.5. Prognoza IgA nefropatije	6
2. Svrha rada	9
3. Materijali i postupci	9
4. Rezultati	12
4.1. Osnovne karakteristike	12
4.2. Usporedba histoloških lezija i kliničkih parametara	14
4.3. Usporedba kliničkih parametara i histoloških lezija s razvojem ESRD-a	21
4.4. Predviđanje rizika za razvoj ESRD-a.....	25
5. Rasprava.....	27
6. Zaključak.....	30
7. Sažetak	30
8. Summary	31
9. Literatura.....	33
10. Životopis.....	43

Popis korištenih skraćenica i akronima

IgA – imunoglobulin A

IgG- imunoglobulin G

IgAN – imunoglobulin A nefropatija

IgA1 – imunoglobulin A1 podtip IgA protutijela

Gd-IgA1 – galaktoza deficijentni IgA1 (eng. Galactose-deficient immunoglobulin A1)

HR- vezna regija (eng. Hinge region)

MEST (C) - M – mezangijalna proliferacija

E – endokapilarna proliferacija

S – segmentalna glomeruloskleroza

T – tubularna atrofija/intersticijska fibroza

C – ekstrakapilarna proliferacija

C3 - komponenta 3 komplementa

ESRD – završni stadij bubrežne bolesti (eng. End-stage renal disease)

eGFR - procijenjena brzina glomerularne filtracije (eng. Estimated glomerular filtration rate)

IBIS – integrirani bolnički informacijski sustav

KBC – Klinički bolnički centar

PAS bojenje – perjodna kiselina i Shiffov reagens (eng. Periodic acid-Schiff stain)

AS – aritmetička sredina

SD- standardna devijacija

IKR – interkvartilni raspon

ROC krivulja– analiza krivuljom osjetljivosti (eng. Receiver operating characteristic)

RAS – renin-angiotenzin sustav

Ž – žensko

M – muško

CI – interval sigurnosti (eng. Confidence interval)

AUC – površina ispod krivulje (eng. Area under curve)

OR – omjer rizika (eng. Odds ratio)

1. Uvod

Imunoglobulin A nefropatija (IgA nefropatija/IgAN) jest najčešći primarni glomerulonefritis u svijetu s incidencijom 2.5/100000 u godini. (1) IgAN nosi i naziv Bergerova bolest s obzirom da je ovu bolest prvi put opisao francuski nefrolog i patolog Jean Berger, zajedno sa svojom suradnicom Nicole Hinglais, 1968. godine. (2)

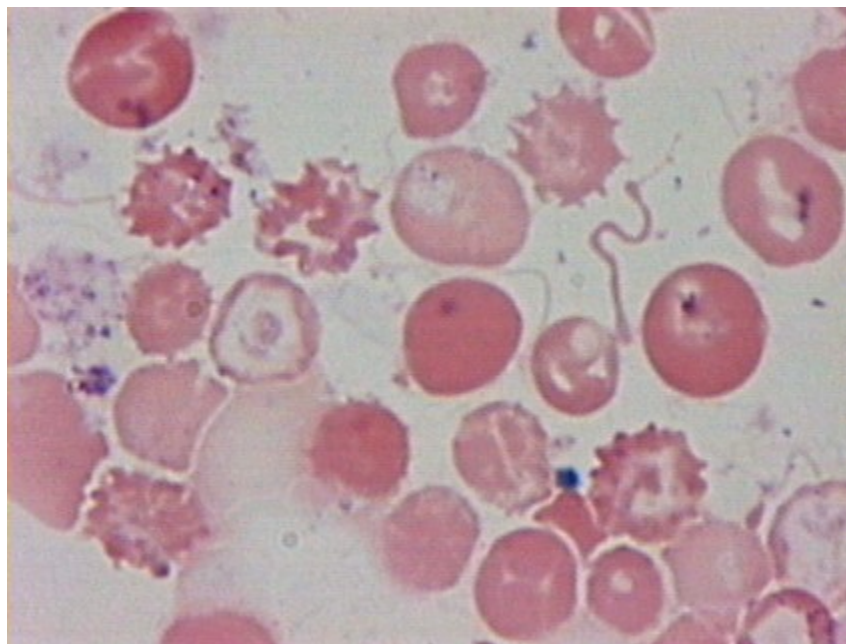
1.1. Etiopatogeneza IgA nefropatije

IgAN se definira kao autoimuna bolest koju karakterizira taloženje imunokompleksa koji sadrže slabo glikolizirana IgA1 protutijela u mezangiju glomerula. Osnovu bolesti čine slabo glikozilirana IgA1 protutijela (eng. Galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) na mjestu vezne regije (eng. Hinge region, HR) čijom prisutnošću se stvaraju protutijela klase IgA i IgG (anti-Gd-IgA1-IgG/IgA). Anti-Gd-IgA1 protutijela se potom vežu za Gd-IgA1 u patogene imunokomplekse koji se talože u mezangiju i uzrokuju upalu glomerula. Patogeneza bolesti se danas temelji na teoriji višestrukog udara (eng. Multiple-hit theory) prema kojoj "prvi udarac" predstavlja povećana prisutnost cirkulirajućih Gd-IgA1 protutijela. "Drugi udarac" čini nastanak anti-Gd-IgA1 protutijela (za čiji se nastanak smatra da su posredovani bakterijskom ili/i virusnom infekcijom), "treći udarac" jest vezivanje anti-Gd-IgA1 protutijela za Gd-IgA1 protutijela u patogene imunokomplekse. Posljednji, "četvrti udarac" čini taloženje tih imunokompleksa u mezangij glomerula, stanična aktivacija i inicijacija glomerularne upale. (3)

1.2. Klinička slika IgA nefropatije

Klinička slika IgAN varira od benignih pojava kao što su asimptomatska proteinurija i mikroskopska hematurija pa sve do teške kliničke slike kroničnog bubrežnog zatajenja. U

najvećem broju slučajeva (40-50% bolesnika) prva manifestacija IgAN jest makroskopska hematurija. Slika 1.



Slika 1. Citološkom analizom utvrđuje se prisutnost dismorfnih eritrocita (>80%), bojenje May-Gruenwald -Giemsa, x1000). Autor se zahvaljuje doc. dr. sc. Ireni Seili Bekafigo, dr. med. na posudbi slike.

Makroskopska hematurija se najčešće pojavljuje uz infekciju sluznice, posebice sluznice gornjeg dišnog sustava zbog čega je nazvana sinfaringitičkom hematurijom. (4) Ostale prezentacije IgAN čine, već spomenuti, asimptomatski nalazi u urinu, u smislu asimptomatske proteinurije i mikroskopske hematurije, akutni nefritički sindrom, nefrotski sindrom, brzoprogresivni glomerulonefritis i kronično bubrežno zatajenje. (5-7)

1.3. Patologija IgA nefropatije

Za potvrdu dijagnoze IgAN nužna je biopsija bubrega s patohistološkom analizom tkiva bubrega. Patohistološka analiza uključuje tri metode čiji se nalazi međusobno upotpunjuju za dijagnozu

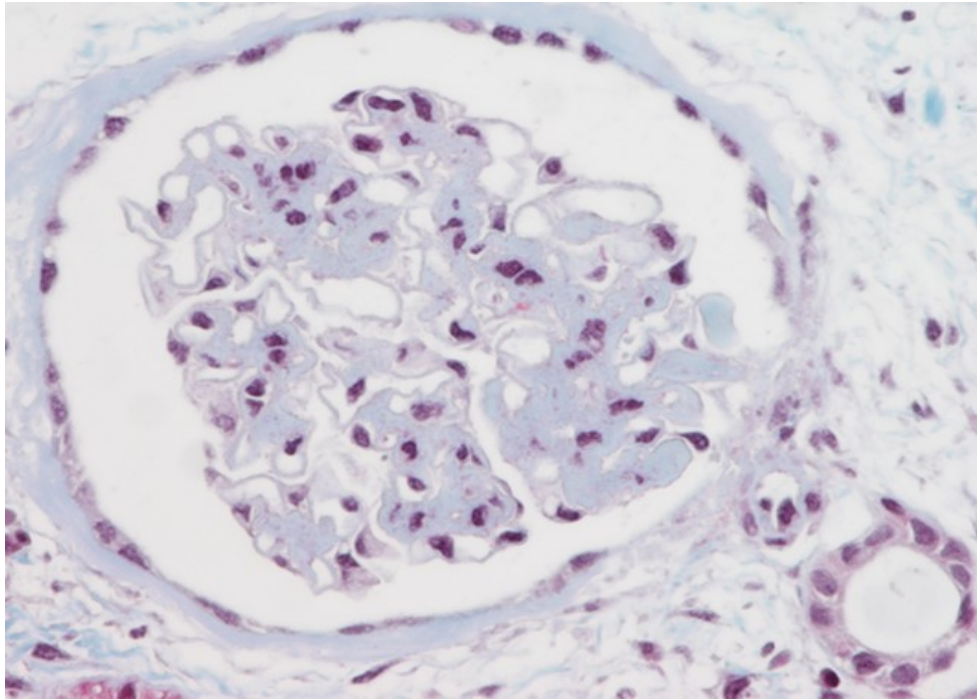
bolesti, a to su: svjetlosna, imunofluorescentna i elektronska mikroskopija. (8,9) Svjetlosnom mikroskopijom mogu se zamjetiti različite patomorfološke promjene kao što su: minimalne promjene, endokapilarna (eng. endocapillary hypercellularity, E), mezangijalna (eng. mesangial hypercellularity, M) i ekstrakapilarna (eng. crescent formation, C) proliferacija, segmentalna glomeruloskleroza (eng. segmental sclerosis, S) i tubulointersticijska atrofija/fibroza (eng. tubule-interstitial atrophy/fibrosis, T).

