

Sveučilište u Zadru

Odjel za zdravstvene studije
Preddiplomski sveučilišni studij sestrinstva

Emila Čvrljević

**Etiologija i prognoza liječenja bolesnika s biopsijom
bubrega u Općoj bolnici Zadar od 2012. do 2017.**

Završni rad

Zadar, 2018.

Sveučilište u Zadru
Odjel za zdravstvene studije
Preddiplomski sveučilišni studij sestrinstva

Etiologija i prognoza liječenja bolesnika s biopsijom bubrega
u Općoj bolnici Zadar od 2012. do 2017.

Završni rad

Student/ica:
Emila Čvrljević

Mentor/ica:
Doc.dr.sc. Dario Nakić, dr.med.

Zadar,2018.



Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Emila Čvrljević**, ovime izjavljujem da je moj **završni** rad pod naslovom **Etiologija i prognoza liječenja bolesnika s biopsijom bubrega u Općoj bolnici Zadar od 2012. do 2017.** rezultat mojega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Ni jedan dio mojega rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši bilo čija autorska prava.

Izjavljujem da ni jedan dio ovoga rada nije iskorišten u kojem drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mojega rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uređenoga rada.

Zadar, 2018.

Sadržaj:

1. Uvod	1
1.1. Biopsija bubrega	2
1.3. Priprema bolesnika za biopsiju bubrega	4
1.4. Način izvođenja biopsije bubrega	4
2. Indikacije za biopsiju bubrega	6
2.1. Nefrotski sindrom	6
2.1.1. Klasifikacija glomerularnih bolesti bubrega.....	8
2.1.2. Primarne bolesti glomerula.....	8
2.1.2.1. IgA nefropatija	9
2.1.2.2. Bolest minimalnih promjena.....	10
2.1.2.3. Fokalna i segmentalna glomeruloskleroza.....	11
2.1.2.4. Membranska nefropatija.....	11
2.1.2.5. Membranoproliferativni glomerulonefritis	12
2.1.3. Sekundarne bolesti glomerula	13
2.1.3.1. Dijabetička nefropatija	13
2.2. Brzo progresivni glomerulonefritis	14
3. Kontraindikacije za biopsiju bubrega	14
3.1. Apsolutne kontraindikacije	15
3.2. Relativne kontraindikacije	15
4. Komplikacije nakon biopsije bubrega	15
5. Cilj istraživanja.....	16
6. Ispitanici i metode	16
7. Problemi.....	17
8. Hipoteze.....	17
9. Rezultati.....	18

10. Rasprava.....	34
11. Zaključak.....	39

Sažetak

Uvod: Biopsija bubrega je dijagnostička metoda kojom se uzima uzorak bubrežnog tkiva, čijom se analizom mogu dobiti podaci o vrsti i opsegu patološkog procesa. Razlikujemo otvorenu ili kiruršku i zatvorenu ili perkutanu metodu biopsije bubrega. Uglavnom se izvodi perkutana biopsija bubrega u lokalnoj anesteziji. Za vizualizaciju bubrega koristi se ultrazvuk, a istodobno prati se smjer i položaj igle koja je smještena u posebnom instrumentu.

Cilj: Cilj istraživanja je utvrditi najučestalije indikacije za biopsiju bubrega, ishode liječenja te prognozu liječenja bolesnika kojima je učinjena biopsija bubrega u Općoj bolnici Zadar, u razdoblju od 2012. do 2017. godine.

Metode i ispitanici: U istraživanje je uključeno 87 bolesnika koji u etiologiji imaju bubrežnu bolest, te im je određena renalna funkcija na početku, u sredini i na kraju istraživanja, izražena u vrijednostima kreatinina i kreatinin klirensa te vrijednostima proteinurije. Podatci su prikupljeni iz informatičkog sustava Opće bolnice Zadar.

Rezultati: Istraživanjem su dobiveni rezultati koji upućuju da prognoza bolesti ovisi o njenoj etiologiji. Također je potvrđeno da bolesnici kod kojih je u vrijeme biopsije renalna funkcija bila uredna, imaju i bolju prognozu u odnosu na bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega u vrijeme biopsije. Bolesnici kod kojih je veća vrijednost proteinurije, odnosno proteinurije u razini nefrotskog sindroma, imaju lošiju prognozu u odnosu na bolesnike s nižim vrijednostima proteinurije u vrijeme biopsije.

Zaključak: Biopsija bubrega najegzaktnija je metoda kojom se analizira patološki proces na bubrežima. Analizom tkiva dobije se uvid u prognozu i progresiju bolesti, a procjenjuje se i terapijski pristup bolesniku.

Ključne riječi: biopsija bubrega, etiologija, prognoza, kreatinin, kreatinin klirens, proteinurija

Summary

Title: Etiology and prognosis of treatment for patients with kidney biopsy in the General Hospital Zadar from 2012 to 2017.

Introduction: Kidney biopsy is a diagnostic method in which a kidney tissue sample is obtained, and whose analysis can provide data on the type and extent of the pathological process. We differentiate between open or surgical and closed or percutaneous kidney biopsies. Percutaneous kidney biopsy in local anesthesia is mostly performed. For visualization of the kidneys we use ultrasound and at the same time we follow the direction and position of the needle located in a special instrument.

Objective: The aim of the study was to determine the most common indication for kidney biopsies, treatment outcomes and prognosis for treatment of patients with renal biopsy in the Zadar General Hospital in the period from 2012. to 2017.

Methods and respondents: The study included 87 patients with renal disease, and their renal function was determined in the beginning, in the middle and at the end of the study, expressed in the values of creatinine and creatinine clearance and the value of proteinuria. The data were collected from the information system of the Zadar General Hospital.

Results: Research has provided data showing that the prognosis of the disease depends on its etiology. It was also confirmed that patients with neat renal function have a better prognosis compared to patients with impaired renal function at the time of biopsies. Also, patients with higher proteinuria, or proteinuria at the level of nephrotic syndrome, have a poorer prognosis compared to patients with lower proteinuria values at the time of biopsy.

Conclusion: The kidney biopsy is the most accurate method of analyzing the pathological process on the kidneys. Tissue analysis provides insight into the prognosis and progression of the disease, and therapeutic approach to the patient is also assessed.

Key words: kidney biopsy, etiology, prognosis, creatinine, creatinine clearance, proteinuri

1. Uvod

Razumijevanje patologije bubrežnih bolesti u prvoj polovici dvadesetog stoljeća bilo je limitirano, a znanje o istima se zasnivalo uglavnom na obdukcijском nalazu. Pedesetih godina 20. stoljeća javlja se mogućnost analize bubrežnog tkiva dobivenog biopsijom, primjenom svjetlosne, imunofluorescentne i elektronske mikroskopije (1).

1.1. Anatomija i građa bubrega

Bubreg je parni žljezdani, tubularni organ koji filtriranjem iz krvi izlučuje urin i održava unutrašnju ravnotežu i stalnu količinu vode i soli u tijelu. Bubreg je smješten retroperitonealno, i to lijevi malo viši od desnog. Smješten je koso na granici gornje i srednje trećine 12 rebra, a njegova uzdužna osovina je nagnuta tako da su gornji polovi udaljeni jedan od drugoga 7 cm, a donji 11 cm. Prednja strana je malo izbočena i dodiruje organe trbušne šupljine, dok je stražnja strana ravna. Kod bolesnika u ležećem položaju, bubrežni hilus se nalazi u visini drugog lumbalnog kralješka. Na gornjem polu bubrega smještena je nadbubrežna žlijezda, koja svojim oblikom podsjeća na zrno graha. U odraslih osoba bubreg teži 120-200 g. dugačak je oko 11 cm, širok 5 cm, a debljine 3 cm. Normalnom bubregu je površina glatka i crvenkasto-plave boje (2).

Vezivna kapsula obavija bubrežni parenhim, a oko kapsule se nalazi ovoj masnog tkiva koji održava bubreg u normalnom položaju. Bubreg je građen od dva dijela: kortikalnog i medularnog. Medularni dio bubrega čine bubrežne piramide, čija je baza okrenuta prema periferiji, a vrh prema hilusu. S baze piramide prema korteksu odlaze nastavci medule. Na vrhu piramide je šupljikava zona sa sitnim otvorima. Bubrežna piramida se zajedno s dijelom korteksa zove lobus renalis. Piramide su crvenkasto-plave boje, dok je kortikalni dio žućkast i s crvenim točkicama koje odgovaraju Malpighijevim tjelešcima, koja se zovu corpus renalis. Nefron je osnovna strukturna i funkcionalna bubrežna jedinica. Svaki nefron je sposoban samostalno stvarati urin, pa se bubrežna funkcija objašnjava preko njegove građe i funkcije. Njegov početni dio se naziva glomerul. Navedeno klupko kapilara koje smješteno je u udubljenju početnog dijela bubrežnih kanalića, zajedno s čahurom (Bowmanova kapsula), i čini Malpighijevo tjelešće. Malpighijevo tjelešće i sekretni kanalići sastavni su dijelovi nefrona. Malpighijevo tjelešće se sastoji od klupka arterijskih kapilara-glomerula, koje se nalazi u invaginiranom proširenju sekretnog kanalića, odnosno Bowmannovoj kapsuli.

Bubrežni kanalić građen je od početnog savijenog dijela koji se potom nastavlja direktno na glomerul, silaznog i uzlaznog kraka Henleove petlje, te završnog savijenog dijela koji se ulijeva u sabirnu cjevčicu. U bubrežnoj kori su smješteni glomeruli sa Bowmannovim kapsulama, proksimalni i distalni dio sekretnih kanalića, te početni dijelovi sabirnih cjevčica. Unutar bubrežne moždine, u bubrežnim piramidama, smješteni su silazni i uzlazni krakovi Henleove petlje, i veće sabirne cijevi. Dovodna arteriola ulazi u glomerul, a iz njega izlazi odvodna. Filtracija krvne plazme, odnosno stvaranje primarnog urina koji se naziva glomerularni filtrat se vrši u glomerulu (2).

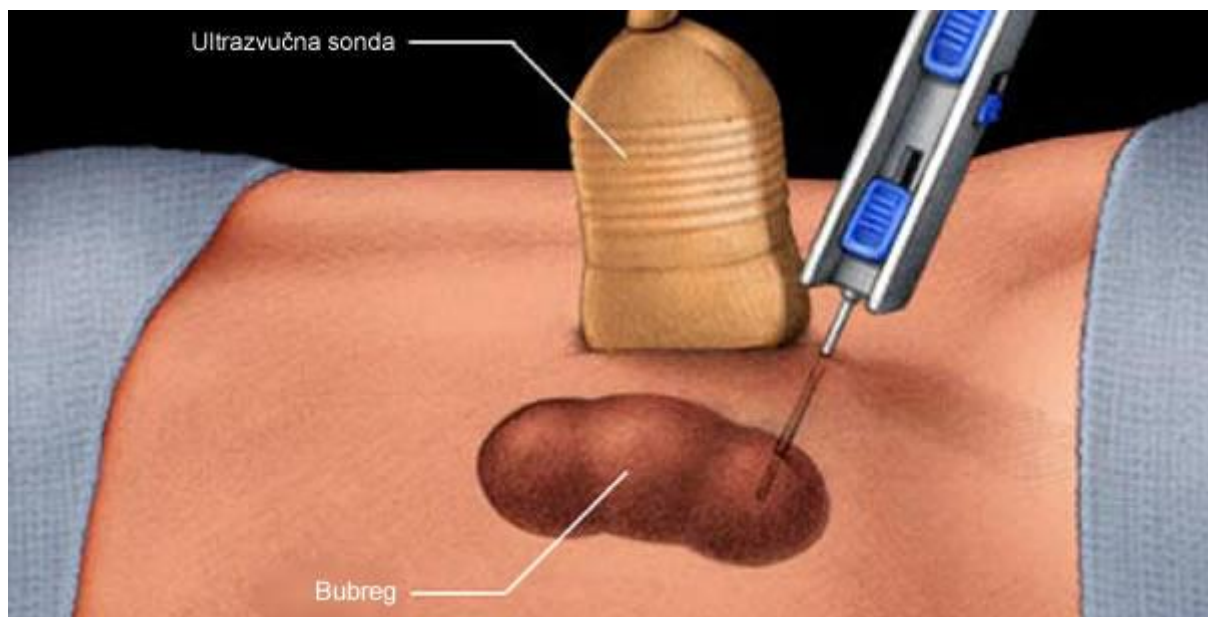
1.2. Biopsija bubrega

Smatra se da je za adekvatnu analizu svjetlosnom mikroskopijom dovoljno do 12 glomerula, dok neki govore i o 6 glomerula. Za elektronsku analizu dovoljna je analiza 1-3 glomerula, a za imunofluorescenciju 4-6 (3). Time je započela moderna era nefrologije i patologije ovog područja. Biopsija bubrega je postala prihvatljivija nakon što su Iverson i Bruno 1951. godine i Alwall 1952. publicirali studije u kojima su opisani rezultati aspiracijskih biopsija (1). Muehrcke i Kark su 1954. koristili eksploracijsku iglu i uveli biopsiju širokom iglom u dijagnostiku, koja je tada opisana kao postupak "naslijepo", dok je moderna ultrazvučno vođena biopsija uz pomoć posebnog bioptičkog uređaja na okidanje, ušla u široku upotrebu od 1980 (4). Neki autori smatraju da je uvođenje bubrežne biopsije prekretnica u nefrološkoj praksi, koja je omogućila razvijanje nefrologije kao samostalne subspecijalnosti (5). U prilog tome ide i činjenica da je biopsija bubrega koja je pregledana različitim metodama postala dijagnostička, prognostička, pa i epidemiološka te istraživačka metoda. Bubrežna biopsija je danas siguran postupak s malim brojem komplikacija, a metaanaliza Corapi i suradnika navodi makrohematuriju nakon biopsije bubrega u 3,5 % bolesnika, s potrebom transfuzije u 0,9 % slučajeva (6).