Prisutnost depozita IgA protutijela se može prikazati imunohistokemijski i pregledom fluorescentnim mikroskopom smrznutog tkiva ili imunoperoksidaznim bojenjem parafinskih rezova. (9) Najčešće mjesto depozita imunokompleksa, koji sadrže IgA protutijela, čini mezangij pritom se češće talože po difuznom tipu, a rjeđe fokalno. (10) Osim prisutnosti IgA protutijela, čiji nalaz može biti dominantan ili kodominantan, moguće je i naći depozite imunokompleksa s IgG protutijelima (11-13) kao i komponente komplementa C3 što sugerira da se radi o alternativnom putu aktivacije komplementa. (14)

Elektronska mikroskopija ima ključnu ulogu u pružanju informacija kojima se potvrđuje dijagnoza IgAN posebice u slučaju nejasnog nalaza svjetlosnom i imunofluorescentnom mikroskopijom. Elektronskom mikroskopijom se mogu pronaći depoziti imunokompleksa u mezangijskom i paramezangijskom prostoru te su glavno ultrastrukturno obilježje IgAN. Depoziti imunokompleksa uobičajeno su maleni, izduženi i smješteni na granici između površine kapilarnog lumena i mezangijskog matriksa (15-17) čija veličina varira između 100-1000 nm. (18) Elektronskim mikroskopom se može utvrditi mezangijalna i endokapilarna proliferacija te proširenje mezangija. (19,20) Također, bazalna glomerularna membrana pokazuje promjene u smislu njenog stanjenja, zadebljanja, lamelacije i cijepanja, no za razliku od drugih bolesti, kao što je hereditarna nefropatija, takve promjene su segmentalne u IgAN dok su u hereditarnoj nefropatiji difuzne. (19)

1.4. Klasifikacija IgA nefropatije

Oxford klasifikacija danas zauzima središnje mjesto u klasifikaciji IgAN u zapadnom svijetu. Nastala je 2009. godine kao rezultat petogodišnjeg restrospektivnog istraživanja 40 nefrologa i nefropatologa. (21,22) Oxford klasifikacija nije klasifikacija u pravom smislu riječi već je ona ustvari sustav bodovanja na temelju patohistološkog nalaza s ciljem predviđanja prognoze IgAN nezavisno od kliničkih podataka. Originalnom Oxford klasifikacijom utvrđene su četiri histološke lezije, odnosno kriterija, koji imaju važnu ulogu u prognozi bubrežnog preživljenja, a to su: mezangijalna proliferacija (M), endokapilarna proliferacija (E), segmentalna glomeruloskleroza (S) i tubularna atrofija/intersticijska fibroza (T). (22) Svi navedeni kriteriji se boduju stupnjem 0 ili 1 (M,E,S) osim kriterija T koji se boduje i dodatnim stupnjem 2. M0 kriterij označava mezangijalnu hipercelularnost koja se nalazi u manje od 50% svih glomerula preparata dok M1 kriterij označava prisutnost iste u više od 50% svih glomerula preparata. E0 kriterij označava da niti u jednom glomerulu preparata nije prisutna endokapilarna proliferacija dok E1 kriterij označava postojanje endokapilarna proliferacija u barem jednom glomerulu preparata. S0 kriterij označava odsutnost djelomične skleroze ili adhezije u svim glomerulima dok S1 kriterij označava prisutnost djelomične skleroze ili adhezije u barem jednom glomerulu preparata. Slika 2.



Slika 2. IgA nefropatija, proliferacija mezangijskih stanica (M1), te segmentalna skleroza (S1), (trikrom bojenje po Masson-ju, 200x). Autor se zahvaljuje prof. dr. sc. Gordani Đorđević, dr. med. na posudbi slike.

T0 kriterij označava da se u preparatu nalazi tubularna atrofija ili intersticijska fibroza s udjelom između 0-25%, a T1 i T2 kriteriji označavaju prisutnost istih, ali s udjelom između 26-50% odnosno >50%. (21)

2016. godine dolazi do revizije Oxford klasifikacije te se od onda svi patohistološki uzorci boduju i po kriteriju ekstrakapilarne proliferacije (C) stupnjem 0, 1 ili 2. (23) Ekstrakapilarna proliferacija jest prisutnost polumjeseca unutar glomerula koji mogu biti fibrocelularni ili celularni. C0 kriterij označava odsutnosti polumjeseca u svim glomerulima, dok C1 kriterij označava prisutnost polumjeseca u glomerulima preparata s udjelom između 1-25%, a C2 kriterij označava prisutnost istih, ali s udjelom većim od 25%. (23)

Unutar 4 godine od pojave prvobitne Oxford klasifikacije objavljeno je više od 17 validacijskih studija (VALIGA studija) koje su koristile sličnu metodu istraživanja koja je bila korištena za izradu Oxford klasifikacije. Tim studijama potvrđena je važnost M, S i T kriterija kao nezavisnih čimbenika prognoze u ishodu ukupnog bubrežnog preživljenja. Također, utvrđeno je da E kriterij nema veću važnost kao nezavisni čimbenik za ishod ukupnog bubrežnog preživljenja. Smatra se kako je tome uzrok primjena imunosupresivne terapije. (24-39) Kriterij ekstrakapilarne proliferacije je dodan tek tri godine kasnije te nije obrađivan kao prognostički čimbenik ukupnog bubrežnog preživljenja u tim studijama.

1.5. Prognoza IgA nefropatije

Prognozu IgA nefropatije je teško procijeniti te se smatra da je ona, uglavnom, benigna. Ipak, 20-25% bolesnika razvije završni stadij bubežne bolesti (eng. end-stage renal disease, ESRD) nakon 20 godina. (32,40,41) Vjeruje se da je uzrok tako spore progresije nastanka ESRD-a taj da je mezangij sa samo 25-33% svoje površine u dodiru s lumenom kapilara stoga taloženje imunokompleksa obično ne dovodi do burne već blage upalne reakcije. (42) Ukupno desetogodišnje bubrežno preživljenje znatno varira između istraživanja jer ono ovisi o odabiru pacijenata koji su uključeni, odnosno isključeni, u istraživanje te se, prema istima, procjenjuje da ono iznosi između 67% do 94%. (24,41,43-48)

Brojnim istraživanjima, utvrđeni su pojedini nepovoljni prognostički čimbenici u ishodu IgAN. Od kliničkih prognostičkih čimbenika, prema istraživanju Wakai K. i sur. (49), smatra se da dob, spol, vrijednosti serumskog kreatinina i proteina, hematurija, procijenjena brzina glomerularne filtracije (eng. estimated glomerular filtration rate, eGFR), arterijska hipertenzija i proteinurija djeluju kao negativni klinički prognostički čimbenici u ishodu IgAN.

Ipak, istraživanja Okonogi H. i sur. (50,51) utvrdila su da, od gore navedenih čimbenika, samo proteinurija i eGFR djeluju kao klinički negativni prognostički čimbenici u ishodu IgAN.

Pacijenti s povišenom serumskom vrijednosti kreatinina imaju rizik za razvoj ESRD-a u iznosu od 15-25% nakon 10 godina, a 20-30% nakon 20 godina. (40,49,52,53) Važno je za napomenuti da vrijednost serumskog kreatinina ne odražava dobro aktivnost IgAN jer do njegovog povišenja dolazi tek kada su promjene na bubrežima (u smislu ozljeda) već značajno uznapredovale, ipak u kasnijoj fazi bolesti ima važnu ulogu u procjeni ishoda bolesti. (54)

Istraživanje Wakai K. i sur (49) pratilo je početnu vrijednost serumskog kreatinina prilikom dijagnoze IgAN i incidenciju ESRD-a nakon 7 godina. Za bolesnike s vrijednosti kreatinina 111 $\mu\text{mol/L}$, u trenutku dijagnoze, incidencija ESRD-a nakon 7 godina iznosila je 2.5%, dok kod onih s vrijednosti između 111 i 147 $\mu\text{mol/L}$ incidencija je iznosila 26%. Kod bolesnika s vrijednosti kreatinina iznad 147 $\mu\text{mol/L}$ incidencija je iznosila 71% nakon 7 godina.

Proteinurija predstavlja jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika u ukupnom bubrežnom preživljenju s tim da nema suglasja oko gornje granice proteinurije tj. iznosi li ona 0.5 ili 1 g/L. (55,56) Prognoza IgAN direktno korelira s dnevnom proteinurijom pri čemu pacijenti s proteinurijom manjom od 1 g/dan imaju incidenciju za razvoj ESRD-a nakon deset godina 2% dok kod onih s proteinurijom većom od 1 g/L ista iznosi 29%. (49,57)

Procijenjena brzina minutne glomerulane filtracije, uz proteinuriju, jedan je od glavnih čimbenika prognoze ukupnog bubrežnog preživljenja. Pad eGFR-a uobičajeno iznosi oko 1-3 mL/min/1.73 m² godišnje no njegov pad ne mora dovesti i do porasta razine serumskog kreatinina. Razina eGFR između 90 i 60 ml/min/1.73m² je vrijedna u prognozi nastanka ESRD-a ako postoji istodobna proteinurija veća od 0.5 g/L na dan. Pri razini eGFR manjoj od 60ml/min/1.73m², eGFR djeluje kao nezavisni čimbenik u prognozi nastanka ESRD-a. (50)

Pojedina istraživanja su pokazala povezanost lošije prognoze IgAN u bolesnika s mikrohematurijom i proteinurijom u odnosu na one bolesnike s izoliranom makrohaturijom te pripadaju bolesnicima s niskim rizikom za razvoja ESRD-a. (58,59)

Arterijska hipertenzija je mogući prognostički čimbenik za razvoj ESRD-a. Prema jednom istraživanju, incidencija ESRD-a nakon 10 godina u bolesnika s IgAN iznosi 3% dok u onih s prisutnom IgAN i hipertenzijom ista iznosi 15%. (57)

Kao što je rečeno, prema istraživanju Okonogi H. i sur. (50,51), univarijatnom analizom logističkom regresijom utvrđeno je da svi prethodno navedeni klinički čimbenici djeluju kao nezavisni negativni prognostički čimbenici za razvoj ESRD-a no multivarijatnom analizom logističkom regresijom utvrđeno je da samo eGFR i proteinurija djeluju kao nezavisni negativni prognostički čimbenici u razvoju istog.

Patohistološki nalaz djeluje kao nezavisni prognostički čimbenik za ukupno bubrežno preživljenje. S obzirom na Oxford klasifikaciju (u prethodnom poglavlju obrazloženo), ističe se pet histoloških lezija koje su važne u prognozi ukupnog bubrežnog preživljenja, a to su: mezangijalna (M) i endokapilarna (E) proliferacija, segmentalna glomeruloskleroza (S), tubularna atrofija/tubulointersticijska fibroza (T) i ekstrakapilarna proliferacija (C) odnosno MEST-C kriteriji. (21-24,60) Istraživanje Hasskjold i sur. (61) utvrdilo je da svaki od gore navedenih kriterija, zasebno, djeluje kao nezavisni negativni prognostički čimbenik za razvoj ESRD-a no multivarijatnom analizom logističkom regresijom utvrđeno je da su samo S1, T1+2, C1 i C2 kriteriji značajni u prognozi nastanka ESRD-a. Istraživanje Itami S. i sur. (62) pokazalo je povezanost učinka imunosupresivne terapije i pojedinih kriterija Oxford klasifikacije. Osobe sa S1, M1, E1 i C1+2 kriterijima imale su manju incidenciju za razvoj ESRD-a ako su primali neki oblik imunosupresivne terapiju u odnosu na skupinu koja nije primala imunosupresivnu terapiju.

2. Svrha rada

Prema našim spoznajama, do sada ne postoji jedinstveni bodovni sustav koji bi mogao, temeljem kombinacije kliničkih parametara i Oxford klasifikacije, koja je patohistološka osnova za procjenu težine IgAN, predvidjeti rizik za razvoj ESRD-a u pacijenata s IgA nefropatijom iako postoje studije koje su to pokušale napraviti. (63,64) Stoga, cilj naše studije jest da, na temelju kombinacije histoloških lezija i kliničkih parametara, stvorimo jedinstveni bodovni sustav koji bi procjenio rizik za razvoj ESRD-a u pacijenata s IgA nefropatijom.

3. Materijali i postupci

Prikupljanje podataka

Klinički bolnički centar Rijeka utemeljen je 3. rujna 1984. godine. Zavod za patologiju i patološku anatomiju ustrojen je 1958. godine u sklopu studija Medicine pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, a od 2016. godine radi u sklopu Kliničkog bolničkog centra Rijeka kao Klinički zavod za patologiju i citologiju. Prikupljeni su klinički, biokemijski, imunološki i morfološki podatci svih pacijenata kojima su vršene biopsije u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Podatci o pacijenatima i njihovim biopsijama dobiveni su iz baze podataka Patologija dok su klinički podatci dobiveni iz IBIS-a (integrirani bolnički informatički sustav).