Biopsija bubrega dijagnostički je postupak kojim se uzima uzorak tkiva bubrega, a njegovom analizom dobivamo podatke o opsegu i vrsti patološkog procesa. Razlikujemo otvorenu i zatvorenu, ili kiruršku i perkutanu metodu biopsije bubrega. Prva je metoda kirurški zahvat s lumbotomijom koji se danas rijetko primjenjuje. Uglavnom se koristi metoda perkutane biopsije bubrega u lokalnoj anesteziji. Ultrazvuk se koristi za vizualizaciju, dok se istodobno prati položaj i smjer igle smještene u posebnom instrumentu. Za biopsiju se koriste igle

Trucut (Travenol), u kojima uzorak bubrežnog tkiva ostaje u posebnom cilindričnom dijelu igle zbog njihova oblika. Kada je riječ o transplantiranom bubregu, biopsija se izvodi aspiracijskom metodom, te se dobiju upalne stanice i intersticijska tekućina koje su važne za procjenu akutne tubularne nekroze, ili za procjenu reakcije odbacivanja transplantata. Godine 1922. uvedena je nova metoda biopsije bubrega putem transjugularnog pristupa, koja je primjenjiva osobito u bolesnika s koagulacijskim poremećajima. Laparoskopska biopsija bubrega, uvedena posljednjih godina, osobito je pogodna u bolesnika kod kojih je perkutana biopsija kontraindicirana ili je prije bila neuspješna. Uzorak tkiva bubrega analizira se svjetlosnom i elektronskom mikroskopijom, te imunoflorescencijom (3).

Biopsija bubrega najegzaktija je metoda kojom se analizira patološki proces na bubrežima. Analizom tkiva dobije se uvid u prognozu i progresiju bolesti, a procjenjuje se i terapijski pristup bolesniku.



Slika 1. Biopsija bubrega

<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/kidney-biopsy/about/pac-20394494>

Pristupila: 01.09.2018.

1.3. Priprema bolesnika za biopsiju bubrega

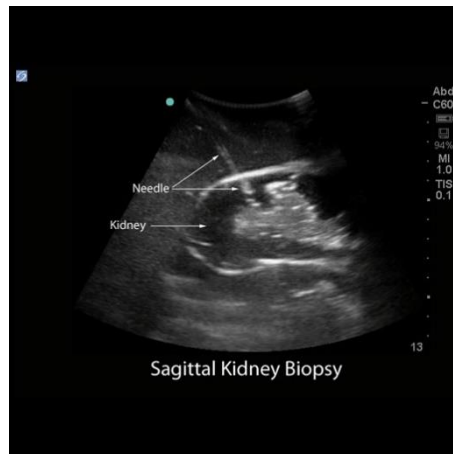
U dogovoru sa nadležnim liječnikom, nekoliko dana prije zahvata bolesnik treba prestati uzimati terapiju koja može utjecati na zgrušavanje krvi. Bolesnik se prima u bolnicu dan prije zahvata, a zahvatu prethodi kontrola krvnog tlaka, te se odrede vrijednosti KKS, GUK-a, uree, kreatinina, natrija, kalija, kreatinin klirensa, 24-satne proteinurije, koagulogram, markeri hepatitisa i anti HIV antitijela. Nalazi krvi kod stabilnih bolesnika moraju biti dobiveni unutar mjesec dana, a kod bolesnika s akutnim zbivanjem vrijednosti KKS-a, GUK-a, kreatinina, natrija i kalija moraju biti dobivene unutar 24 sata prije zahvata.

1.4. Način izvođenja biopsije bubrega

Biopsija bubrega se rutinski pregledava na 3 razine: svjetlosnom, imunofluorescentnom i elektronskom mikroskopijom. Zbog malih uzoraka primjenjuje se serijsko rezanje od 50 ili više rezova, debljine 3 ili manje od 3 μm , kako bi se primijetile promjene u glomerulima, tubulointerciciju i krvnim žilama. Rezovi se boje histokemijskim bojenjima, a koristi se trikomna i PAS metoda po Massonu, te metoda impregnacije srebrom po Jonesu. Djelovi bubrežnog parenhima se smrznju, zatim serijski narežu pa oboje metodom direktne imunofluorescencije protutijelima obilježenim fluoresceinom za IgG, IgA, IgM, C3, C1q, kappa i lambda lance, a rezultat bojenja se interpretira kao svijetleći uzorak u tamnom polju. Uzorci mogu biti specifičani i odlučujući za dijagnozu, primjerice kod IgA nefropatije, kod koje se nalaze dominantni IgA arborizirajući uzorci u mezangiju glomerula. Danas se svakodnevno koristi i elektronski mikroskop koji je neophodan za dijagnosticiranje pojedinih bolesti (primjerice, bolesti minimalnih promjena), ali većinom služi za potvrdu dijagnoze kao komplementarna metoda. Razvoj elektronske mikroskopije i nefropatološkog laboratorija s motiviranim laboratorijskim kadrom i opremom je, dakako, preduvjet uspješne dijagnostike (7).

Postupak biopsije bubrega traje oko 20-ak minuta, tijekom kojih bolesnik leži na truhu (ako se bioptira njegov prirodni bubreg) ili na leđima (ako se izvodi biopsija transplantiranog bubrega). Nakon označavanja mjesta uboda, radno polje se dezinficira i sterilno pokriva. Bolesnik dobije lokalnu anesteziju ksilokainom, te liječnik kroz kožu pod kontrolom ultrazvuka uvodi specijalnu iglu, kojom se uzima tkivo bubrega. Uzimaju se najčešće dva uzorka, jedan za histologiju i imunofluorescenciju, a drugi za elektronsko mikroskopiranje.

Prilikom biopsije treba izbjegavati hilus i odvodni sustav bubrega. Pod kontrolom ultrazvuka, vrh igle se uvodi do bubrežne kapsule i okidanjem pištolja uzima se uzorak tkiva korteksa. Može bitno krvarenje prilikom vađenja igle moguće je pratiti color dopplerom (8). Nalaz se dobiva unutar nekoliko sati do 7 dana. Nakon zahvata, područje punkcije prekrije se sterilnom gazom i komprimira vrećicom s pijeskom. Bolesnik ostaje ležati 5 sati, tijekom kojih se prati njegovo opće stanje i vrijednosti krvnog tlaka, tjelesne temperature, pulsa, disanja, te se vizualno kontrolira prvi urin zbog moguće hematurije. Nakon 5 sati radi se kontrola laboratorijskih nalaza. Ako nema značajnih odstupanja u krvnoj slici ili drugih znakova krvarenja, bolesnik se istog dana otpušta iz bolnice uz preporuku da izbjegava teže tjelesne napore tijekom sljedećih nekoliko dana. Medicinska sestra prije zahvata psihički i fizički priprema bolesnika, dokumentaciju, materijal i prostoriju. Tijekom zahvata medicinska sestra asistira liječniku postavljajući bolesnika u idealan položaj za punkciju, a nakon uzimanja bioptata vrši kompresiju na mjestu uboda. Nakon zahvata prati vitalne funkcije, hidrira bolesnika, provjerava mokraću i uočava moguće komplikacije o kojima obavještava liječnika. Sve dokumentira u sestrinsku dokumentaciju (9).



Slika 2. Ultrazvuk bubrega tijekom biopsije bubrega na kojem se vidi trag igle uvedene u parenhim.

<http://leaderhealthcare.co/specialities/medical-simulation/replacement-kidneys-renal-biopsy-ultrasound-training-model/>

Pristupila 05.09.2018.

2. Indikacije za biopsiju bubrega

Adekvatne indikacije za biopsiju bubrega i podatci koje je dao patolog mogu povećati potencijale kliničkog djelovanja. Dokazano je da biopsija bubrega često daje informacije koje su presudne za dijagnostiku i prognozu, te mijenja terapijski postupak u više od 40 % bolesnika. Iako je intersticijska fibroza i atrofija tubula, kao i glomeruloskleroza najčešće posljedica sustavnih vaskularnih bolesti, hipertenzija ili druge česte intrinzične bolesti, npr. IgA nefropatija, novija istraživanja pokazala su da je najčešća dijagnoza u bolesnika od 80 godina i starijih, pauci-imuni glomerulonefritis s učešćem od 19 % populacije s dijagnosticiranim akutnim bubrežnim zatajenjem, te su većinom seropozitivni za antineutrofilna citoplazmatska antitijela (7).

Najčešće indikacije za izvođenje biopsije bubrega su: nefrotski sindrom, akutni nefritički sindrom s brzim pogoršanjem funkcije bubrega, asimptomatska proteinurija i/ili hematurija, izolirana makrohaturija, sindrom akutne insuficijencije bubrega, sustavne bolesti ili transplantirani bubreg (3).

2.1. Nefrotski sindrom

Autori rada "Bubrežne promjene bolesnika s reumatoidnim artritisom" navode kako je u njihovom istraživanju najučestalija indikacija za bubrežnu biopsiju bio nefrotski sindrom uz prosječne vrijednosti 24 satne proteinurije od 9,4 grama (u 12 bolesnika), što je dobiveno retrospektivnim istraživanjem koje je uključivalo 15 bolesnika (10). Osnovni poremećaj u nefrotskom sindromu čini masivna proteinurija ($>3,5$ g/24 sata), hiperlipidemija, hipoalbuminemija, edemi i lipidurija. Dijabetička nefropatija, glomerulonefritis s minimalnim promjenama, fokalna i segmentalna glomeruloskleroza, membranoproliferativni glomerulonefritis, membranska nefropatija i amiloidoza su uzrok više od 90% nefrotskih sindroma u odraslih (3). Uzroci nefrotskog sindroma se dijele na primarne i sekundarne bolesti glomerula, vidljive u tablici 1.

Tablica 1. Primarne i sekundarne bolesti glomerula

	Primarne bolesti glomerula	Sekundarne bolesti glomerula
1.	Akutni glomerulonefritis s minimalnim oštećenjima	Sistemske bolesti (SLE, vaskulitis, sarkoidoza, reumatoidni artritis..)
2.	Membranozna nefropatija	Nasljedne bolesti (šećerna bolest, bolest srpastih stanica..)
3.	Membranoproliferativni glomerulonefritis (tip 1 i 2)	Zarazne bolesti (poststreptokokni glomerulonefritis, hepatitis B, AIDS..)
4.	Fokalna i segmentna glomeruloskleroza	Lijekovi (soli zlata, penicilamin, heroin..)
5.	Mezangioproliferativni glomerulonefritis	Maligne bolesti
6.	Ostale bolesti glomerula	Ostalo (miksedem, tireoiditis..)

U otprilike 2/3 bolesnika, nefrotski sindrom je posljedica oštećenja glomerula u okviru neke primarne bolesti glomerula, a u preostalih u okviru sistemske bolesti. Edemi su osnovno obilježje kliničke slike nefrotskog sindroma. Raspored i izraženost edema ovisi o stupnju poremećaja homeostaze tjelesnih tekućina, što je uzrokovano masivnom proteinurijom i hipoalbuminijom. Edemi se na početku pojavljuju na području niskog krvnog tlaka (periorbitalni edemi), a kasnije se generaliziraju, te se mogu pojaviti pleuralni izljevi, anasarka, ili ascites. Sinkopa, ortostatska hipotenzija i akutno zatajenje bubrega mogu se javiti kao posljedica smanjenja intravaskularnog volumena. Hipertenzija obično nije prisutna. Zbog promjena u koncentraciji faktora zgrušavanja, bolesnici s nefrotskim sindromom skloni su tromboembolijskim komplikacijama. U 10-40% bolesnika stvaraju se ugrušci u bubrežnim, plućnim i perifernim venama, a katkad i u arterijama. Dijagnoza nefrotskog sindroma se postavlja na temelju kliničke slike i nalaza hipoproteinemije, proteinurije i hiperlipidemije. Simptomatsko liječenje nefrotskog sindroma se zasniva na primjeni diuretika i dijete s manje

solu, dok se visokoproteinska dijeta ne primjenjuje. Bolesnici s nefrotskim sindromom su skloni infekcijama, pa ključno mjesto u liječenju komplikacija imaju antibiotici (3).

2.1.1. Klasifikacija glomerularnih bolesti bubrega

Primarne glomerulopatije su grupa poremećaja koji su karakterizirani patološkim promjenama u strukturi i funkciji glomerula, neovisno o sistemnom poremećaju. Važno je razlikovati ih, jer promjene glomerula u sklopu neke sisteme bolesti mogu odražavati njihovu primarnu bolest, a pravilno postavljanje dijagnoze bolesti u podlozi može značajno promijeniti terapiju. Uz primarne i sekundarne, u klasifikacijama bolesti glomerula nalaze se i hereditarni poremećaji, uz napomenu da se neka bolest glomerula dijagnosticirana prema patološkim promjenama može različito manifestirati u bolesnika i različito razvijati. Zato je prvi i najvažniji korak u postavljanju dijagnoze razumijeti kliničke nalaze i kliničku sliku. Klinički sindromi su klasificirani u 5 kategorija: akutni nefritički sindrom, nefrotski sindrom, akutno/brzoprogresivno bubrežno zatajenje, hematurija/asimptomatske abnormalnosti mokraće i kronično zatajenje bubrega. Današnja podjela glomerulonefritisa je još uvijek slabo temeljena na razumijevanju patogeneze pojedinog oblika. Patogeneza na nivou molekularne biologije i staničnog mehanizma najčešće nije razjašnjena, pa se liječnici i dalje oslanjaju na patohistološku klasifikaciju (7).

Što se tiče odabira bolesnika za liječenje imunosupresivnom terapijom, renoprotektivnim medikamentima, ili za praćenje, liječnik najviše vjeruje kliničkoj prosudbi, a patohistološki nalaz je glavni argument za postupanje s bolesnikom (7).

2.1.2. Primarne bolesti glomerula

Glomerularne bolesti od samih su početaka zauzimale posebno mjesto u nefrologiji. Mnogo prije nego je biopsija upotrebljavana kao dijagnostička metoda, većina bubrežnih manifestacija danas poznatih kao nefritički ili nefrotski sindrom se nazivala "Brightovom bolešću". Danas se bolesti koje su zahvatile glomerule zajedno zovu glomerulopatije, a mogu biti upalne i ne upalne lezije (7). Posljednjih godina dolazi do napretka u razumijevanju patogeneze primarnih glomerulopatija. Novije spoznaje o patogenezi su dovele do razvoja

nekoliko dijagnostičkih testova, koji se intenzivno istražuju u različitim oblicima primarnih glomerulonefritisa. Isto tako, nove spoznaje dovele su i do primjene novijih terapijskih postupaka, te se očekuje da će oni smanjiti učestalost terapijski rezistentnih primarnih glomerulonefritisa, odnosno povećati uspješnost njihova liječenja (11). Učestalost primarnih glomerulopatija kreće se između 0,2 i 2,5/100 000/ na godinu. Na rezultate istraživanja o učestalosti ovih bolesti utječu i stavovi oko dijagnostičke bubrežne biopsije, koji su različiti između zemalja, najviše zbog drugačijeg standarda u zdravstvu. Analizirajući rezultate velikih registara bubrežnih bolesti, glomerulopatije su s učešćem od 25 – 30 %, jedan od najučestalijih uzroka konačnog zatajenja bubrega (7). "U SAD-u kronični glomerulonefritisi kod 10 % populacije na nadomjesnoj terapiji predstavljaju 3. vodeći uzrok bubrežne insuficijencije, u azijskim zemljama taj postotak penje se na 40 %, dok je u razvijenom Japanu 28 %." (7).

2.1.2.1. IgA nefropatija

IgA nefropatija je jedna od najčešćih primarnih glomerulopatija u svijetu. Karakterizirana je kao sistemska autoimuna bolest, s IgA depozitima u mezangiju uz različite histološke slike. Sintaza protutijela na IgA1 deficijentan galaktozom, te napredak u poznavanju patofiziologije, rezultiralo je i razvitkom novih biomarkera kao što je glikan – specifično IgG protutijelo koje je pokazalo korelaciju s vrijednošću proteinurije, i rizikom od progrediranja u terminalno zatajivanje bubrežne funkcije (7). IgA nefropatija se može manifestirati različitim kliničkim slikama: od eritrociturije bez simptoma ili epizode makrohaturije, do slike brzoprogresivnog glomerulonefritisa. Patohistološki se IgA nefropatija danas klasificira prema oksfordskoj klasifikaciji, gdje se određuje postotak endokapilarne i mezangijske proliferacije, segmentalne glomeruloskleroze i tubulointersticijske fibroze, tzv. MEST score. Iako se ranije smatralo da je bolest ima benignog tijeka, danas se zna da u razdoblju od 20 – 25 godina u 20-40% bolesnika progredira u terminalno zatajenje bubrežne funkcije (11). Tijekom razvoja bolesti 2 su važna momenta: prvi, u kojem se abnormalni IgA odlaže u mezangiju, i drugi, u kojem se produciraju autoantitijela dok istodobno nastaju i odlažu se imuno kompleksi koji izazivaju manifestne kliničke bolesti. Otkrivanje IgA1 i pripadajućih autoantitijela u serumu upućuje na dijagnozu IgA nefropatije i daje procjenu odgovora bolesnika na terapiju (7). Vrlo je važno procijeniti rizik od progresije bolesti, što se temelji na

kliničkim nalazima (bazalna vrijednost serumskog kreatinina i porast veći od 10% u razdoblju od 3 mjeseca, trajna proteinurija > 1 g/24 sata dulje od 6 mjeseci, i arterijska hipertenzija) i patohistološkim parametrima (glomerularna skleroza, stvaranje polumjeseca, tubulointersticijska fibroza te vaskularna skleroza). Navedene osobine povećavaju rizik od progrediranja bolesti prema terminalnom bubrežnom zatajenju, te dovode u pitanje i odabir ispravne terapije. Unatoč boljem razumijevanju same patogeneze bolesti, još uvijek ne raspolažemo ciljanim liječenjem. Treba naglasiti da nema randomiziranih kliničkih pokusa, a ni preporuka za liječenje steroid-rezistentne IgA nefropatije. U svim preporukama se naglašava važnost primjene općih mjera (smanjenje unosa soli, redukcija tjelesne težine), regulacije arterijskog tlaka, blokada renin-angiotenzinskog sustava, primjene omega 3 nezasićenih masnih kiselina u vidu ribljeg ulja, statina i kontrole hiperuricemije (11).

2.1.2.2. Bolest minimalnih promjena

Bolest minimalnih promjena najčešće uzrokuje idiopatskoj nefrotski sindrom kod djece, ali se može javiti i kod odraslih. Oštećeni podociti gube svoje izdanke, tzv. nožice što remeti njihovu funkciju, a uz to se mijenja i naboj ove selektivne barijere, što za rezultat ima masivnu proteinuriju. Oštećenje se vidi isključivo elektronskim mikroskopom i u većini slučajeva je osjetljivo na steroidnu terapiju (7). Važno je razlikovati primarnu od sekundarne bolesti. U etiologiji primarne bolesti se promjene pripisuju poremećaju stanične i humoralne imunosti, uz produkciju različitih citokina koji djeluju kao čimbenici povećane permeabilnosti. Sekundarni oblik bolesti je rjeđi kod bolesti minimalnih promjena, dok se kod fokalne i segmentalne glomeruloskleroze može javiti u sklopu virusne bolesti, mutacije gena, primjene određenog lijeka, ili kao adaptivni oblik, npr. kod stanja koja za posljedicu imaju smanjenje mase nefrona, ili u sklopu nekih drugih sistemskih bolesti (dijabetes, arterijska hipertenzija, opstruktivna uropatija, adipozitet itd.). Ako se proteinurija u razini nefrotskog sindroma pojavi nakon postizanja remisije, radi se o relapsu bolesti. Ako su evidentirana dva relapsa tijekom liječenja, ili unutar 2 tjedna nakon prekida steroidne terapije, radi se o steroid-ovisnoj fokalnoj i segmentalnoj glomerulosklerozi. Kod rijetkih relapsa bolesti minimalnih promjena, može se ponoviti inicijalni način liječenja glukokortikoidima (11).

2.1.2.3. Fokalna i segmentalna glomeruloskleroza

Posljednjih 10-ak godina fokalna i segmentalna glomeruloskleroza je od deskriptivne dijagnoze reklasificirana u dobro opisanu podocitopatiju, koja je karakterizirana segmentalnim skleroziranjem nekih glomerula u svjetlosnoj mikroskopiji, i difuznim skraćivanjem podocitnih nožica u elektronskoj. Fokalna i segmentalna glomeruloskleroza klasificirana je kao primarna i sekundarna bolest glomerula, a navedena je i kao jedan od glavnih uzroka idiopatskog nefrotskog sindroma kod odraslih, posebno Afroamerikanaca (7). Primarna fokalna i segmentalna glomeruloskleroza je kliničko-patološki entitet obilježen nefrotskom proteinurijom, dok je histološki obilježen segmentalnim ožiljkavanjem pojedinih glomerula i gubitkom nožica podocita. Fokalna i segmentalna glomeruloskleroza se od bolesti minimalnih promjena klinički razlikuje prisutnošću arterijske hipertenzije, hematurije, slabim odgovorom na terapiju kortikosteroidima i progrediranjem u terminalno zatajenje bubrežne funkcije. Steroid-rezistentna bolest minimalnih promjena upućuje na moguću fokalnu i segmentalnu glomeruloskleroza u podlozi, te je u tom slučaju često indicirana rebiopsija bubrega. Patohistološki razlikujemo pet tipova fokalne i segmentalne glomeruloskleroze, a to su: klasični (bez drugih osobitosti), perihilarni, celularni, "tip" lezija (vršni) i kolapsni tip. O tipu fokalne i segmentalne glomeruloskleroze ovisi i prognoza i liječenje same bolesti (11). Incidencija primarne fokalne i segmentalne glomeruloskleroze je u porastu, te predstavlja 20 do 25 % odraslih bolesnika koji su biopsirani zbog evaluacije glomerulonefritisa nepoznatog uzroka (7).

2.1.2.4. Membranska nefropatija

Membranska nefropatija je među učestalijim uzročnicima nefrotskog sindroma u odraslih. Javlja se kada se imunokompleksi odlažu u glomerularnoj bazalnoj membrani ili stvaranjem in situ. Najčešće je primarna (> 70%), ali je prilikom dijagnostike važno isključiti sekundarni oblik (povezan s infekcijama, sistemskim bolestima, lijekovima ili malignim bolestima) gdje je korisno odrediti protutijela na M-tip fosfolipaza-e A2 receptora. Navedena protutijela nalaze se kod idiopatske membranske nefropatije, ali ne i kod sekundarnih oblika, te ona predstavljaju znatan napredak i u dijagnosticiranju i u mogućnosti praćenja odgovora na terapiju u tih bolesnika. Sljedeća značajka ove bolesti jest da trećina bolesnika ulazi u remisiju

spontano, što donekle određuje taktiku liječenja. Kod bolesnika kod kojih se nije razvio nefrotski sindrom, također se neće razviti ni bubrežna insuficijencija te se oni liječe potpornom terapijom. Međutim, bolesnici s nefrotskim sindromom i smanjivanjem bubrežne funkcije progrediraju prema terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji, te su uz potpurnu terapiju također kandidati i za liječenje imunosupresivima. Po završetku inicijalnog liječenja potrebno praćenje od šest mjeseci prije ocjene učinka terapije. Kompletnom remisijom se smatra smanjivanje proteinurije na vrijednost $< 0,3$ g/24 sata, a parcijalnom remisijom na vrijednost $< 3,5$ g/24 sata ili smanjenje za 50% vršnih vrijednosti. Relaps membranske nefropatije se može očekivati u 30% bolesnika unutar pet godina nakon liječenja glukokortikoidima i ciklofosfamidom; te do 50% unutar godine dana nakon kalcineurinskih inhibitora. Rezistencija na inicijalnu terapiju se može očekivati u 10 - 30% slučajeva. U navedenom slučaju bolesnike koji su rezistentni na inicijalnu terapiju (prednizon/ciklofosfamid) potrebno je liječiti s kalcineurinskim inhibitorima i obratno, a moguće je upotrijebiti i rituksimab, mikofelonat mofetil, ili adenokortikotropni hormon. Poseban problem predstavljaju bolesnici kod kojih vrijednosti proteinurije rastu i/ili se pogoršava bubrežna funkcija. U tom slučaju je potrebno razlučiti radi li se o aktiviranju primarne bolesti ili pak o razvoju sekundarne fokalne glomeruloskleroze, te je stoga često potrebna ponovna biopsija prije eventualne odluke o nastavku liječenja (11).