Etika

Ova studija odobrena je od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Populacijska studija

U ovo istraživanje uključeni su svi pacijenti registrirani na Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju s patohistološki potvrđenom dijagnozom IgA nefropatije između 1. siječnja 2010. i 1. travanja 2019. godine. U studiju su uključeni oni pacijenti čija je vrijednost eGFR-a u trenutku biopsije iznosila više od 15 ml/min/1.73 m² te oni pacijenti s adekvatnim patohistološkim uzorkom za ponovnu procjenu. Pacijenti sa sekundarnim oblikom IgA nefropatije, sistemnim eritematoznim lupusom, cirozom jetre, IgA vaskulitis te brojem glomerula manjim od 8 u bioptatu, bili su isključeni iz ovog istraživanja. Ukupno je dobiveno 35 pacijenata koji su ispunili uključne i isključne kriterije.

Period opservacije

Svi pacijenti bili su opservirani u periodu od 3 godine, od trenutka patohistološke dijagnoze IgAN, ili ranije ukoliko je došlo do razvoja ESRD-a, dijalize ili smrti.

Završna točka studije

Završnu točku studije činili su: uvođenje dijalize, smrt ili razvoj ESRD-a koji se definira kao posljednji stadij kronične bubrežne bolesti gdje je bubrežna funkcija toliko niska da bubrezi više ne mogu samostalno funkcionirati te postoji potreba za početkom održavanja dijalizom ili primitkom transplantiranog bubrega.

Histopatološka studija

Originalni preparati biopsija pregledani su: hematoksilin eozin, PAS, Massonovim trikromatskim, Jonesovom, Malloryevim i Vangeison elastica bojenjem. Patolog, s iskustvom u nefropatologiji, dao je puni mikroskopski izvještaj o preparatima. Patološke varijable su bodovane prema Oxford

klasifikaciji: mezangijalna hipercelularnost, $\leq 50\%$ (M0) ili $> 50\%$ (M1); endokapilarna hipercelularnost, odsutna (E0) ili prisutna (E1); segmentalna glomeruloskleroza, odsutna (S0) ili prisutna (S1); tubularna atrofija/intersticijska fibroza, $\leq 25\%$ (T0), 26-50% (T1) i $> 50\%$ (T2); ekstrakapilarna proliferacija, odsutna (C0), 1-25% (C1) i $>25\%$ (C2).

Statistika

Normalno distribuirani podatci prikazani su u formatu $AS \pm SD$ (aritmetičkom sredinom \pm standardnom devijacijom) dok su podatci koji nemaju normalnu distribuciju prikazani su u formatu medijan (IKR), tj interkvartilnim rasponom. Podatci su se analizirali u sustavu MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020). Studentov t-test za nezavisne i zavisne uzorke, parametrijski je test koji je korišten za utvrđivanje statistički značajne razlike između pokazatelja centralne tendencije u slučaju normalne distribucije, a za podatke koji nemaju normalnu distribuciju primjenjen je neparametarski, Mann-Whitney U test. ANOVA test primjenjen je kod utvrđivanja statistički značajne razlike između pokazatelja centralne tendencije između tri grupe. Chi kvadrat test (χ^2 test) korišten je za utvrđivanje statistički značajne razlike u pojavnosti kvalitativnih podataka nezavisnih uzoraka. Analiza krivuljom osjetljivosti (eng. Receiver operating characteristic curves, ROC curves) i Youdenov indeks J korišteni su kako bi se utvrdila senzitivnost i specifičnost određenog testa te optimalna prijelomna vrijednost. Univarijatna i multivarijatna logistička regresija korištene su kako bi se odredio omjer izgleda. Za sve analize, vrijednosti $p < 0.05$ su se smatrale statistički značajnima, a vrijednosti $p < 0.1$ smatrale su se slabo statistički značajnima.

4. Rezultati

4.1. Osnovne karakteristike

Nakon što su primjenjeni uključni i isključni kriteriji, ukupni broj pacijenata naše studije iznosi 35 od čega je 29 muških pacijenata. U trenutku biopsije, medijan godina pacijenata iznosio je 44 godine. Aritmetička sredina sa standardnom devijacijom vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije iznosi 64.9 ± 36.1 ml/min/1.73m² dok medijan proteinurije u trenutku biopsije s interkvartilnim rasponom iznosi 1.2 (0.47-1.90) g/L. Od ukupnog broja pacijenata, njih 13 primalo je neki oblik imunosupresivne terapije dok je njih 30 primalo barem jedan lijek iz skupine RAS-inhibitora. Na kraju perioda opservacije dobiveni su podatci za 28 pacijenta od čega je 8 pacijenata razvilo ESRD. Prosječna aritmetička sredina sa standardnom devijacijom vrijednosti eGFR-a na kraju perioda opservacije iznosi 57.2 ± 48.1 ml/min/1.73m². Medijan proteinurije s interkvartilnim rasponom na kraju perioda opservacije iznosi 0.36 (0.22-0.86) g/L. Tablica 1.

Tablica 1. Histološke lezije i klinički parametri u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije u pacijenata s IgA nefropatijom

Histološke lezije i klinički parametri	
Broj pacijenata	35
Muški spol, N (%)	29 (83)
U trenutku biopsije	
Dob (godine), (IKR)	44 (28-50)
Broj pacijenata <18 godina, N (%)	6 (17)
Proteinurija (g/L), medijan (IKR)	1.20 (0.47-1.90)
eGFR (ml/min/1.73m ²), AS±SD	64.9±36.1
RAS-inhibitori, N (%)	30 (86)
Imunosupresivna terapija, N (%)	13 (37)
MEST-C kriteriji	
M0	0 (0)
M1	35 (100)
E0	30 (86)
E1	5 (14)
S0	12 (34)
S1	23 (65)
T0	19 (54)
T1	13 (37)
T2	3 (9)
C0	14 (40)
C1	15 (43)
C2	6 (17)
Po završetaku perioda opservacije	
Broj pacijenata	28
Broj pacijenata s razvojem ESRD-a, N (%)	8 (29)
eGFR (ml/min/1.73m ²), AS±SD	57.2±48.1
Proteinurija (g/L), medijan (IKR)	0.36 (0.22-0.87)
Stopa pada bubrežne ekskrecijske funkcije (eGFR) po godini (ml/min/1.73m ² /godina), AS±SD	-1.5±5.5

AS-aritemtička sredina; IKR-interkvartilni raspon; eGFR-procijenjena brzina glomerularne filtracije; RAS inhibitori- inhibitori renin-angiotenzinskog sustava

4.2. Usporedba histoloških lezija i kliničkih parametara

Tablica 2. prikazuje usporedbu vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije između skupina pacijenata s određenim MEST-C kriterijima.

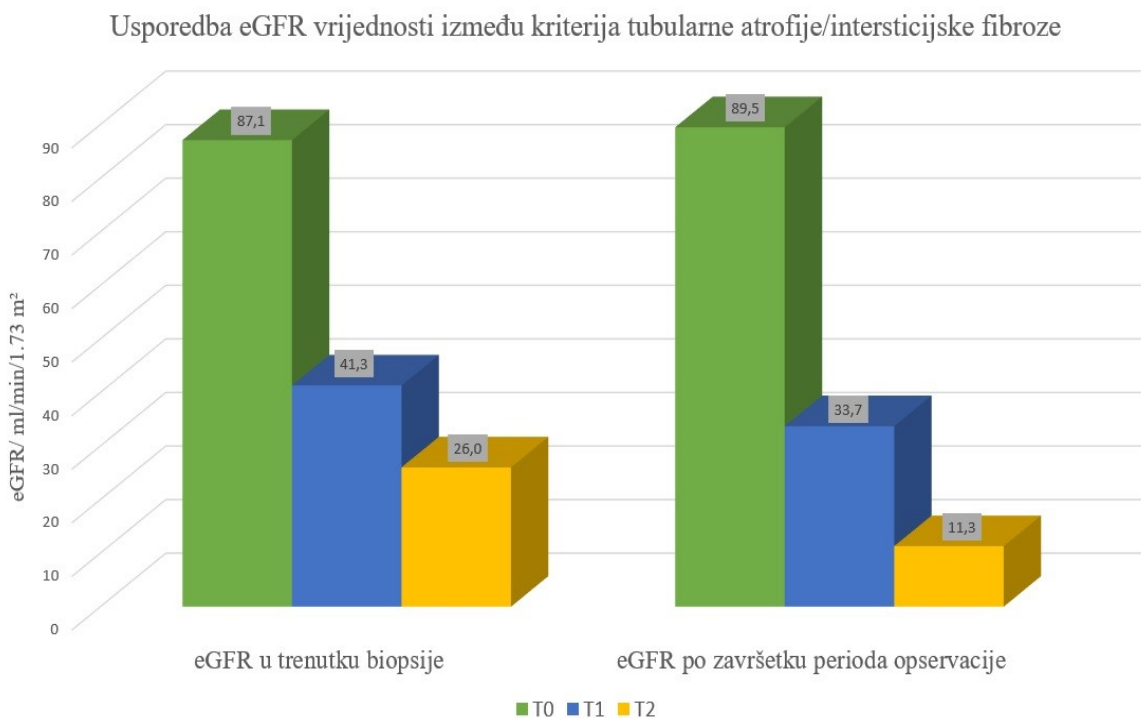
Tablica 2. Usporedba vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije između pojedinih MEST-C kriterija

MEST-C Kriteriji	eGFR u trenutku biopsije (ml/min/1.73 m ²), AS±SD	p-vrijednost	eGFR po završetku perioda opservacije (ml/min/1.73 m ²), AS±SD/medijan (IKR)	p-vrijednost
E0	61.9±34.6	p>0.1	54.5±48.0	p>0.1
E1	82.4±44.0		69.6±52.2	
S0	68.1±35.4	p>0.1	34.0 (20.3-90.8)	p>0.1
S1	63.2±37.1		40.0 (11.8-109.5)	
T0	87.1±31.4 ¹	p<0.001	89.5±45.5 ¹	p=0.001
T1	41.3±20.8 ²		33.7±31.6 ²	
T2	26.0±9.5 ²		11.3±2.3 ²	
T0	87.1±31.4	p<0.001	89.5±45.5	p<0.001
T1+2	38.4±19.9		29.2±29.5	
C0	69.6±38.0	p>0.1	62.8±49.6	p>0.1
C1	60.7±39.5		53.5±50.5	
C2	64.2±24.8		57.0±48.4	
C0	69.6±38.0	p>0.1	50.0 (21.5-101.0)	p>0.1
C1+2	61.7±35.3		21.5 (11.0-98.0)	

eGFR-procijenjena brzina glomerularne filtracije; AS-aritemtička sredina; SD-standardna devijacija; IKR-interkvartilni raspon; eksponenti prikazuju rezultate post hoc analize