2.1.2.5. Membranoproliferativni glomerulonefritis

Membranoproliferativni glomerulonefritis je kliničko-patološki entitet koji je karakteriziran umnažanjem matriksa i mezangijskih stanica, te zadebljanjem stijenki glomerularnih kapilara. Često se javlja udružen s virusnom infekcijom (hepatitis B i C, krioglobulinemija). Membranoproliferativni glomerulonefritis se može manifestirati nefrotskim i nefritičkim sindromom ili sindromom eritrociturije i proteinurije. S obzirom na patogenezu, osim biopsije bitnu ulogu imaju i imunološki nalazi te analiza komponenata komplementa (C3NeF, faktor H, C5b9, CFHR, C1q, C4, C3, CH50). Strategija liječenja je slična kao i kod drugih glomerulopatija. Potrebno je razmisliti o sekundarnim uzrocima (kronične infekcije, osobito hepatitis C, autoimunosne bolesti – sistemski eritemski lupus, monoklonske gamopatije) koje je potrebno isključiti prije odluke o liječenju primarne bolesti koja je temeljena na patogenezi bolesti. Kao i kod većine drugih glomerulopatija, učinkovitost liječenja ciklofosfamidom ili

mikofenolat mofetilom u kombinaciji s glukokortikoidima nije dokazana. Za rezistentnu bolest se terapija bira prema uzroku (11).

2.1.3. Sekundarne bolesti glomerula

Bolesti glomerula se pojavljuju u nizu bolesti koje mogu zahvatiti više organa (sustavne bolesti) te čine dio njihove kliničke slike. Zahvaćenost glomerula može biti dominantna ili manje značajna pojava koja često određuje ishod bolesti. Te bolesti imaju vrlo različitu etiologiju. Bolest glomerula se najčešće pojavljuje u sustavnim bolestima s vaskulitisom uzrokovanim imunokompleksima. Pojavljuju se u nasljednim, metaboličkim, malignim ili infektivnim bolestima, te u bolestima s odlaganjem paraproteina (3).

2.1.3.1. Dijabetička nefropatija

Dijabetička nefropatija je jedna od težih komplikacija šećerne bolesti koja često nastaje kod bolesnika s lošijom kontrolom glikemije i/ili hipertenzije, glomerulskom hiperfiltracijom i genetskom predispozicijom. Visok rizik za pojavu dijabetičke nefropatije postoji u dijabetičara s tipom 1 ili 2, a liječenje se usmjerava na preveniranje ili usporavanje progrediranja dijabetičke nefropatije u završni stadij kronične bubrežne insuficijencije, zaštitu krvnog optoka i podizanje kvalitete života bolesnika. Osnovni simptomi dijabetičke nefropatije su mikroalbuminurija ili makroalbuminurija te poremećena funkcija bubrega što se očituje smanjenjem glomerulske filtracije i povećanjem razine serumskog kreatinina. Klinički, za dijabetičku nefropatiju je karakteristično povišenje vrijednosti proteinurije koje je progresivno, smanjenje glomerularne filtracije, hipertenzija, visoki rizik za krvožilne bolesti i smrtnost od istih. Kod probira bolesnika na dijabetičku nefropatiju važno je rano testiranje na nepodnošenje glukoze i dijabetes, kako bi se moglo utvrditi tko je od bolesnika (naročito bolesnici koji boluju od dijabetesa tip 2) sklon razvitku albuminurije. Također, čimbenici rizika su povišen krvni tlak, poremećena razina lipida i adipozitet. Za prevenciju i liječenje dijabetičke nefropatije bitna je kontrola glikemije i krvnog tlaka. Naročito je bitna kontrola krvnog tlaka, bez obzira na korištene lijekove. Doslovno kontroliranje krvnog tlaka može usporiti progresiju dijabetičke nefropatije i spriječiti oboljevanje i umiranje od krvožilnih bolesti. Lijekovi koji djeluju na blokadu renin-angiotenzin sustava pokazali su se vrlo

korisnima u preveniranju i usporavanju progrediranja dijabetičke nefropatije. Od ostalih mjera liječenja tu su dijeta (ograničenje unosa bjelančevina na 0,6-0,8 g/kg/dan i soli), liječenje statinima te prilagodba životnih navika (12). Dijabetička nefropatija ipak nije jedini oblik bubrežne bolesti koji se javlja kod bolesnika koji boluju od dijabetesa. Dijabetičari mogu bolovati od nedijabetičke bolesti bubrega, npr. glomerularne (ali i tubulointersticijske ili vaskularne), koja se najbolje dokazuje biopsijom bubrega. Mnogi oblici nedijabetičke bolesti bubrega se mogu vrlo uspješno liječiti (npr. glomerulonefritisi s imunosupresivnom terapijom), za razliku od dijabetičke nefropatije, koja ima progresivan tok i dovodi do terminalne bubrežne insuficijencije u svom razvijenom obliku s manifestnom proteinurijom. Zbog toga je vrlo važno dijagnosticirati nedijabetičku bolest bubrega jer je time značajno poboljšana prognoza bolesti bubrega kod bolesnika s dijabetesom. Najbolji način dijagnosticiranja nedijabetičke bolesti bubrega kod bolesnika s dijabetesom je biopsija bubrega. Ona je putokaz u terapiji, ali i pokazatelj prognoze (13). "Biopsijom bubrega mogu se dobiti tri vrste patohistološkog nalaza: a) da bolesnik ima dijabetičku nefropatiju, b) da ima kombiniranu dijabetičku nefropatiju i drugu nedijabetičku bolest bubrega (najčešće glomerulonefritis), c) da ima samo nedijabetičku bolest bubrega." (13).

2.2. Brzo progresivni glomerulonefritis

Brzo progresivni glomerulonefritis karakteriziran je naglim početkom kao akutni oblik, uz glavnu razliku da se renalna funkcija unutar par mjeseci ne normalizira već se pogoršava. Započinje naglo kao akutni nefritički sindrom uz prethodne artralgije, mialgije, bol u truhu i lumbalnoj regiji, povišenu temperaturu te slabost. Pojavljuje se hemoptiza, proteinurija, eritrociturija i progresivna azotemija. Veliki dio bolesnika, njih 90%, završi s terminalnom bubrežnom insuficijencijom. Na dijagnozu upućuje pregled mokraće i uzimanje anamneze, a potvrđuju je biopsija bubrega i serološki testovi (2).

3. Kontraindikacije za biopsiju bubrega

Opća podjela kontraindikacija za biopsiju bubrega djeli se na apsolutne i relativne.

3.1. Apsolutne kontraindikacije

Apsolutne kontraindikacije obuhvaćaju adultnu policističnu bubrežnu bolest, trajni poremećaj koagulacije, izraziti poremećaj položaja i oblika bubrega, smanjen bubreg kao posljedica uznapredovale kronične bubrežne bolesti, te trudnoća nakon 30. tjedna i peripartalno (14).

3.2. Relativne kontraindikacije

Relativne kontraindikacije obuhvaćaju nemogućnost dobivanja informiranog pristanka, solitarni bubreg, obostrane multiple ciste, nekorigitiranu hemoragijsku dijatezu, tešku trombocitopeniju, nedavnu antitrombocitnu ili antikoagulantnu terapiju, nekontroliranu arterijsku hipertenziju, hidronefrozu, potkovasti bubreg, infekcije mokraćnog sustava i nesuradljive bolesnike (14). U bolesnika kod kojih nije precizna lokalizacija položaja bubrega, i kod kojih postoje kontraindikacije za perkutanu biopsiju moguće je izvođenje laparoscopske biopsije. Prednost laparoscopske biopsije je izravan vizualan nadzor zaustavljanja krvarenja, čime se sprječavaju daljnje komplikacije i eventualna potreba za transfuzijom krvi (8).

4. Komplikacije nakon biopsije bubrega

Uobičajene pojave nakon biopsije bubrega su osjet boli u leđima pri pomicanju tijela, hematurija i disurija.. Potrebno je učiniti kontrolu krvne slike te laboratorijsku analizu urina (8). Komplikacije nakon biopsije bubrega su rijetke. Glavna komplikacija je hematurija koja u jačem obimu zahtjeva ultrazvučno praćenje, a od ostalih se mogu pojaviti i klinički evidentni perirenalni hematomi, arteriovenske fistule, potreba za transfuzijom krvi, nefrektomija i dr. (3). Budući da se većina komplikacija događa 6-8 sati nakon biopsije, nužno je najmanje 24 sata pratiti vitalne znakove i vrijednosti hematokrita. Krvarenja koja zahtijevaju nadoknadu volumena u obliku transfuzije krvi su rijetka (8).

5. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je utvrditi najučestalije indikacije za biopsiju bubrega, ishod liječenja te prognozu liječenja bolesnika kojima je učinjena biopsija bubrega u Općoj bolnici Zadar u razdoblju od 2012. do 2017. godine.

6. Ispitanici i metode

Retrospektivno istraživanje etiologije i prognoze liječenja bolesnika s biopsijom bubrega u Općoj bolnici Zadar od 2012. do 2017. provedeno je u Općoj bolnici Zadar. U istraživanje je uključeno 87 bolesnika kojima je u razdoblju od 01.01.2012. do 01.01.2017.g. učinjena biopsija bubrega. Bolesnici su birani neovisno o dobi, spolu, komorbiditetima te ordiniranoj terapiji. Podatci o dobi, spolu, laboratorijskim vrijednostima i patohistološkim dijagnozama su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava. Za svakog bolesnika prikupljeni su podatci o vrijednostima kreatinina, kreatinin klirensa i 24 satne proteinurije na početku, u sredini i na kraju praćenja. Razlike u numeričkim varijablama normalne raspodjele izmjerene su Studentovim t-testom. Statistička značajnost prihvaćena je uz $p < 0,05$.

7. Problemi

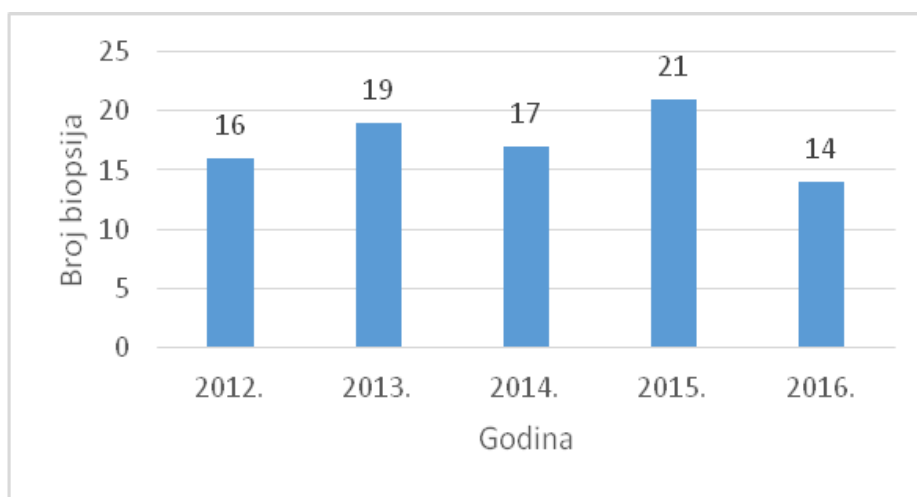
1. Ispitati kojesu indikacije za biopsiju bubrega, tekonačnadijagnoza uspostavljenabiopsijombubregakod bolesnikabiopriranihu Općojbolnici Zadar od 01.01.2012. do 01.01.2017. godine.
2. Ispitati kod kojih bolesnika serenalna funkcija poboljšala, bila stabilna ili se pogoršala u razdoblju od 2012. do 2017. godine s obzirom na etiologiju.

8. Hipoteze

1. Očekuje se da prognoza liječenja bolesnika značajno ovisi o etiologiji bolesti, odnosno o patohistološkom nalazu u vrijeme biopsije.
2. Očekuje se da će bolesnici kod kojih je u vrijeme biopsije renalna funkcija bila uređna, imati bolju prognozu u odnosu na bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega u vrijeme biopsije.
3. Očekuje se da će bolesnici kod kojih je većavrijednost proteinurije, odnosno proteinurije u razine nefrotskog sindroma, imati lošiju prognozu u odnosu na bolesnike s manjom proteinurijom u vrijeme biopsije.

9. Rezultati

U istraživanje je uključeno ukupno 87 bolesnika koji su u razdoblju od 01.01.2012.-01.01.2017. bili podvrgnuti biopsiji bubrega u Općoj bolnici Zadar, 55 muškaraca (63,22%) i 32 žene (36,78%). Omjer muškaraca i žena bio je 1,72. Medijan dobi ispitivane skupine je 63 godine s rasponom dobi od 20 do 87 godina. Najviše biopsija učinjeno je 2015. godine, kada je bioptiran ukupno 21 bolesnik. Najmanje biopsija učinjeno je 2016. godine kada je bioptirano 14 bolesnika. Raspodjela broja biopsija učinjenih po godinama prikazana je na slici 3.



Slika 3. Grafički prikaz raspodjele broja biopsija učinjenih po godinama

Prosječno razdoblje praćenja bolesnika u ovom istraživanju iznosi 3 godine i 9 mjeseci. Najduže su praćeni bolesnici bioptirani 2012. godine, njih 14 praćeno je 6 godina, 17 bolesnika praćeno je 5 godina, 16 bolesnika praćeno je 4 godine, 23 bolesnika praćena su 3 godine, 15 bolesnika praćeno je 2 godine, te 2 bolesnika 1 godinu.