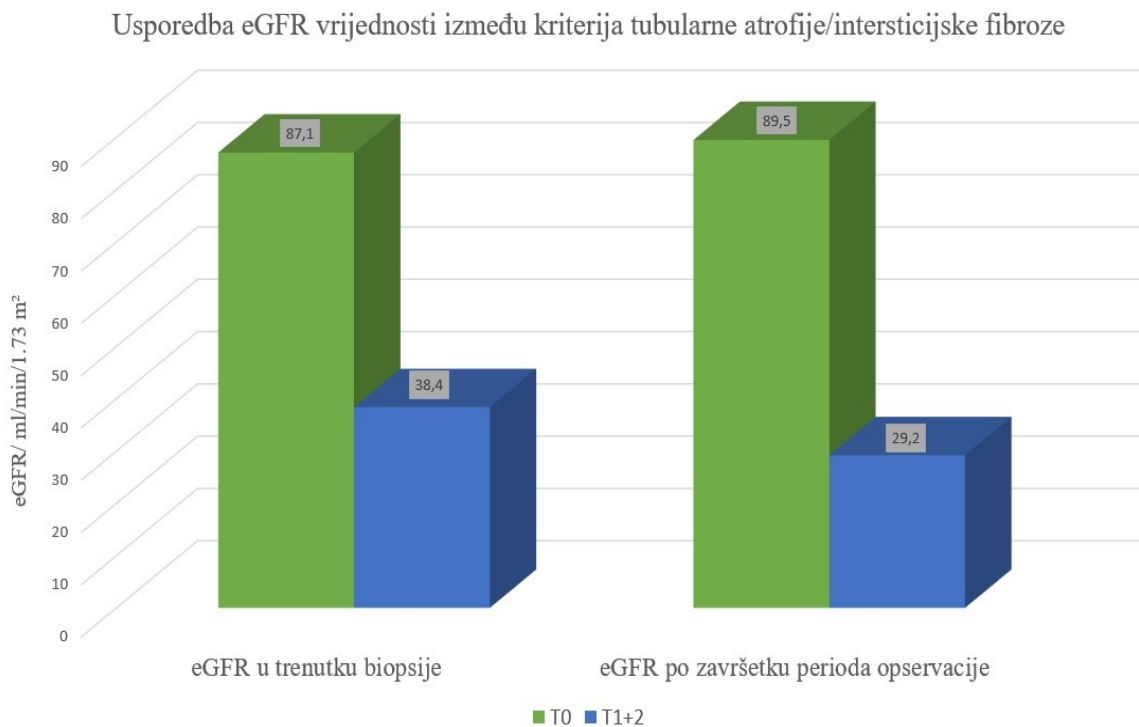
Između skupina pacijenata s određenim kriterijima endokapilarne proliferacije, segmentalne glomeruloskleroze i ekstrakapilarne proliferacije, nije utvrđena statistički značajna razlika u njihovim vrijednostima (p>0.1). Između skupina pacijenata s T0, T1 i T2 kriterijima utvrđena

statistički značajna razlika u vrijednostima eGFR-a u trenutku biopsije ($p < 0.001$) i po završetku perioda opservacije ($p = 0.001$). Slika 3.



Slika 3. Grafikon s prikazom usporedbe eGFR vrijednosti u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije između skupina pacijenata s T0, T1 i T2 kriterijima

Spajanjem skupina pacijenata s T1 i T2 kriterijima u novu skupinu pacijenata s T1+T2 kriterijem dobivena je statistički značajna razlika u vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije ($p < 0.001$) i po završetku perioda opservacije ($p < 0.001$) između skupina pacijenata s T0 i T1+2 kriterijima. Slika 4.



Slika 4. Grafikon s prikazom usporedbe eGFR vrijednosti u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije između skupina pacijenata s T0 i T1+2 kriterijima

Stoga je utvrđeno da skupine pacijenata s T1, T2 i T1+2 kriterijima imaju statistički značajnu manju vrijednost eGFR-a u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije u odnosu na skupinu pacijenata s T0 kriterijem.

Tablica 3. prikazuje usporedbu vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije za pojedine skupine pacijenata s određenim MEST-C kriterijima.

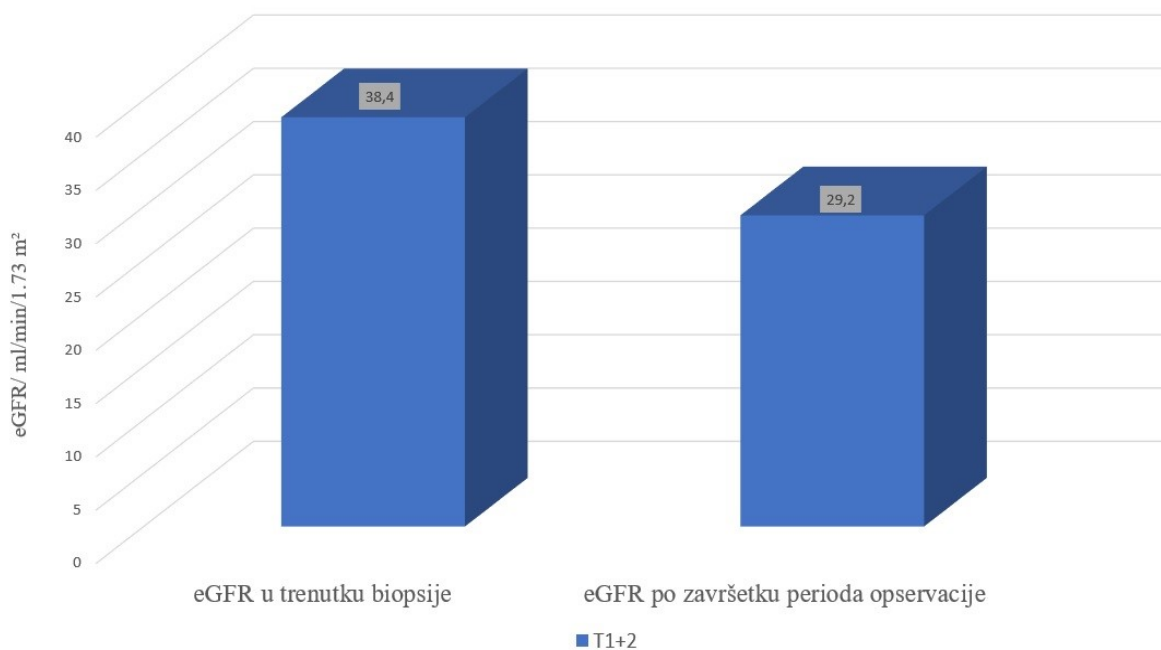
Tablica 3. Usporedba vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije
prema pojedinim MEST-C kriterijima

MEST-C Kriteriji	eGFR u trenutku biopsije (ml/min/1.73 m ²), AS±SD	eGFR po završetku perioda opservacije (ml/min/1.73 m ²), AS±SD	p-vrijednost
E1	82.4±44.0	69.6±52.2	p>0.1
S1	62.8±38.7	59.2±51.5	p>0.1
T1	40.2±21.2	33.7±31.6	p>0.1
T2	26.0±9.5	11.3±2.3	p=0.082
T1+2	37.3±20.1	29.2±29.5	p=0.030
C1	59.8±42.3	53.5±50.5	p>0.1
C2	64.2±24.8	57.0±48.4	p>0.1
C1+2	61.2±37.0	54.6±48.5	p>0.1

eGFR-procjenjena brzina glomerularne filtracije; AS-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija

Jedino je za kriterij tubularne atrofije/intersticijske fibroze utvrđena statistički značajna razlika između vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije dok za ostale kriterije nije utvrđena statistički značajna razlika (p>0.1). Za skupinu pacijenata s T2 kriterijem utvrđena je slaba statistička razlika između njihovih vrijednosti (p=0.082) dok za skupinu pacijenata s T1 kriterijem nije utvrđena statistički značajna razlika između njihovih vrijednosti (p>0.1). Za skupinu pacijenata s T1+2 kriterijem utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije (p=0.030) u smislu značajnijeg pada vrijednosti eGFR-a po završetku perioda opservacije u odnosu na početnu vrijednost eGFR u trenutku biopsije. Slika 5.

Usporedba eGFR vrijednosti za kriterij tubularne atrofije/intersticijske fibroze



Slika 5. Grafikon s prikazom usporedbe eGFR vrijednosti u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije za skupinu pacijenata s T1+2 kriterij

Tablica 4. prikazuje usporedbu vrijednosti proteinurije u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije između pojedinih skupina pacijenata s određenim MEST-C kriterijima.

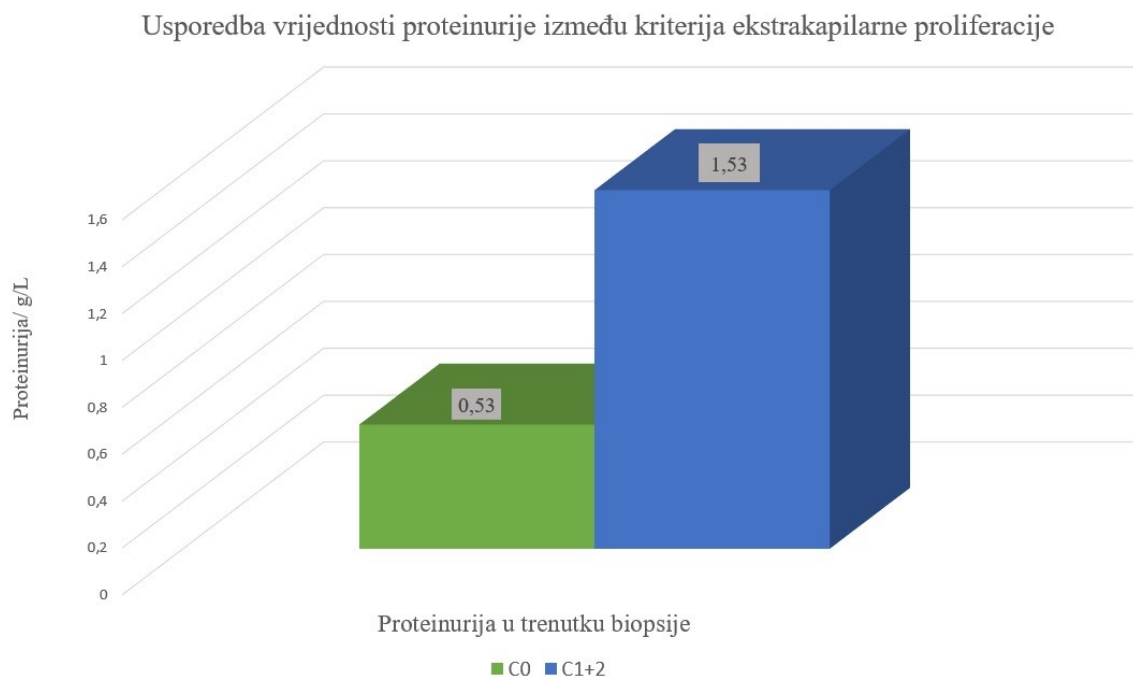
Tablica 4. Usporedba vrijednosti proteinurije u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije između pojedinih MEST-C kriterija