Najviše biopsija bubrega učinjeno je u starosnoj dobi od 61 do 75 godina, ukupno 39 (44,83%), od toga je 24 bolesnika muškog spola (43,64%), te 15 ženskog spola (46,88%).

Najmanje biopsija bubrega učinjeno je u starosnoj dobi od 31 do 45 godina, ukupno 9 (10,35%) te u starosnoj dobi više od 75 godina, također 9 (10,35%). U svim dobnim skupinama bilo je više muškaraca nego žena, osim u dobnj skupini više od 75 godina, gdje je broj žena za jedan veći od broja muškaraca. Navedeni podatci vidljivi su u tablici 2.

Tablica 2. Prikaz broja bioptiranih bolesnika i razlike prema spolu i dobi

Dob (godine)	Muškarci n=55	Žene n=32	Ukupno n=87
do 30	5 (9,09%)	3 (9,38%)	8 (9,19%)
31-45	6 (10,90%)	3 (9,38%)	9 (10,35%)
46-60	15 (27,27%)	7 (21,88%)	22 (25,29%)
61-75	24 (43,64%)	15 (46,88%)	39 (44,83%)
više od 75	4 (7,27%)	5 (15,63%)	9 (10,35%)

Najčešće kliničke indikacije za biopsiju bubrega u ispitivanoj skupini su nefrotski sindrom kod 33 bolesnika (37,93%), dugotrajna izolirana proteinurija veća od 0,5 g/24 sata kod 43 bolesnika (49,43%), te akutna renalna insuficijencija nejasne etiologije ili naglo pogoršanje renalne funkcije kod 5 bolesnika (5,75%).

Najčešći patohistološki nalaz dobiven analizom bubrežnih uzoraka, uzetih za vrijeme biopsije bubrega, u ispitivanoj skupini su IgA nefropatija u 20 bioptiranih bolesnika (22,98%), fokalna i segmentalna glomeruloskleroza u 15 bioptiranih bolesnika (17,24%), dijabetička nefropatija u 11 bioptiranih bolesnika (12,65%), brzoprogresivni glomerulonefritis u 9 bioptiranih bolesnika (10,35%) te bolest minimalnih promjena u 7 bioptiranih bolesnika (8,05%). Najčešći patohistološki nalaz nakon biopsije bubrega kod muškaraca bio je IgA nefropatija kod 17 (30,91%), zatim fokalna i segmentalna glomeruloskleroza kod 11 muškaraca (20%), te dijabetička nefropatija kod 8 muškaraca (14,55%). Kod žena, najčešći patohistološki nalaz

nakon bubrežne biopsije bio je brzoprogresivni glomerulonefritis kod 7 bolesnica (21,88%), zatim fokalna i segmentalna glomeruloskleroza kod 4 bolesnice (12,5%), te bolest minimalnih promjena, dijabetička nefropatija i IgA nefropatija u nešto manjem broju. Patohistološki nalazi dobiveni analizom bubrežnih uzoraka u ispitivanoj skupini, te razlike prema spolu vidljive su u tablici 3.

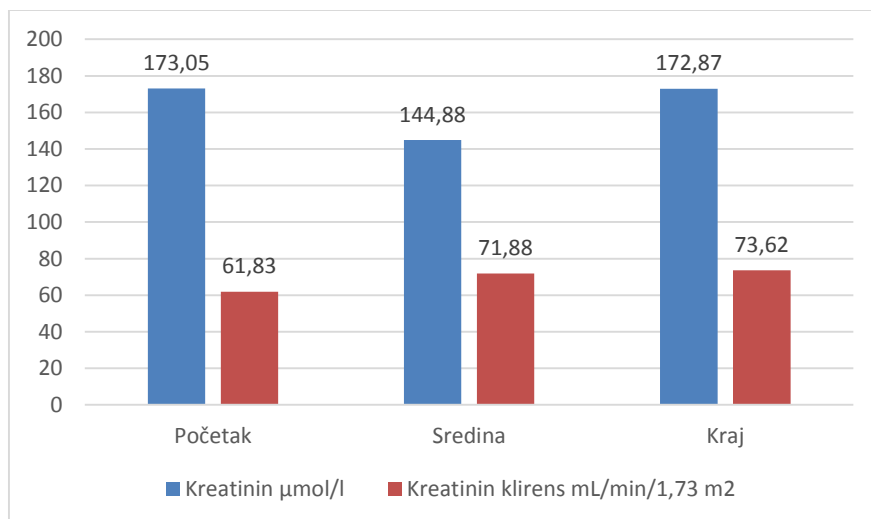
Tablica 3. Patohistološki nalazi dobiveni analizom bubrežnih uzoraka, te razlike prema spolu.

Kliničko-patološki entitet	Muškarci n=55	Žene n=32	Ukupno n=87
Fokalna i segmentalna glomeruloskleroza	11 (20%)	4 (12,5%)	15 (17,24%)
Amiloidoza	3 (5,46%)	1 (3,13%)	4 (4,60%)
Bolest minimalnih promjena	4 (7,27%)	3 (9,38%)	7 (8,05%)
Dijabetička nefropatija	8 (14,55%)	3 (9,38%)	11 (12,65%)
IgA nefropatija	17 (30,91%)	3 (9,38%)	20 (22,98%)
Brzoprogresivni glomerulonefritis	2 (3,64%)	7 (21,88%)	9 (10,35%)
Membranoproliferativni glomerulonefritis	2 (3,64%)	1 (3,13%)	3 (3,45%)
Fibrilarni glomerulonefritis	0 (0%)	1 (3,13%)	1 (1,15%)
Alportov sindrom	1 (1,82%)	1 (3,13%)	2 (2,23%)
Membranska nefropatija	2 (3,64%)	0 (0%)	2 (2,30%)
Nefroangioskleroza	1 (1,82%)	0 (0%)	1 (1,15%)
Multipli mijelom	0 (0%)	1 (3,13%)	1 (1,15%)
Plazmastanična diskrazija	0 (0%)	1 (3,13%)	1 (1,15%)
Anafilaktoidna purpura	1 (1,82%)	0 (0%)	1 (1,15%)
Kronični tubulointersticijski nefritis	2 (3,64%)	1 (3,13%)	3 (3,45%)
Akutni tubulointersticijski nefritis	1 (1,82%)	2 (6,25%)	3 (3,45%)
Bolest tankih bazalnih membrana	0 (0%)	1 (3,13%)	1 (1,15%)
Uredan nalaz	0 (0%)	1 (3,13%)	1 (1,15%)
Neadekvatan materijal	1 (1,82%)	0 (0%)	1 (1,15%)

Obzirom na navedene hipoteze provedeni su postupci koji ih potvrđuju ili negiraju. Za dokazivanje prve hipoteze, gdje se očekuje da prognoza liječenja bolesnika značajno ovisi o etiologiji bolesti, odnosno o patohistološkom nalazu u vrijeme biopsije, izračunate su prosječne vrijednosti kreatinina izražene u $\mu\text{mol/l}$, kreatinin klirensa izražene u mL/min/1,73 m^2 , te proteinurije izražene u g/24 sata . Vrijednosti su izračunate za početak, sredinu i kraj praćenja, pojedinačno za IgA nefropatiju, fokalnu i segmentalnu glomerulosklerozu, dijabetičku nefropatiju, brzoprogresivni glomerulonefritis te bolest minimalnih promjena.

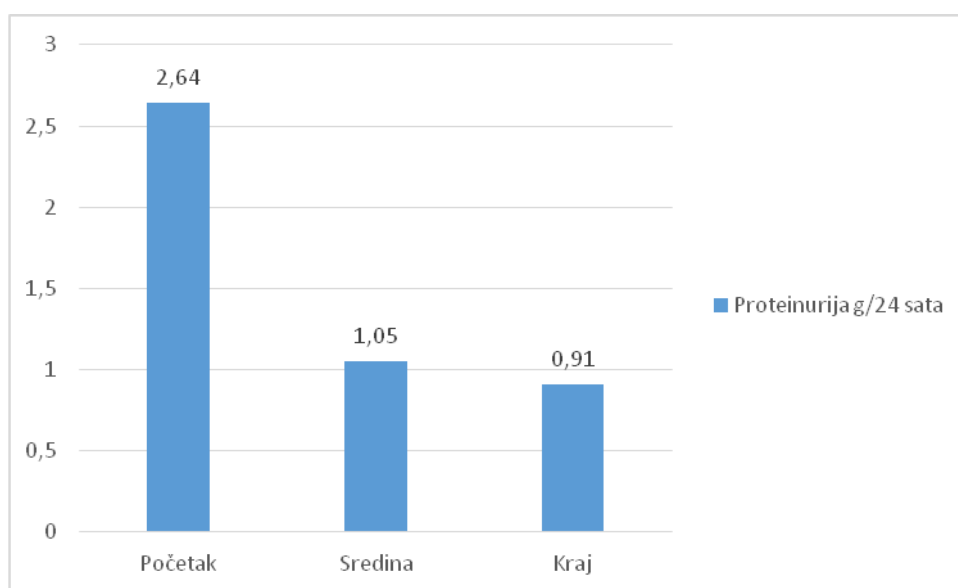
1. IgA nefropatija

Kod ukupno 20 bolesnika s patohistološkim nalazom IgA nefropatije u vrijeme biopsije, izračunate su prosječne vrijednosti kreatinina izražene u $\mu\text{mol/l}$ za početak (173,05), sredinu (144,88), te kraj praćenja (172,87). Proveden je t test koji ukazuje da je $t=0,004$, $df=32$, $p=2,04$, $p>0,05$ što znači da razlika prosječnih vrijednosti na početku i na kraju liječenja nije statistički značajna. Vrijednosti kreatinin klirensa izražene u mL/min/1,73 m^2 iznose 61,83 na početku, 71,88 u sredini, te 73,62 na kraju praćenja. Prosječna vrijednost na kraju praćenja s obzirom na početak, porasla je za 11,79 mL/min/1,73 m^2 . Provedeni t test pokazao je da je $t=0,89$ $df=29$, $p=2,04$, $p>0,05$ što znači da razlika između prosječnih vrijednosti kreatinin klirensa na početku i na kraju praćenja, nije statistički značajna. Navedeni podatci prikazani su na slici 4.



Slika 4. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti kreatinina i kreatinin klirensa na početku, u sredini i na kraju praćenja bolesnika s patohistološkom dijagnozom IgA nefropatije

Izračunate su i prosječne vrijednosti proteinurije izražene u g/24 sata koje na početku iznose 2,64, u sredini 1,05, te na kraju mjerenja 0,91 iz čega je vidljivo da je prosječna razina proteinurije za 1,73 g/24 sata niža na kraju praćenja. Proveden je t test koji ukazuje na to da je $t=2,50$, $df=30$, $p=2,04$, $p<0,05$ što znači da je razlika između prosječnih vrijednosti proteinurije na početku i na kraju praćenja, statistički značajna. Navedeni podatci prikazani su na slici 5.

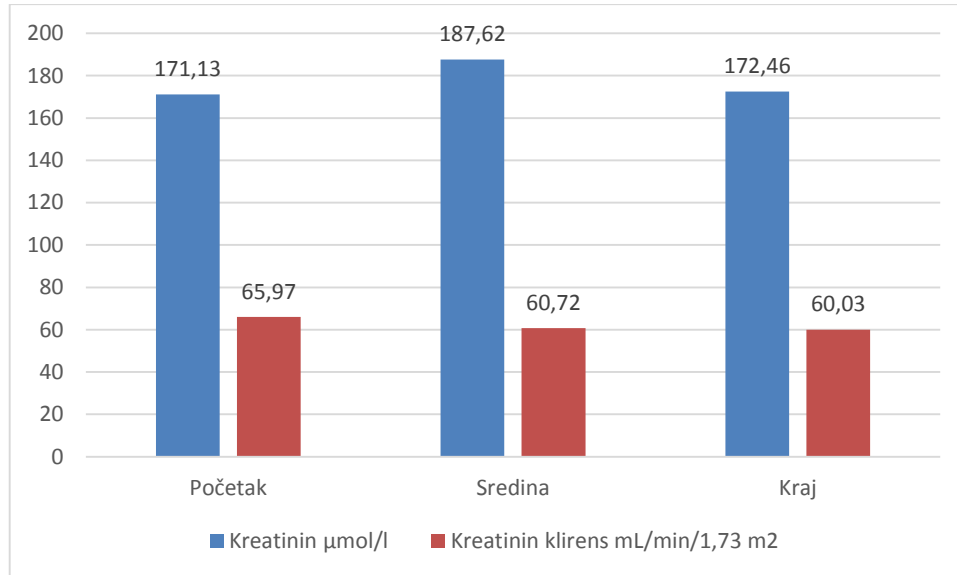


Slika 5. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti proteinurije na početku, u sredini i na kraju praćenja bolesnika s patohistološkom dijagnozom IgA nefropatije