MEST-C Kriteriji	Proteinurija u trenutku biopsije (g/L), medijan (IKR)	p-vrijednost	Proteinurija po završetku perioda opservacije (g/L), medijan (IKR)	p-vrijednost
E0	1.13 (0.46-1.80)	p>0.1	0.37 (0.15-1.00)	p>0.1
E1	1.67 (0.70-5.81)		0.32 (0.27-0.44)	
S0	0.50 (0.17-1.40)	p=0.073	0.36 (0.27-0.94)	p>0.1
S1	1.37 (0.62-2.08)		0.36 (0.20-0.72)	
T0	0.53 (0.32-1.87)	p>0.1	0.24 (0.11-0.38)	p=0.087
T1	1.52 (1.13-1.88)		0.41 (0.30-1.04)	
T0	0.53 (0.32-1.87)	p>0.1	0.24 (0.11-0.38)	p=0.051
T2	1.89		1.68	
T1	1.52 (1.13-1.88)	p>0.1	0.41 (0.30-1.04)	p>0.1
T2	1.89		1.68	
T0	0.53 (0.32-1.87)	p>0.1	0.24 (0.11-0.38)	p=0.033
T1+2	1.52 (1.05-1.93)		0.62 (0.33-1.11)	
C0	0.53 (0.26-1.38)	p=0.066	0.34 (0.10-0.87)	p>0.1
C1	1.43 (0.59-2.84)		0.38 (0.23-0.61)	
C0	0.53 (0.26-1.38)	p=0.063	0.34 (0.10-0.87)	p>0.1
C2	1.53 (0.63-2.40)		0.36 (0.20-1.15)	
C1	1.43 (0.59-2.84)	p>0.1	0.38 (0.23-0.61)	p>0.1
C2	1.53 (0.63-2.40)		0.36 (0.20-1.15)	
C0	0.53 (0.26-1.38)	p=0.030	0.34 (0.10-0.87)	p>0.1
C1+2	1.53 (0.61-2.62)		0.37 (0.22-0.89)	

IKR-interkvartilni raspon

Za skupinu pacijenata s kriterijem segmentalne glomeruloskleroze, utvrđena je slaba statistička razlika u vrijednosti proteinurije u trenutku biopsije (p=0.073). Između skupina pacijenata s

kriterijem tubularne atrofije/intersticijske fibroze, utvrđena je slaba statistička razlika u vrijednosti proteinurije po završetku perioda opservacije i to između skupina pacijenata s T0 i T1 kriterijima ($p=0.087$) te T0 i T2 kriterijima ($p=0.051$). Također, utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednosti proteinurije po završetku perioda opservacije između skupina pacijenata s T0 i T1+2 kriterijima ($p=0.033$) u smislu veće vrijednosti proteinurije po završetku perioda opservacije za skupinu pacijenata s T1+2 kriterijem u odnosu na skupinu s T0 kriterijem. Između skupina pacijenata s kriterijem ekstrakapilarne proliferacije, utvrđena je slaba statistička razlika u vrijednosti proteinurije u trenutku biopsije i to između skupina pacijenata s C0 i C1 kriterijima ($p=0.066$) te C0 i C2 kriterijima ($p=0.063$). Utvrđeno je da između skupina pacijenata s C0 i C1+2 kriterijima postoji statistički značajna razlika u vrijednosti proteinurije u trenutku biopsije ($p=0.030$) u smislu veće vrijednosti proteinurije u trenutku biopsije za skupinu pacijenata s C1+2 kriterijem u odnosu na skupinu s C0 kriterijem. Slika 6.



Slika 6. Grafikon s prikazom usporedbe vrijednosti proteinurije u trenutku biopsije između skupina pacijenata s C0 i C1+2 kriterijima

Primjenom chi kvadrat testa nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti primjene imunosupresivne terapije kao niti u primjeni lijekova iz skupine RAS-inhibitora između skupina pacijenata s određenim MEST-C kriterijima ($p>0.1$). Tablica 5.

Tablica 5. Usporedba primjenjene terapije tijekom perioda opservacije između pojedinih MEST-C kriterija

MEST-C kriteriji	Imunosupresivna terapija, N		p-vrijednost	RAS-inhibitori, N		p-vrijednost
	-	+		-	+	
E0	21	9	$p>0.1$	6	24	$p>0.1$
E1	2	3		0	5	
S0	8	4	$p>0.1$	3	9	$p>0.1$
S1	14	9		3	20	
T0	14	7	$p>0.1$	5	14	$p>0.1$
T1	6	5		1	12	
T2	2	1		0	3	
C0	10	4	$p>0.1$	3	11	$p>0.1$
C1	9	6		1	15	
C2	3	3		2	4	

RAS-inhibitori-inhibitori renin-angiotenzin sustava

4.3. Usporedba kliničkih parametara i histoloških lezija s razvojem ESRD-a

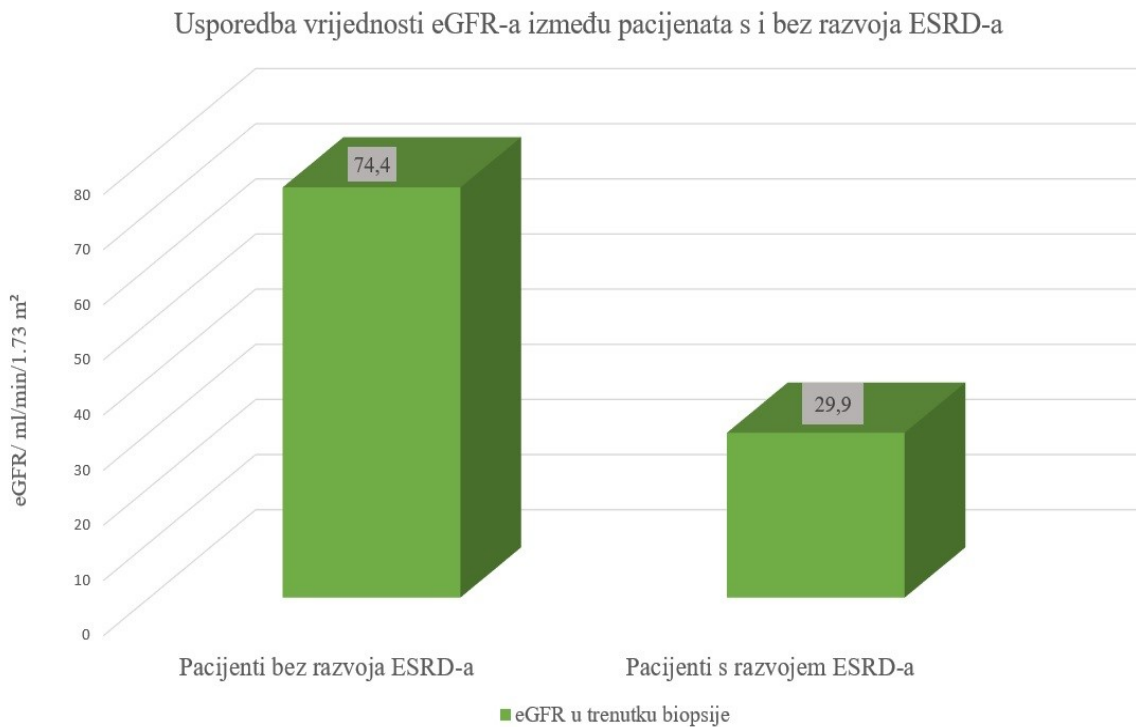
Od prvobitnih 35 pacijenata, samo njih 28 ima adekvatne podatke za provedbu studije u periodu opservacije od 3 godine od čega je 8 pacijenata razvilo ESRD. Tablica 6. prikazuje usporedbu kliničkih parametara s razvojem ESRD-a.

Tablica 6. Usporedba kliničkih parametara s razvojem ESRD-a

Klinički parametri		Svi pacijenti	ESRD		p-vrijednost
			+	-	
Broj pacijenata		28	8	20	
Dob (godine)		47 (29-58)	55 (45-58)	40 (23-58)	p>0.1
Spol, N	M	23	6	17	p>0.1
	Ž	5	2	3	
Pacijenti, N	<18 godina	5	0	5	p>0.1
	>18 godina	23	8	15	
Proteinurija u trenutku biopsije (g/L), medijan (IKR)		1.35 (0.48-1.93)	1.69 (1.03-2.61)	1.20 (0.45-1.77)	p>0.1
eGFR u trenutku biopsije (ml/min/1.73m ²), AS±SD		61.6±38.1	29.9±10.3	74.4±37.8	p=0.003
Stopa pada bubrežne ekskrecijske funkcije (eGFR) po godini (ml/min/1.73m ² /godina), AS±SD		-1.5±5.5	-6.8±3.7	0.6±4.7	p=0.001
RAS-inhibitori, N	+	23	7	16	p>0.1
	-	5	1	4	
Imunosupresivi, N	+	12	4	8	p>0.1
	-	16	4	12	

ESRD-završni stadij bubrežne bolesti; M-muško; Ž-žensko; IKR-interkvartilni raspon; AS-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; eGFR-procijenjena brzina glomerularne filtracije; RAS-inhibitori-inhibitori renin-angiotenzinskog sustava

Nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima proteinurije u trenutku biopsije, dobi, spol, primjeni imunosupresivne terapije i RAS-inhibitora između skupina pacijenata s i bez razvoja ESRD-a (p>0.1). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije (p=0.003) između skupina pacijenata s i bez razvoja ESRD-a u smislu niže vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije za skupinu pacijenata s razvojem ESRD-a u odnosu na skupinu pacijenata bez razvoja istog. Slika 7.



Slika 7. Grafikon s prikazom usporedbe vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije između skupina pacijenata s i bez razvoja ESRD-a

Također, stopa pada bubrežne ekskrecijske funkcije po godini bila je veća u skupini pacijenata s razvojem ESRD-a u odnosu na onu bez razvoja istog sa statistički značajnom razlikom ($p=0.001$). Na tablica 7. prikazana je usporedba u učestalosti razvoja ESRD-a između pojedinih MEST-C kriterija Oxford klasifikacije.

Tablica 7. Usporedba učestalosti razvoja ESRD-a između pojedinih MEST-C kriterija

MEST-C kriteriji	Svi pacijenti, N	ESRD, N		p-vrijednost
		+	-	
E0	23	7	16	p>0.1
E1	5	1	4	
S0	7	1	6	p>0.1
S1	21	7	14	
T0	13	1	12	p>0.1
T1	12	4	8	
T0	13	1	12	p=0.001
T2	3	3	0	
T1	12	4	8	p=0.046
T2	3	3	0	
T0	13	1	12	p=0.006
T1	12	4	8	
T2	3	3	0	
T0	13	2	11	p=0.025
T1+2	15	7	8	
C0	9	1	8	p>0.1
C1	13	5	8	
C0	9	1	8	p>0.1
C2	6	2	4	
C1	13	5	8	p>0.1
C2	6	2	4	
C0	9	1	8	p>0.1
C1	13	5	8	
C2	6	2	4	
C0	9	1	8	p>0.1
C1+2	19	7	12	

ESRD- završni stadij bubrežne bolesti

Od svih MEST-C kriterija, jedino je između skupina pacijenata s određenim kriterijima tubularne atrofije/intersticijske fibroze (T) utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti razvoja ESRD-a. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti razvoja ESRD-a između skupina pacijenata s T0 i T2 kriterijima (p=0.001) te između skupina pacijenata s T1 i T2 kriterijima (p=0.046) u smislu veće učestalosti razvoja ESRD-a u skupini s T2 kriterijem u odnosu na skupine s T0 i T1 kriterijima. Također utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti razvoja ESRD-a između skupina s T0 i T1+2 kriterijima (p=0.025) u smislu veće učestalosti u skupini s T1+2 kriterijem u

odnosu na skupinu s T0 kriterijem. Ipak nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti razvoja ESRD-a između skupina pacijenata s T0 i T1 kriterijima ($p>0.1$).

4.4. Predviđanje rizika za razvoj ESRD-a

S obzirom na to da je u skupini pacijenata s razvojem ESRD-a utvrđena statistički značajna manja vrijednost eGFR-a u trenutku biopsije u odnosu na skupinu pacijenata bez razvoja ESRD-a kao i činjenice da je utvrđena statistički značajno veća učestalost razvoja ESRD-a u skupini pacijenata s T1+2 kriterijem u odnosu na skupinu pacijenata s T0 kriterijem, ta dva parametra uzeta su u daljnju analizu s ciljem predviđanja rizika za razvoj ESRD-a. Također, T1+2 kriterij uzet je u obzir, za predviđanje rizika od razvoja ESRD-a, jer je pokazao statistički značajnu manju vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije i po završetku perioda opservacije u odnosu na vrijednosti istih za T0 kriterij. Putem analize krivuljom osjetljivosti (eng. Receiver operating characteristic, ROC), utvrđene su senzitivnosti i specifičnosti pojedinih vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije u predviđanju rizika za razvoja ESRD-a. Tablica 8.

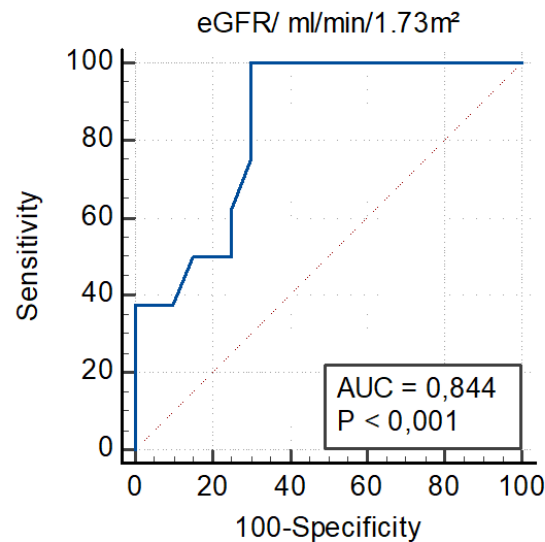
Tablica 8. ROC analiza eGFR vrijednosti u trenutku biopsije u predviđanju rizika za razvoj ESRD-a

eGFR u trenutku biopsije (ml/min/1.73m ²)	Senzitivnost (%) (95% CI)	Specifičnost (%) (95% CI)	Pozitivan omjer vjerojatnosti	Negativan omjer vjerojatnosti
<16	0.0 (0.0-36.9)	100 (83.2-100)		1.00
≤26	37.5 (8.5-75.5)	90.0 (68.3-98.8)	3.75	0.69
≤35	75.0 (34.9-96.8)	70.0 (45.7-88.1)	2.50	0.36
≤44	100 (63.1-100)	70.0 (45.7-88.1)	3.33	0.00
≤145	100 (63.1-100)	0.0 (0.0-16.8)	1.00	

eGFR-procijenjena brzina glomerularne filtracije; CI-interval sigurnosti

Na slici 8. prikazana je ROC krivulja u predviđanju rizika za razvoja ESRD-a na temelju senzitivnosti i specifičnosti pojedinih vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije. Površina ispod

krivulje (eng. area under curve, AUC), za vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije, iznosi 0.844 (95% CI 0.657-0.952) sa statističkom značajnošću od $p < 0.001$.



Slika 8. ROC krivulja eGFR vrijednosti u trenutku biopsije u predviđanju rizika za razvoj ESRD-a

Prijelomna vrijednost, koja je manja ili jednaka 44 ml/min/1.73m², dobivena je optimizacijom pri čemu je kao kriterij optimalnosti uzeta maksimalna vrijednost Youdenova indeksa J od 0.700.

Na tablici 9. prikazan je rezultat univarijantne analize logističkom regresijom, s prijelomnom vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije manjom od 44 ml/min/1.73 m², kojom je dobiven omjer izgleda (eng. odds ratio, OR) u iznosu od 16.33 (95% CI 1.632-163.446) koji ima statističku značajnost u predviđanju rizika za razvoj ESRD-a ($p=0.018$). Istom analizom, s T1+2 kriterijem, dobiven je omjer izgleda u iznosu od 10.50 (95% CI 1.076-102.483) koji ima statističku značajnost u predviđanju rizika za razvoja ESRD-a ($p=0.043$). Multivarijatnom analizom logističkom regresijom, s T1+2 kriterijem, dobiven je omjer izgleda u iznosu od 3.74 (95% CI 0.281-49.795) koji nije statistički značajan u predviđanju rizika za razvoj ESRD-a ($p > 0.1$) dok je istom analizom, s prijelomnom vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije manjom od 44 ml/min/1.73m²,

dobiven omjer izgleda u iznosu od 8.89 (95% CI 0.723-109.363) koji je statistički slabo značajan u predviđanju rizika za razvoj ESRD-a (p=0.088).

Tablica 9. Univarijatna i multivarijatna analiza logističkom regresijom za rizik od razvoja ESRD-a s kliničkim parametarima i histološkim lezijama

	ESRD					
	Univarijatna analiza			Multivarijatna analiza		
	OR	95%CI	p-vrijednost	OR	95% CI	p-vrijednost
eGFR<44 ml/min/1.73m ²	16.33	1.632-163.446	p=0.018	8.89	0.723-109.363	p=0.088
T1+T2 kriterij	10.50	1.076-102.483	p=0.043	3.74	0.281-49.795	p>0.1

ESRD-završni stadij bubrežne bolesti; OR-odds ratio; CI-confidence interval; eGFR-procijenjena brzina glomerularne filtracije

5. Rasprava

Histološke lezije koje su uzete u obzir u našem istraživanju, za procjenu rizika za razvoj ESRD-a, temelje se na Oxford klasifikaciji iz 2016. godine čija je primjena raširena diljem svijeta. (23,65) Lezije Oxford klasifikacije pokazale su se pouzadnima (21) i osnova su u procjeni patohistoloških nalaza IgA nefropatije te su iz tog razloga primjenjene u našoj studiji. U ovoj studiji nije utvrđivana statistička značajnost kriterija mezangijalne proliferacije (M) za razvoj ESRD-a. Razlog tomu jest da su svi patohistološki nalazi biopsija verificirani s prisutnom mezangijalnom proliferacijom u više od 50% svih glomerula (M1) zbog čega nije bilo moguće utvrditi značajnost tog kriterija za razvoju ESRD-a iako ona postoji prema određenim studijama. (22,61,62) Za kriterij endokapilarne proliferacije (E) nije utvrđena statistička značajnost za razvoj ESRD-a jer njegov utjecaj za razvoj istog ovisi o primjeni imunosupresivne terapije. (62) Našom studijom nije utvrđena statistički značajna razlika u primjeni imunosupresivne terapije između kriterija endokapilarne proliferacije. Kriterij segmentalne glomeruloskleroze (S) nije se pokazao statistički značajnim za razvoju ESRD-

a, vjerojatno zbog nedostataka naše studije, iako je, prema određenim studijama, utvrđena statistička značajnost tog kriterija za razvoj ESRD-a. (22,61,62,63) Ipak, utvrdili smo da S1 kriterij ima statistički značajno veću vrijednost proteinurije, u trenutku biopsije, u odnosu na S0 kriterij. S obzirom da vrijednost proteinurije u trenutku biopsije djeluje kao negativni prognostički čimbenik za razvoja ESRD-a (50,51,62,63), vjerojatno je i da kriterij segmentalne glomeruloskleroze ima negativnu predikativnu vrijednost za razvoj ESRD-a iako ona nije, u ovom radu, utvrđena. Našom studijom, kao niti studijom Cattran D.C. i sur. (22), nije utvrđena statistička značajnost za razvoj ESRD-a za kriterij ekstrakapilarne proliferacije (C). Ipak, utjecaj kriterija ekstrakapilarne proliferacije za razvoj ESRD-a ovisi o primjeni imunosupresivne terapije, što je dokazano istraživanjima Ithami S. i sur. (62) te Y. L. Haaskjold i sur. (61), te djeluje kao negativni prognostički čimbenik za razvoj ESRD-a. Ovim istraživanjem nije utvrđena statistički značajna razlika u primjeni imunosupresivne terapije između pojedinih kriterija ekstrakapilarne proliferacije. Spajanjem skupina pacijenata s C1 i C2 kriterijima u novu skupinu s C1+2 kriterijem (radi veće statističke snage testa), utvrđeno je da pacijenti s C1+2, C1 i C2 kriterijima, u trenutku biopsije, imaju višu vrijednost proteinurije u odnosu na skupinu s C0 kriterijem. S obzirom da viša vrijednost proteinurije djeluju kao negativni prognostički čimbenik za razvoj ESRD-a (50,51,62,63) vjerojatno je da i kriterij ekstrakapilarne proliferacije djeluje kao negativni prognostički čimbenik za razvoj ESRD-a. Kriterij tubularne atrofije/intersticijske fibroze (T) pokazao se kao najprimjerenija histološka lezija u predikaciji razvoja ESRD-a, kako u našoj tako i u drugim studijama. (22,61,62,63) Našom studijom, utvrđeno je da pacijenti s T1, T2 i T1+2 kriterijima, u trenutku biopsije, imaju nižu vrijednost eGFR-a u odnosu na skupinu pacijenata s T0 kriterijem (skupina pacijenata s T1 i T2 kriterijem spojena je u skupinu pacijenata s novim T1+2 kriterijem radi veće snage statističkog testa). S obzirom da je jedino za skupinu pacijenata s T1+2 kriterijem utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti razvoja ESRD-a u odnosu na skupinu

s T0 kriterijem, to je bila jedina histološka lezija s kojom smo utvrđivali omjer rizika za razvoj ESRD-a. Univarijantnom analizom logističkom regresijom dobili smo statistički značajan omjer rizika za razvoj ESRD-a, s T1+2 kriterijem, dok multivarijantnom analizom logističkom regresijom nije dobiven statistički značajan omjer rizika za razvoj ESRD-a s T1+2 kriterijem, vjerojatno, zbog nedostataka naše studije. Prvobitnom studijom, kojom je nastala Oxford klasifikacija (22), također je utvrđen statistički značajan omjer rizika za razvoj ESRD-a, s kriterijem tubularne atrofije/intersticijske fibroze, kao i u studiji F.P. Schena i sur. (63)