2. Fokalna i segmentalna glomeruloskleroza

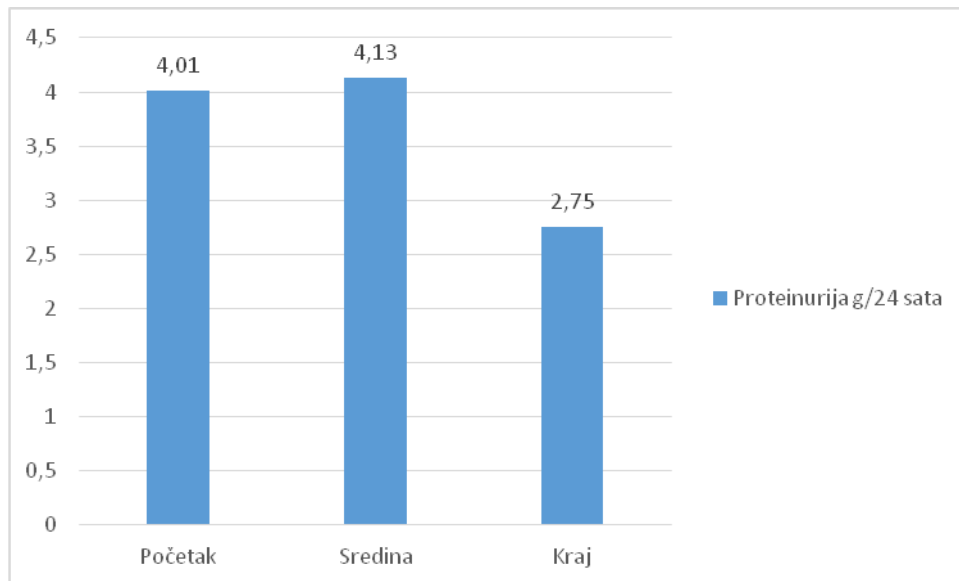
Kod ukupno 15 bolesnika s patohistološkim nalazom fokalne i segmentalne glomeruloskleroze, izračunate su prosječne vrijednosti kreatinina izražene u $\mu\text{mol/l}$, koje na početku praćenja iznose 171,13, u sredini 187,62 te na kraju praćenja 172,46. Vidljivo je kako je prosječna vrijednost na kraju, za 1,33 $\mu\text{mol/l}$ veća nego na početku. Proveden je t test koji ukazuje na to da je $t=0,03$, $df=26$, $p=2,06$, $p>0,05$, te da razlika od 1,33 $\mu\text{mol/l}$ nije statistički značajna. Izračunate su i prosječne vrijednosti kreatinin klirensa izražene u mL/min/1,73 m^2 , koje na početku iznose 65,91, u sredini 61,78, te na kraju 65,32, pa je vidljivo smanjenje vrijednosti na kraju praćenja za 0,59 mL/min/1,73 m^2 . Provedeni t test je pokazao da je

$t=0,04$, $df=26$, $p=2,06$, $p>0,05$, što nije pokazalo statističku značajnost. Navedeni podatci prikazani su na slici 6.



Slika 6. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti kreatinina i kreatinin klirensa na početku, u sredini i na kraju praćenja bolesnika s patohistološkom dijagnozom fokalne i segmentalne glomeruloskleroze

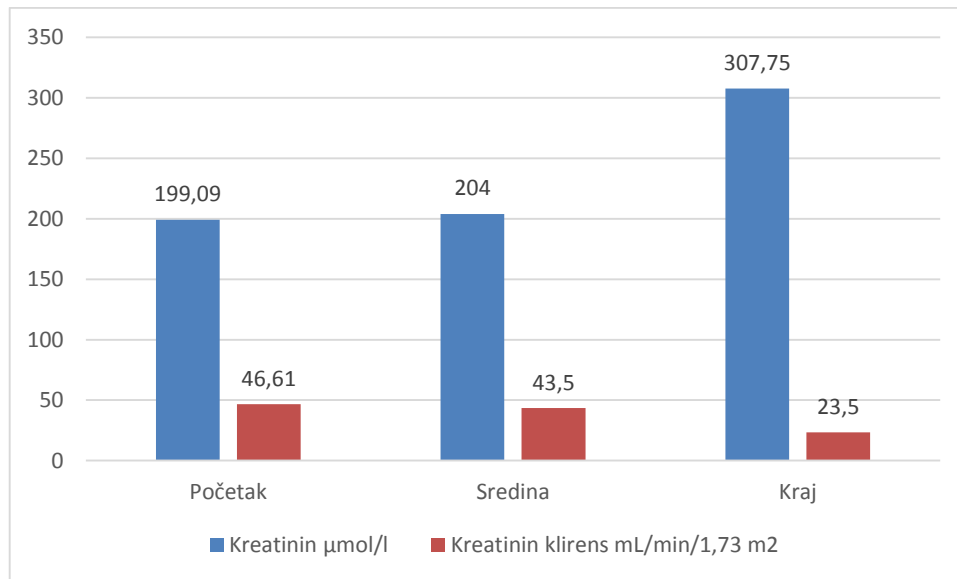
Izračunate su i prosječne vrijednosti proteinurije izražene u g/24 sata, koje za početak praćenja iznose 4,01, za sredinu 4,13, a za kraj praćenja iznose 2,75. Proveden je t test kojim je utvrđeno da je $t=1,37$, $df=26$, $p=2,06$, $p>0,05$, te da razlika od 1,26 g/24 sata na kraju s obzirom na početak praćenja, nije značajna. Navedene vrijednosti vidljive su na slici 7.



Slika 7. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti proteinurije na početku, u sredini i na kraju praćenja bolesnika s patohistološkom dijagnozom fokalne i segmentalne glomeruloskleroze

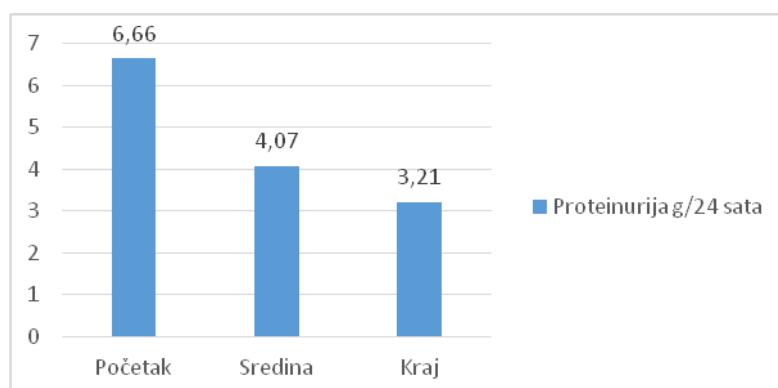
3. Dijabetička nefropatija

Kod ukupno 11 bolesnika s patohistološkom dijagnozom dijabetičke nefropatije izračunate su prosječne vrijednosti kreatinina izražene u $\mu\text{mol/l}$, koje su iznosile na početku praćenja 199,09, u sredini 204, te na kraju 307,75. Na kraju praćenja vidljivo je povećanje od 105,66 $\mu\text{mol/l}$, s obzirom na početak, no u provedenom t testu je $t=2,11$, $df=17$, $p=2,11$, $p>0,05$, što nije pokazalo statističku značajnost. Izračunate su i prosječne vrijednosti kreatinin klirensa izražene u $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ koje su na početku praćenja iznosile 46,61, u sredini 43,5 te na kraju 23,5. Na kraju praćenja vidljivo je smanjenje prosječne vrijednosti za 23,11 $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ s obzirom na početne prosječne vrijednosti, no ta razlika nije statistički značajna jer je t test pokazao da je $t=1,48$, $df=17$, $p=2,11$, $p>0,05$. Navedene vrijednosti vidljive su na slici 8.



Slika 8. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti kreatinina i kreatinin klirensa na početku, u sredini i na kraju praćenja bolesnika s patohistološkom dijagnozom dijabetičke nefropatije

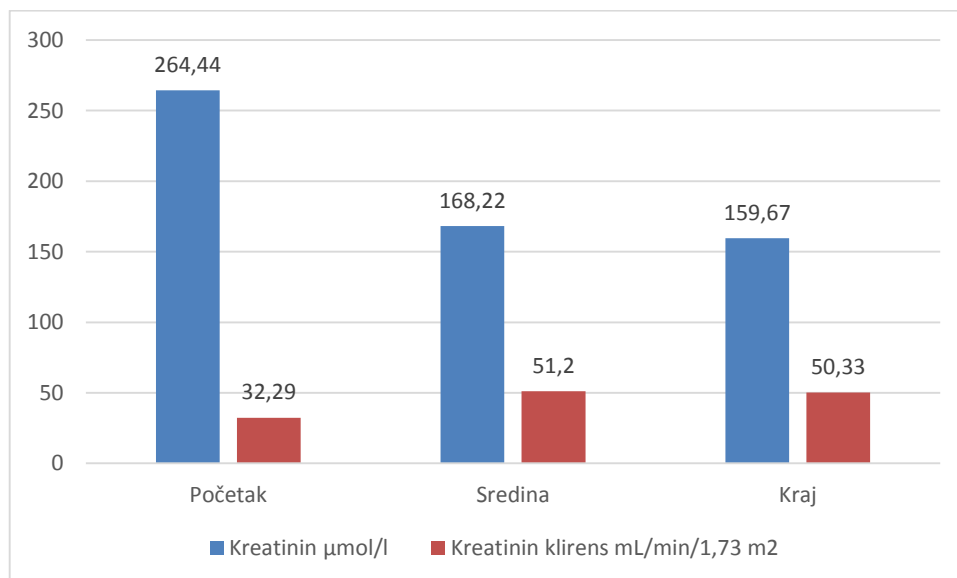
Izračunate su i prosječne vrijednosti proteinurije izražene u g/24 sata, koje su na početku praćenja iznosile 6,66, u sredini 4,07, a na kraju praćenja 3,21. Na kraju praćenja vidljivo je smanjenje prosječne vrijednosti za 3,34 g/24 sata. Proveden je t test kojim je utvrđeno da je $t=1,89$, $df=17$, $p=2,11$, $p>0,05$, što znači da navedena razlika nije statistički značajna. Navedeni podatci vidljivi su na slici 9.



Slika 9. Grafički prikaz prosječne vrijednosti proteinurije na početku, u sredini i na kraju praćenja bolesnika s patohistološkom dijagnozom dijabetičke nefropatije

4. Brzoprogresivni glomerulonefritis

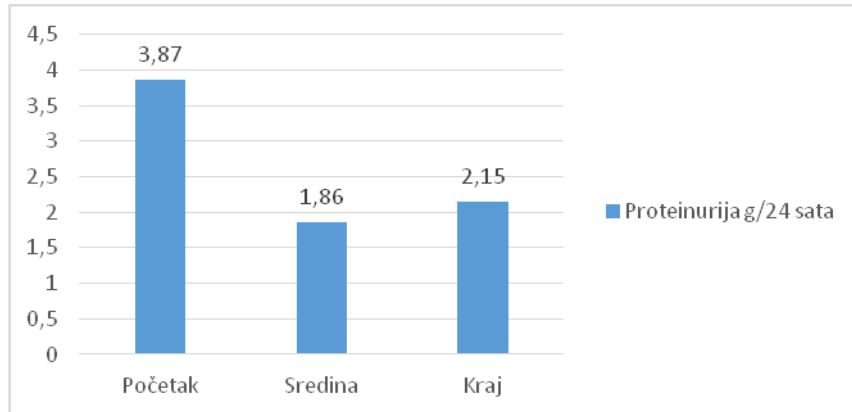
Kod ukupno 9 bolesnika s patohistološkom dijagnozom brzoprogresivnog glomerulonefritisa izračunate su prosječne vrijednosti kreatinina izražene u $\mu\text{mol/l}$, koje na početku iznose 264,44, u sredini praćenja 168,22, te na kraju 159,67. Vidljivo je smanjenje prosječne vrijednosti od 104,77 $\mu\text{mol/l}$ na kraju praćenja u odnosu na početak, no ova razlika nije statistički značajna jer je t testom utvrđeno da je $t=1,77$, $df=16$, $p=2,12$, $p>0,05$. Prosječne vrijednosti kreatinin klirensa izražene su u mL/min/1,73 m^2 , a na početku praćenja iznosile su 32,29, u sredini 51,2, te na kraju 50,33. Prosječne vrijednosti kreatinin klirensa na kraju praćenja više su za 18,24 mL/min/1,73 m^2 u odnosu na početak, a t testom je utvrđeno da razlika nije statistički značajna jer je $t=0,94$, $df=10$, $p=2,23$, $p>0,05$. Navedene vrijednosti vidljive su na slici 10.



Slika 10. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti kreatinina i kreatinin klirensa na početku, u sredini i na kraju praćenja bolesnika s patohistološkom dijagnozom brzoprogresivnog glomerulonefritisa

Prosječne vrijednosti proteinurije izražene su u g/24 sata , te su na početku praćenja iznosile 3,87, u sredini 1,86, a na kraju 2,15, iz čega je vidljivo da su na kraju praćenja prosječne vrijednosti niže za 1,72 g/24sata nego na početku. Statistička razlika nije značajna, što je

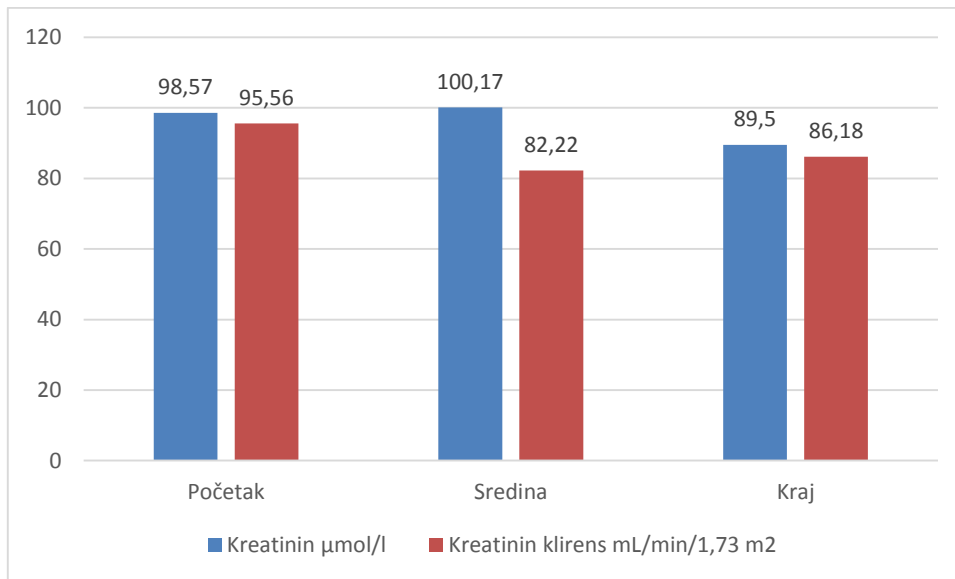
utvrđeno t testom u kojem je $t=1,29$, $df=9$, $p=2,26$, $p>0,05$. Navedeni podatci vidljivi su na slici 11.



Slika 11. Grafički prikaz prosječne vrijednosti proteinurije na početku, u sredini i na kraju praćenja bolesnika s patohistološkom dijagnozom brzoprogresivnog glomerulonefritisa.

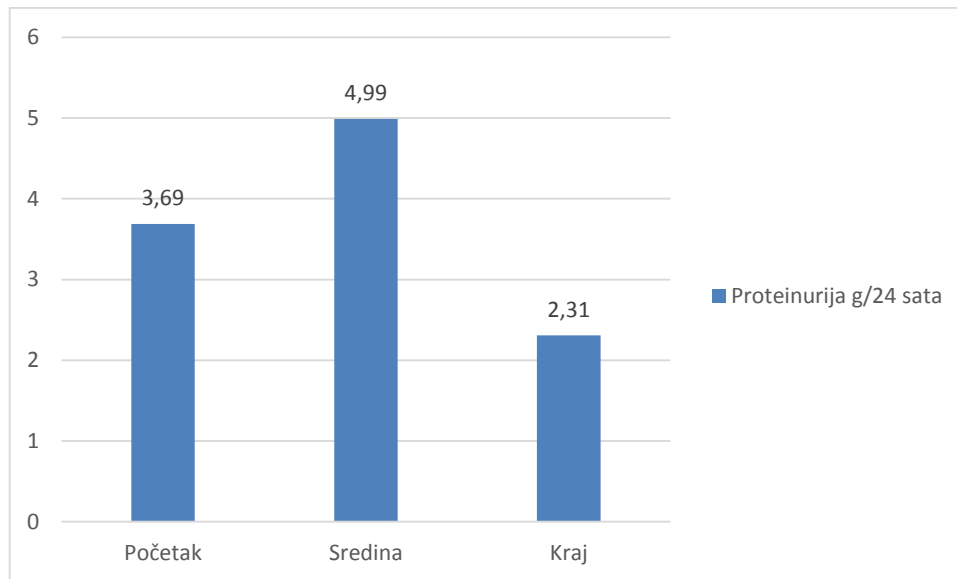
5. Bolest minimalnih promjena

Kod ukupno 7 bolesnika s patohistološkom dijagnozom brzoprogresivnog glomerulonefritisa izračunate su prosječne vrijednosti kreatinina izražene u $\mu\text{mol/l}$ koje na početku praćenja iznose 98,57, u sredini 100,17 te na kraju 89,5. Vidljivo je smanjenje prosječne vrijednosti za 9,07 $\mu\text{mol/l}$. Provedenim t testom utvrđeno je da je $t=0,42$, $df=11$, $p=2,20$, $p>0,05$ te da razlika nije statistički značajna. Vrijednosti kreatinin klirensa izražene su u $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, te na početku iznose 95,56, u sredini 82,22 a na kraju 86,18, iz čega je vidljivo smanjenje vrijednosti na kraju za 9,38 $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ u odnosu na početak. Razlika nije statistički značajna što je utvrđeno t testom, u kojem je $t=0,41$, $df=10$, $p=2,23$, $p>0,05$. Navedeni podaci vidljivi su na slici 12.



Slika 12. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti kreatinina i kreatinin klirensa na početku, u sredini i na kraju praćenja bolesnika s patohistološkom dijagnozom bolesti minimalnih promjena

Prosječne vrijednosti proteinurije izražene su u g/24 sata, te na početku praćenja iznose 3,69, u sredini 4,99, a na kraju 2,31. Iz navedenih podataka vidljivo je smanjenje prosječne vrijednosti proteinurije na kraju praćenja za 1,38 g/24sata u odnosu na početne prosječne vrijednosti. Proveden je t test po kojem je $t=0,86$, $df=10$, $p=2,23$, $p>0,05$, što znači da razlika nije statistički značajna. Navedeni podatci vidljivi su na slici 13.



Slika 13. Grafički prikaz prosječne vrijednosti proteinurije na početku, u sredini i na kraju praćenja bolesnika s patohistološkom dijagnozom bolesti minimalnih promjena

Za dokazivanje druge hipoteze, prema kojoj se očekuje da će bolesnici kod kojih je u vrijeme biopsije renalna funkcija bila uredna, imati i bolju prognozu u odnosu na bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega u vrijeme biopsije, izračunate su prosječne vrijednosti kreatinina izražene u $\mu\text{mol/l}$.

Vrijednosti su izračunate za dvije skupine bolesnika na početku, u sredini i na kraju praćenja. Prva skupina imala je urednu bubrežnu funkciju na početku praćenja, odnosno vrijednost kreatinina $<120 \mu\text{mol/l}$,

dok je druga skupina imala oštećenu funkciju na početku praćenja s vrijednostima kreatinina $>120 \mu\text{mol/l}$.

Urednu bubrežnu funkciju, odnosno vrijednost kreatinina nižu od $120 \mu\text{mol/l}$ na početku praćenja imalo je 36 od 87 bolesnika, što iznosi ukupno 41,38%. Prosječna vrijednost kreatinina na početku praćenja iznosila je $83,03 \mu\text{mol/l}$, u sredini praćenja $121 \mu\text{mol/l}$, a na kraju $139,14 \mu\text{mol/l}$.

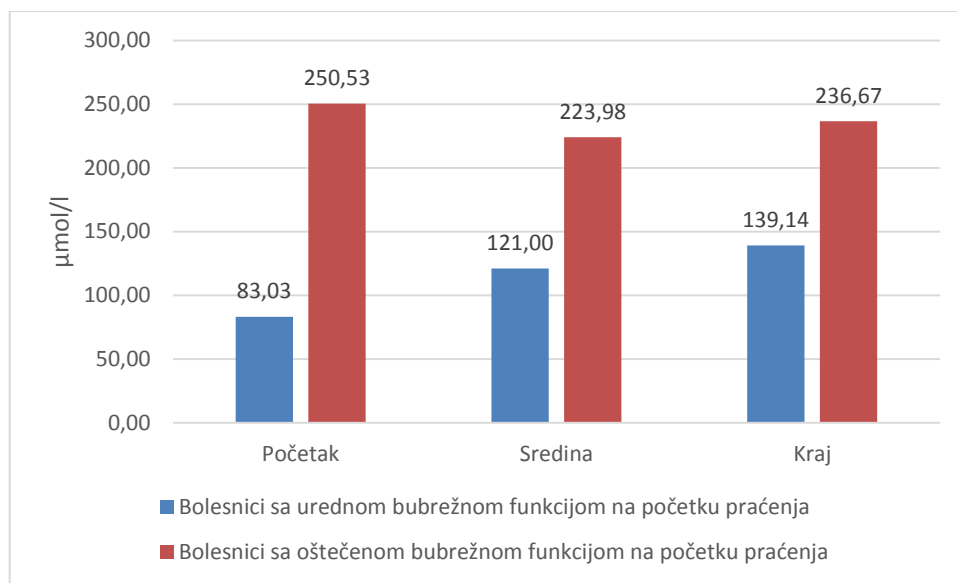
Iz navedenih podataka je vidljiv porast prosječnih vrijednosti na kraju s obzirom na početak praćenja za $56,11 \mu\text{mol/l}$. Proveden je t-test u kojem je $t=2,27$, $df=60$, $p=2,00$, $p<0,05$ što znači da je razlika od

56,11

$\mu\text{mol/l}$ statistički značajna.

Oštećenububrežnufunkciju,

odnosnovrijednostkreatinina višuođ 120 $\mu\text{mol/l}$ napočetakpraćenjaimaloje 51 od 87 bolesnika, štoiznosiukupno 58,62%. Napočetakpraćenjaprosječnavrijednostkreatininaiznosilaje 250,53 $\mu\text{mol/l}$, usredini 223,98 $\mu\text{mol/l}$, tenakrajupraćenja 236,67 $\mu\text{mol/l}$. Iznavedenihpodatakavidljivjepadprosječnihvrijednostinakrajupraćenjasobziromnapočetakza 13,86 $\mu\text{mol/l}$, notarazlikanijestatističkiznačajna štojeutvrđenottestomukojemjet=0,44, df=91, p=1,98, p>0,05. Navedeni podatci vidljivi su na slici 14.



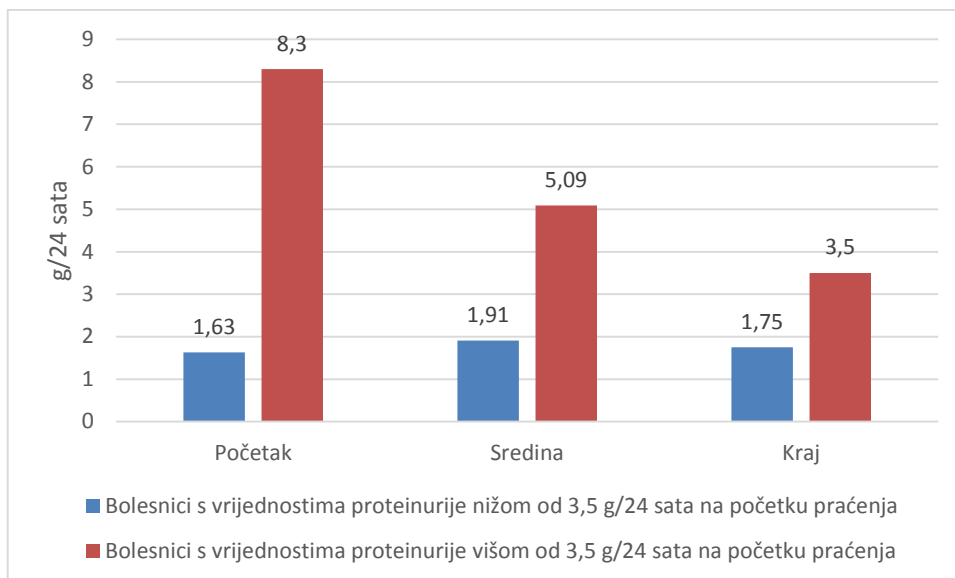
Slika 14. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti kreatinina za bolesnike s urednom i oštećenom bubrežnom funkcijom na početku, u sredini i na kraju praćenja

Za dokazivanje treće hipoteze, gdje se očekuje da će bolesnici kod kojih je veća vrijednost proteinurije, odnosno proteinurije u razini nefrotskog sindroma, imati lošiju prognozu u odnosu na bolesnike s nižim vrijednostima proteinurije u vrijeme biopsije, bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. Izračunate su prosječne vrijednosti proteinurije izražene u g/24 sata na početku, u sredini i na kraju praćenja. U prvoj skupini su bolesnici čija vrijednost proteinurije na početku praćenja ne prelazi vrijednost od 3,5 g/24 sata dok su u drugoj skupini bolesnici kojima ta vrijednost prelazi 3,5 g/24 sata.