U ovom radu, uzete su jedino vrijednosti proteinurije i eGFR-a u trenutku biopsije, kao klinički parametri, za procjenu rizika za razvoj ESRD-a. Naime, prema istraživanjima H. Okonogi i sur. (50,51) i F. P. Schena i sur. (63), multivarijantnom analizom logističkom regresijom utvrđeno je kako su jedino one statistički značajne za razvoj ESRD-a dok za ostale kliničke parametre nije utvrđena statistička značajnost izuzev serumske vrijednosti kreatinina. (63) Kao što je već rečeno, serumska razina kreatinina raste tek u kasnijoj fazi bolesti i dugo ima niske razine vrijednosti (54) stoga je, u ovom istraživanju, ona bila isključena. Naša studija, u odnosu na uobičajenu praksu ostalih studija (50,51,62,63), nije određivala vrijednosti proteinurije na temelju 24-satne mokraće već su one određene iz jednokratnog uzorka mokraće koji je nepreciznija, ali jednostavnija metoda za primjenu. Ovim istraživanjem nije utvrđena statistička značajnost u vrijednosti proteinurije u trenutku biopsije za razvoj ESRD-a, vjerojatno zbog nedostataka studije, zbog čega nije bila dalje obrađivana, iako je dokazano da pacijenti s višom vrijednosti proteinurije u trenutku biopsije imaju veći rizik za razvoj ESRD-a. (50,51,62,63) S druge strane, utvrđena je statistička značajnost vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije za razvoj ESRD-a zbog čega je on bio dalje obrađivan. Prvobitno nam je bio cilj odrediti optimalnu prijelomnu vrijednost eGFR-a u trenutku biopsije za razvoj ESRD-a te je, u našoj studiji, ona iznosila 44ml/min/1.73 m² sa senzitivnošću od

100 % i specifičnošću od 70.0% pri čemu je kriterij optimalnosti uzeta najveća vrijednost Youdenova indeksa J. U istraživanju H. Okonogi i sur. (50) dobivena je optimalna prijelomna vrijednost eGFR-a u trenutku biopsije za razvoj ESRD-a u iznosu od 60 ml/min/1.73 m² sa senzitivnošću od 61.4% i specifičnošću od 83.3%. Kao i s kriterijem tubularne atrofije/intersticijske fibroze, univarijatom analizom logističkom regresijom utvrđeno je da omjer rizika za razvoj ESRD-a, s prijelomnom vrijednosti eGFR-a manjom od 44 ml/min/1.73 m², ima statističku značajnost dok je multivarijatom analizom logističkom regresijom utvrđena slaba statistička značajnost omjera rizika za razvoj ESRD-a, s prijelomnom vrijednosti istog, vjerojanto, zbog nedostataka naše studije.

Glavni nedostaci ovog istraživanja su relativno mali uzorak od 35 ljudi, kratak period operacije od 3 godine i retrospektivni oblik istraživanja.

6. Zaključak

Ovim istraživanjem nije se uspio stvoriti bodovni sustav koji bi, temeljem kombinacije histološkog i kliničkog stupnjevanja bolesti, predvidio rizik za razvoj ESRD-a u pacijenata s IgA nefropatijom, vjerojatno, zbog nedostataka studije. Unatoč tome, zahvaljujući utvrđenim omjerima rizika za razvoj ESRD-a s kriterijem tubularne atrofije/interticijske fibroze i prijelomnom vrijednosti eGFR-a manjom od 44 ml/min/1.73 m², možemo reći da pacijenti koji imaju prisutan jedan ili oba parametra imaju veću vjerojatnost za lošiji ishod IgA nefropatije u smislu razvoja ESRD-a.

7. Sažetak

IgAN se definira kao autoimuna bolest koju karakterizira taloženje imunokompleksa koji sadrže Gd-IgA1 protutijela u mezangiju glomerula s incidencijom 2.5/100000 u godini. Osnovne

patomorfološke promjene IgAN, koje se dio Oxford klasifikacije iz 2016. godine, su: mezangijalna, endokapilarna i ekstrakapilarna proliferacija, segmentalna glomeruloskleroza i tubularna atrofija/intersticijska fibroza.

U studiju su uključeni pacijenti čija je vrijednost eGFR-a u trenutku biopsije iznosila >15 ml/min/1.73 m². Isključeni su pacijenti sa sekundarnim oblikom IgAN. Period opservacije iznosio je 3 godine ili manje ukoliko je došlo do razvoja ESRD-a, dijalize ili smrti. Prethodna tri kriterija ujedno su činila završnu točku studije.

Ovom studijom utvrđeno je da skupina s razvojem ESRD-a ima manju vrijednost eGFR-a u trenutku biopsije u odnosu na onu bez razvoja istog ($p=0.003$). Za skupinu s T1+2 kriterijem dokazana je veća učestalost razvoja ESRD-a u odnosu na skupinu s T0 kriterijem ($p=0.025$). ROC krivuljom, za vrijednosti eGFR-a u trenutku biopsije, dobiven je AUC u iznosu od 0.844 (95% CI 0.657-0.952) ($p<0.001$) s prijelomnom vrijednosti u iznosu od ≤ 44 ml/min/1.73m². Univarijatnom analizom logističkom regresijom, s prijelomnom vrijednosti eGFR-a <44 ml/min/1.73 m², dobiven je OR u iznosu od 16.33 (95% CI 1.632-163.446) ($p=0.018$). Istom analizom, s T1+2 kriterijem, dobiven je OR u iznosu od 10.50 (95% CI 1.076-102.483) ($p=0.043$). Multivarijatnom analizom logističkom regresijom nije utvrđena statistička značajnost OR s ta dva parametarima ($p>0.05$). Pacijenti imaju veću vjerojatnost razvoja ESRD-a ako je vrijednost eGFR-a u trenutku biopsije <44 ml/min/1.73 m² i/ili patohistološki potvrđen T1+2 kriterij.

Ključne riječi: IgA nefropatija, Prognoza, MEST-C kriteriji, Biopsija bubrega

8. Summary

IgAN is defined as an autoimmune disease characterized by the deposition of immunocomplexes containing Gd-IgA1 antibodies in the glomerular mesangium with an incidence of 2.5/100000 per

year. The main pathomorphological changes of IgAN, which are part of the Oxford classification from 2016, are: mesangial, endocapillary and extracapillary proliferation, segmental glomerulosclerosis and tubular atrophy/interstitial fibrosis.

The study included patients whose eGFR value at the time of biopsy was >15 ml/min/1.73 m². Patients with secondary IgAN were excluded. The observation period was 3 years or less if ESRD development, dialysis or death occurred. The previous three criteria also formed the end point of the study.

This study found that the group with the development of ESRD had a lower value of eGFR at the time of biopsy compared to those without the development of the same ($p=0.003$). For the group with T1+2 criteria, a higher frequency of ESRD development was proven compared to the group with T0 criteria ($p=0.025$). ROC curve analysis, for eGFR values at the time of biopsy, resultated with an AUC of 0.844 (95% CI 0.657-0.952) ($p<0.001$) with the breakdown value of ≤ 44 ml/min/1.73m². Univariate analysis by logistic regression, with a breakdown value eGFR of <44 ml/min/1.73m², resultated with an OR of 16.33 (95% CI 1.632-163.446) ($p=0.018$). By the same analysis, with T1+2 criteria, OR was obtained in the amount of 10.50 (95% CI 1.076-102.483) ($p=0.043$). Multivariate analysis by logistic regression, with previous two parameters, did not determine the statistical significance of OR ($p>0.05$). Patients are more likely to develop ESRD if the eGFR value, at the time of biopsy, is <44 ml/min/1.73m² and/or the pathohistologically confirmed T1+2 criteria.

Keywords: IgA nephropathy, Prognosis, MEST-C score, Kidney biopsy

9. Literatura

1. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):414-30. doi: 10.1093/ndt/gfq665. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21068142.
2. Berger J, Hinglais N. Les ddpôts intercapillaires d'IgA-IgG [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol (Paris)*. 1968 Sep;74(9):694-5. French. PMID: 4180586.
3. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, Wyatt RJ, Scolari F, Mestecky J, Gharavi AG, Julian BA. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1795-803. doi: 10.1681/ASN.2011050464. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21949093; PMCID: PMC3892742.
4. Cheung CK i sur. Pathogenesis of IgA nephropathy. UpToDate [Internet]. 2020 [citirano 4.4.2022.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
5. Damjanov I., Seiwerth S., Jukić S., Nola M. Patologija 5 izd. Zagreb: Medicinska naklada: 2018: str.90-96
6. Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. i sur. Interna medicina 4 izd. Zagreb: Naklada Ljevak: 2008: str. 1075-1077
7. Gamulin S., Marušić M., Kovač Z. i sur. Patofiziologija 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada: 2018: str. 1014-1045
8. Damjanov I., Seiwerth S., Jukić S., Nola M. Patologija 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada: 2018: str. 534-547
9. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Aug;10(8):445-54. doi: 10.1038/nrneph.2014.92. Epub 2014 May 27. PMID: 24861083.

10. Hotta O, Furuta T, Chiba S, Tomioka S, Taguma Y. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. *Am J Kidney Dis.* 2002 Mar;39(3):493-502. doi: 10.1053/ajkd.2002.31399. PMID: 11877568.
11. Vangelista A, Frascà GM, Mondini S, Bonomini V. Idiopathic IgA mesangial nephropathy: immunohistological features. *Contrib Nephrol.* 1984;40:167-73. doi: 10.1159/000409745. PMID: 6388997.
12. Jennette JC. The immunohistology of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1988 Nov;12(5):348-52. doi: 10.1016/s0272-6386(88)80022-2. PMID: 3142256.
13. Jennette, J. C., Olson, J. L., Schwartz, M. M. & Silva, F. G. *Heptinstall's Pathology of the Kidney* 6 izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2007
14. Kim SJ, Koo HM, Lim BJ, Oh HJ, Yoo DE, Shin DH, Lee MJ, Doh FM, Park JT, Yoo TH, Kang SW, Choi KH, Jeong HJ, Han SH. Decreased circulating C3 levels and mesangial C3 deposition predict renal outcome in patients with IgA nephropathy. *PLoS One.* 2012;7(7):e40495. doi: 10.1371/journal.pone.0040495. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22792353; PMCID: PMC3391269.
15. Sinniah R, Churg J. Effect of IgA deposits on the glomerular mesangium in Berger's disease. *Ultrastruct Pathol.* 1983 Jan;4(1):9-22. doi: 10.3109/01913128309140568. PMID: 6857766.
16. McCoy RC, Abramowsky CR, Tisher CC. IgA nephropathy. *Am J Pathol.* 1974 Jul;76(1):123-44. PMID: 4601708; PMCID: PMC1910747.
17. Lee SM, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, Katz AI. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol.* 1982 Apr;13(4):314-22. doi: 10.1016/s0046-8177(82)80221-9. PMID: 7076216.
18. Gu, Xin, and Guillermo A Herrera. "The value of electron microscopy in the diagnosis of IgA nephropathy." *Ultrastructural pathology* vol. 26,4 (2002): 203-10.

doi:10.1080/01913120290076883

19. Morita M, Sakaguchi H. A quantitative study of glomerular basement membrane changes in IgA nephropathy. *J Pathol.* 1988 Jan;154(1):7-18. doi: 10.1002/path.1711540103. PMID: 3346772.
20. Sinniah R. IgA mesangial nephropathy: Berger's disease. *Am J Nephrol.* 1985;5(2):73-83. doi: 10.1159/000166911. PMID: 3887921.
21. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn JA, Cattran DC, Coppo R, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Feehally J, Ferrario F, Fervenza FC, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, Hogg RJ, Hsu SI, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai FM, Li LS, Li PK, Liu ZH, Mackinnon B, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker PD, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, Zhang H. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009 Sep;76(5):546-56. doi: 10.1038/ki.2009.168. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19571790.
22. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn JA, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Ferrario F, Fervenza FC, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, Hogg RJ, Hsu SI, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai FM, Leung CB, Li LS, Li PK, Liu ZH, Mackinnon B, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker PD, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, Zhang H. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009 Sep;76(5):534-45. doi: 10.1038/ki.2009.243. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19571791.

23. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, Liu ZH, Roberts IS, Yuzawa Y, Zhang H, Feehally J; IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017 May;91(5):1014-1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28341274.
24. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Morando L, Camilla R, Tesar V, Lunberg S, Gesualdo L, Emma F, Rollino C, Amore A, Praga M, Feriozzi S, Segoloni G, Pani A, Cancarini G, Durlík M, Moggia E, Mazzucco G, Giannakakis C, Honsova E, Sundelin BB, Di Palma AM, Ferrario F, Gutierrez E, Asunis AM, Barratt J, Tardanico R, Perkowska-Ptasinska A; VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):828-36. doi: 10.1038/ki.2014.63. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24694989; PMCID: PMC4184028.
25. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Moulouguet L, Caudwell V, Loupy A, Bruneval P, Jacquot C, Nochy D. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies. *Kidney Int.* 2011 Mar;79(6):643-654. doi: 10.1038/ki.2010.460. Epub 2010 Dec 22. Erratum in: *Kidney Int.* 2014 Jun;85(6):1473. PMID: 21178978.
26. Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, Mitsuiki K, Hirakata H. Validation study of oxford classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Dec;6(12):2806-13. doi: 10.2215/CJN.02890311. PMID: 22157710;

PMCID: PMC3255377.

27. Alamartine E, Sauron C, Laurent B, Sury A, Seffert A, Mariat C. The use of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;6(10):2384-8. doi: 10.2215/CJN.01170211. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21885791; PMCID: PMC3359557.
28. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):715-22. doi: 10.1093/ndt/gfr339. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21750154.
29. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, Hunley TE, Hladunewich MA, Julian BA, Fervenza FC, Cattran DC. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2011 Aug;80(3):310-7. doi: 10.1038/ki.2011.126. Epub 2011 May 4. PMID: 21544062.
30. Kang SH, Choi SR, Park HS, Lee JY, Sun IO, Hwang HS, Chung BH, Park CW, Yang CW, Kim YS, Choi YJ, Choi BS. The Oxford classification as a predictor of prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jan;27(1):252-8. doi: 10.1093/ndt/gfr295. Epub 2011 May 23. PMID: 21606384.
31. Kataoka H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T, Amemiya N, Watanabe Y, Honda K, Mochizuki T, Nitta K. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Oct;16(5):706-12. doi: 10.1007/s10157-012-0613-7. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22350469.
32. Lee H, Yi SH, Seo MS, Hyun JN, Jeon JS, Noh H, Han DC, Hwang SD, Jin SY, Kwon SH. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy: a single-center study in Korean

- adults. *Korean J Intern Med.* 2012 Sep;27(3):293-300. doi: 10.3904/kjim.2012.27.3.293. Epub 2012 Sep 1. PMID: 23019394; PMCID: PMC3443722.
33. Moriyama, T., Nakayama, K., Iwasaki, C. *et al.* Severity of nephrotic IgA nephropathy according to the Oxford classification. *Int Urol Nephrol* 44, 1177–1184 [Internet]. 3.1.2012. [citirano 25.4.2022]. 2012. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s11255-011-0109-5>
34. Shi SF, Wang SX, Jiang L, Lv JC, Liu LJ, Chen YQ, Zhu SN, Liu G, Zou WZ, Zhang H, Wang HY. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;6(9):2175-84. doi: 10.2215/CJN.11521210. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21852672; PMCID: PMC3358999.
35. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2012 May;27(5):783-92. doi: 10.1007/s00467-011-2061-0. Epub 2011 Dec 2. PMID: 22134880.
36. Yau T, Korbet S, M, Schwartz M, M, Cimbaluk D, J: The Oxford Classification of IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis. *Am J Nephrol* 2011;34:435-444. doi: 10.1159/000332223
37. Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, Olea T, Martínez-Ara J, Segarra A, Bernis C, García A, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Rojas-Rivera J, Praga M; Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;23(10):1753-60. doi: 10.1681/ASN.2012010063. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22956820; PMCID: PMC3458461.
38. Le, Weibo & Zeng, Cai-Hong & Liu, Zhangsuo & Liu, Dong & Yang, Qing & Lin, Rui-Xia

- & Xia, Zheng-Kun & Fan, Zhong-Min & Zhu, Guanghua & Wu, Ying & Xu, Hong & Zhai, Yihui & Ding, Ying & Yang, Xiaoqing & Liang, Shaoshan & Chen, Hao & Xu, Feng & Huang, Qian & Shen, Hongbing & Liu, Zhi-Hong. (2012). Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy for pediatric patients from China. *BMC nephrology*. 13. 158. 10.1186/1471-2369-13-158.
39. Park KS, Han SH, Kie JH, Nam KH, Lee MJ, Lim BJ, Kwon YE, Kim YL, An SY, Kim CH, Doh FM, Koo HM, Oh HJ, Kang SW, Choi KH, Jeong HJ, Yoo TH. Comparison of the Haas and the Oxford classifications for prediction of renal outcome in patients with IgA nephropathy. *Hum Pathol*. 2014 Feb;45(2):236-43. doi: 10.1016/j.humpath.2013.08.019. PMID: 24439222.
40. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol*. 2004 May;24(3):179-96. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.001. PMID: 15156525.
41. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2402-14. doi: 10.1056/NEJMra1206793. PMID: 23782179.
42. Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. i sur. *Interna medicina* 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak: 2008: str. 1102-1104
43. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis*. 1991 Jul;18(1):12-9. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80284-8. PMID: 2063844.
44. Woo KT, Edmondson RP, Wu AY, Chiang GS, Pwee HS, Lim CH. The natural history of IgA nephritis in Singapore. *Clin Nephrol*. 1986 Jan;25(1):15-21. PMID: 3955904.

45. Ibels LS, Györy AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1994 Mar;73(2):79-102. PMID: 8152367.
46. C. D. Payton, A. McLay, J. M. Boulton Jones, Progressive IgA Nephropathy: The Role of Hypertension, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 3, Issue 2, Pages 138–142, [Internet]. 1.1.1988 [Citirano 27.4.2022]. 1988. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a091634>
47. Katafuchi R, Oh Y, Hori K, Komota T, Yanase T, Ikeda K, Omura T, Fujimi S. An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: a multivariate analysis. *Clin Nephrol*. 1994 Apr;41(4):191-8. PMID: 8026110.
48. Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1997 Feb;8(2):199-207. doi: 10.1681/ASN.V82199. PMID: 9048338.
49. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, Ohno Y, Inaba Y, Sakai H. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21(10):2800-8. doi: 10.1093/ndt/gfl342. Epub 2006 Jul 5. PMID: 16822793.
50. Okonogi H, Kawamura T, Joh K, Koike K, Miyazaki Y, Ogura M, Tsuboi N, Hirano K, Matsushima M, Yokoo T, Horikoshi S, Suzuki Y, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Kimura K, Maruyama S, Matsuo S, Tomino Y; Special IgA Nephropathy Study Group. A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. *Clin Exp Nephrol*. 2019 Jan;23(1):16-25. doi:

- 10.1007/s10157-018-1657-0. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30367317; PMCID: PMC6344391.
51. Okonogi H, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Koike K, Hirano K, Tsuboi N, Suzuki T, Hara Y, Ogura M, Hosoya T, Kawamura T. A predictive clinical grading system for immunoglobulin A nephropathy by combining proteinuria and estimated glomerular filtration rate. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(3):c292-300. doi: 10.1159/000322613. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21212693.
52. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis.* 1992 Oct;20(4):315-23. doi: 10.1016/s0272-6386(12)70293-7. PMID: 1415198.
53. Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA, Davison AM. Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *Q J Med.* 1992 Aug;84(304):619-27. PMID: 1484940.
54. Cattran CD, Appel GB. i sur. Treatment and prognosis of IgA nephropathy. UpToDate [Internet]. 2020 [citirano 6.4.2022.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
55. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, Liu Z. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Apr;27(4):1479-85. doi: 10.1093/ndt/gfr527. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21965586.
56. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry.

- Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Dec;18(12):3177-83. doi: 10.1681/ASN.2007050526. Epub 2007 Oct 31. PMID: 17978307.
57. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;22(4):752-61. doi: 10.1681/ASN.2010040355. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21258035; PMCID: PMC3065230.
58. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis*. 1992 Oct;20(4):315-23. doi: 10.1016/s0272-6386(12)70293-7. PMID: 1415198.
59. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis*. 1997 Jun;29(6):829-42. doi: 10.1016/s0272-6386(97)90456-x. PMID: 9186068.
60. Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, Glassock RJ. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Feb 11;2:16001. doi: 10.1038/nrdp.2016.1. PMID: 27189177.
61. Haaskjold, Y.L., Bjørneklett, R., Bostad, L. et al. Utilizing the MEST score for prognostic staging in IgA nephropathy. *BMC Nephrol* 23, 26 [Internet]. 11.1.2022 [citirano 29.4.2022.]. 2022. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02653-y>
62. Itami S, Moriyama T, Miyabe Y, Karasawa K, Nitta K. A Novel Scoring System Based on Oxford Classification Indicating Steroid Therapy Use for IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2021 Oct 14;7(1):99-107. doi: 10.1016/j.ekir.2021.10.007. PMID: 35005318; PMCID: PMC8720825.
63. Schena FP, Anelli VW, Trotta J, Di Noia T, Manno C, Tripepi G, D'Arrigo G, Chesnaye

- NC, Russo ML, Stangou M, Papagianni A, Zoccali C, Tesar V, Coppo R, members of the VALIGA study. Development and testing of an artificial intelligence tool for predicting end-stage kidney disease in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int.* 2021 May;99(5) 1179-1188. doi:10.1016/j.kint.2020.07.046. PMID: 32889014.
64. Miyabe, Y., Karasawa, K., Akiyama, K. *et al.* Grading system utilising the total score of Oxford classification for predicting renal prognosis in IgA nephropathy. *Sci Rep* 11, 3584 [Internet]. 11.2.2021 [citirano 2.5.2022.]. 2021. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82967-x>
65. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU et al. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology.* 28(2):691-701. [Internet]. 11.1.2017 [citirano 29.4.2022.]. 2017. Dostupno na: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016040433>

10. Životopis

Tino Fadljević rođen je u Rijeci 22. studenog 1997. godine. Pohađa Osnovnu školu Kozala od 2004. do 2012. godine nakon čega upisuje Gimnaziju Andrije Mohorovičića Rijeka. 2016. godine polaže ispite državne mature s kojima se upisuje na studij Medicine pri Medicinski Fakultet Sveučilišta u Rijeci. U slobodno vrijeme čita i rekreativno se bavi sportom.