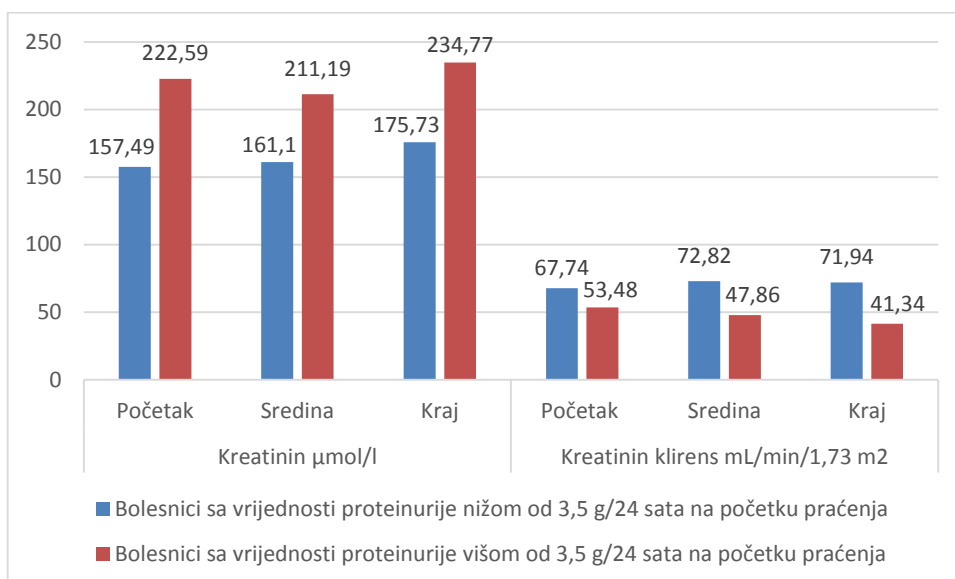
Bolesnici s razinom proteinurije nižom od 3,5 g/24 sata, njih 50 (57,47%), imali su prosječnu vrijednost proteinurije od 1,63 g/24 sata na početku praćenja. U sredini praćenja ta je

vrijednost iznosila 1,91 g/24 sata, dok je na kraju praćenja bila za 0,12 g/24 sata viša nego na početku, odnosno iznosila je 1,75 g/24 sata. Proveden je t test po kojem je $t=0,40$, $df=82$, $p=1,99$, $p>0,05$, što znači da razlika od 0,12 g/24 sata nije statistički značajna. Izračunate su i prosječne vrijednosti kreatinina koje su za ovu skupinu bolesnika iznosile 157,49 $\mu\text{mol/l}$ na početku praćenja, 161,10 $\mu\text{mol/l}$ u sredini praćenja, te 175,73 $\mu\text{mol/l}$ na kraju praćenja, iz čega je vidljivo povećanje prosječne vrijednosti za 18,25 $\mu\text{mol/l}$. Ovo povećanje nije statistički značajno, što je utvrđeno t testom po kojem je $t=0,66$, $df=93$, $p=1,99$, $p>0,05$. Prosječna vrijednost kreatinin klirensa na početku praćenja za ovu skupinu iznosila je 67,74 mL/min/1,73 m², u sredini 72,82 mL/min/1,73 m², te na kraju 71,94 mL/min/1,73 m², što znači da se prosječna vrijednost povećala za 4,2 mL/min/1,73 m². Proveden je t test po kojem je $t=0,48$, $df=82$, $p=1,99$, $p>0,05$ što znači da povećanje od 4,2 mL/min/1,73 m² nije statistički značajno.

Bolesnici koji su na početku praćenja imali vrijednost proteinurije veću od 3,5 g/24 sata, njih 33 (37,93%) imali su prosječnu vrijednost proteinurije od 8,30 g/24 sata na početku praćenja. Navedena vrijednost je u sredini praćenja iznosila 5,09 g/24 sata, dok je na kraju praćenja bila za 4,8 g/24 sata niža nego na početku, odnosno iznosila je 3,50 g/24 sata. Smanjenje prosječnih vrijednosti proteinurije za 4,8 g/24 sata na kraju u odnosu na početak praćenja je statistički značajno što je utvrđeno t testom po kojem je $t=2,42$, $df=54$, $p=2,00$, $p<0,05$. Izračunate su i prosječne vrijednosti kreatinina, koje na početku praćenja iznose 222,59 $\mu\text{mol/l}$, u sredini praćenja 211,19 $\mu\text{mol/l}$, a na kraju 234,77 $\mu\text{mol/l}$, te je iz navedenih podataka vidljivo povećanje prosječnih vrijednosti kreatinina kod bolesnika s razinom proteinurije nižom od 3,5 g/24 sata za 12,18 $\mu\text{mol/l}$. Proveden je t test po kojem je $t=0,29$, $df=58$, $p=2,00$, $p>0,05$ što znači da povećanje nije statistički značajno. Prosječna vrijednost kreatinin klirensa na početku praćenja iznosila je 53,48 mL/min/1,73 m², u sredini praćenja 47,86 mL/min/1,73 m², te na kraju praćenja 41,36 mL/min/1,73 m², iz čega je vidljivo smanjenje prosječne vrijednosti za 12,12 mL/min/1,73 m². Navedeno smanjenje nije statistički značajno, što je dokazano provedenim t testom po kojem je $t=1,30$, $df=55$, $p=2,00$, $p>0,05$. Navedeni podatci vidljivi su na slikama 15 i 16.



Slika 15. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti proteinurije na početku, u sredini i na kraju praćenja za obje skupine bolesnika



Slika 16. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti kreatinina i kreatinin klirensa na početku, u sredini i na kraju liječenja za obje skupine bolesnika

10. Rasprava

Biopsija bubrega dijagnostički je postupak kojim se uzima uzorak tkiva bubrega, a analizom navedenog dobiju se podatci o opsegu i vrsti patološkog procesa (3). Bubrežni biopat se rutinski pregledava na 3 razine: svjetlosnom, imunofluorescentnom i elektronskom mikroskopijom (7).

Istraživanje etiologije i prognoze liječenja bolesnika s biopsijom bubrega u Općoj bolnici Zadar od 2012. do 2017. godine prikazuje raspodjelu bolesnika prema dobi, spolu te patohistološkim dijagnozama, te prognozu bolesti prema patohistološkoj dijagnozi i bubrežnoj funkciji u vrijeme biopsije. Podataka o učinjenim biopsijama bubrega u Republici Hrvatskoj je malo, i odnose se uglavnom na iskustva iz Kliničke bolnice Dubrava, koja je ujedno i vodeća ustanova u Republici Hrvatskoj, ali i među zemljama Europske unije za izvođenje bubrežnih biopsija. Medijan dobi bolesnika kojima je učinjena biopsija u Općoj bolnici Zadar iznosi 63 godine, s rasponom dobi od 20 do 87 godina, što je 11 godina više nego u istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru Osijek 2017. godine, gdje je medijan dobi bolesnika iznosio 52 godine s rasponom od 20 do 85 (14). Najviše biopsija učinjeno je u skupini ispitanika od 61-75 godina (44,83%), za razliku od istraživanja provedenog u Kliničkoj bolnici Dubrava, gdje je najviše biopsija učinjeno u dobnoj skupini od 46-60 godina (42,2%) (14). Općenito gledajući, u provedenom istraživanju među bolesnicima kojima je učinjena biopsija bubrega prevladavaju muškarci (63,22%), sličan rezultat pokazalo je istraživanje provedeno u Kliničkoj bolnici Dubrava.

Najučestalije kliničke indikacije za biopsiju bubrega u ispitivanoj skupini su: nefrotski sindrom kod 33 bolesnika (37,93%), dugotrajna izolirana proteinurija veća od 0,5 g/24 sata kod 43 bolesnika (49,43%), te akutna renalna insuficijencija nejasne etiologije ili naglo pogoršanje renalne funkcije kod 5 bolesnika (5,75%). U Kliničkoj bolnici Dubrava, kao i u Kliničkom bolničkom centru Osijek, nefrotski sindrom je također na prvom mjestu (14). Najčešći patohistološki nalazi utvrđeni biopsijom u provedenom istraživanju je IgA nefropatija (22,98%), fokalna i segmentalna glomeruloskleroza (17,24%), dijabetička nefropatija (12,65%), brzoprogresivni glomerulonefritis (10,35%) te bolest minimalnih promjena (8,05%). U Kliničkoj bolnici Dubrava na prva dva mjesta također su zabilježeni IgA nefropatija i fokalna i segmentalna glomeruloskleroza, dok je na trećem mjestu membranski

glomerulonefritis, potom nasljedni nefritis te brzoprogresivni glomerulonefritis (14). U svijetu, IgA nefropatija zauzima prvo mjesto u većini istraživanja u državama Europske unije, dok se ostale države razlikuju, pa tako u Rumunjskoj i Južnoafričkoj republici prevladava membranoproliferativni glomerulonefritis, u Saudijskoj Arabiji i Iranu membranski glomerulonefritis, a u Brazilu je najčešća fokalna i segmentalna glomeruloskleroza (14).

Analizirajući pojedine oblike glomerulonefritisa koji se češće javljaju u skupini biopsiranih bolesnika, uvidjeli smo da je u skupini bolesnika s patohistološkom dijagnozom IgA nefropatije renalna funkcija bila stabilna kroz cijelo ispitivano vrijeme, iako je na početku ispitivanja bila prisutna oštećena renalna funkcija. Tako su prosječne vrijednosti kreatinina na početku i na kraju istraživanja bile gotovo jednake (173,05 vs. 172,87 $\mu\text{mol/l}$), dok su prosječne vrijednosti kreatinin klirensa na kraju ispitivanja bile bolje nego na početku (73,62 vs. 61,83 mL/min/1,73 m^2). Istovremeno su se vrijednosti proteinurije smanjile sa 2,64 na 0,91 g/24 sata , što je pokazalo statističku značajnost i govori u prilog očuvanja renalne funkcije bolesnika s IgA nefropatijom, budući da je proteinurija jedan od glavnih rizičnih faktora za progresiju renalne insuficijencije (15). Sukladno ranijim istraživanjima po kojima se IgA nefropatija smatra bolešću povoljnijeg kliničkog tijeka u kojoj se nastanak terminalne renalne insuficijencije javlja u 20-40% bolesnika u razdoblju od 10-20 godina, u istraživanju provedenom u Općoj bolnici Zadar je bolesnicima renalna funkcija stabilna iako su u vrijeme biopsije imali oštećenu renalnu funkciju (16).

Kod bolesnika s patohistološkom dijagnozom fokalne i segmentalne glomeruloskleroze zamjećeno je smanjenje prosječnih vrijednosti proteinurije na kraju praćenja u odnosu na početak (4,01 vs. 2,75 g/24 sata) što je povoljan prognostički znak, a istovremeno je renalna funkcija bila relativno stabilna, pri čemu su vrijednosti renalne funkcije izražene kreatinin klirensom s početnih 65,97 mL/min/1,73 m^2 pale na 60,03 mL/min/1,73 m^2 , no ta razlika nije pokazala statističku značajnost prvenstveno zbog malog broja ispitanika s ovom bolešću (ukupno 15). Bolesnici s dijagnozom fokalne i segmentalne glomeruloskleroze i vrijednostima proteinurije u razini nefrotskog sindroma imaju lošiju prognozu, te se očekuje da će do 50% bolesnika razviti terminalnu kroničnu renalnu insuficijenciju u razdoblju od 6-8 godina. Istovremeno, bolesnici s nenefrotskom proteinurijom imaju bolju prognozu sa stopom renalnog preživljenja od oko 80% kroz razdoblje od 10 godina (17). U istraživanju provedenom u Općoj bolnici Zadar, bolesnici su liječeni kortikosteroidima, ciklosporinom,

ciklofosfamidom, mikofenolat mofetilom i/ili rituksimabom, pri čemu je došlo do regresije proteinurije što je povoljno utjecalo na klinički tijek bolesti (18).

Dijabetička nefropatija je najčešći uzrok terminalne renalne insuficijencije i potrebe za liječenjem dijalizom, pa oko 30-40% bolesnika na dijalizi ima izražene komplikacije dijabetesa. U istraživanju provedenom u Općoj bolnici Zadar bilo je 11 bolesnika s dijabetičkom nefropatijom kod kojih je došlo do pogoršanja renalne funkcije s prosječnim vrijednostima kreatinina oko 200 $\mu\text{mol/l}$ na početku, na oko 307 $\mu\text{mol/l}$ na kraju praćenja, što je povećanje za više od 50%. Navedene vrijednosti su sukladne vrijednostima renalne funkcije izraženima kroz prosječne vrijednosti kreatinin klirensa (46,61 mL/min/1,73 m² vs. 23,5 mL/min/1,73 m²).

Brzoprogresivni glomerulonefritis je dijagnosticiran kod ukupno 9 bolesnika, kod kojih je u početku zabilježena značajno smanjena renalna funkcija s vrijednostima kreatinin klirensa oko 33 mL/min/1,73 m², dok je tijekom praćenja došlo do značajnog poboljšanja funkcije bubrega s vrijednostima kreatinin klirensa od oko 50 mL/min/1,73 m². Kod ovih bolesnika došlo je do značajnog smanjenja prosječnih vrijednosti proteinurije s oko 3,9 g/24 sata na 2,15 g/24 sata, što doprinosi boljoj prognozi liječenja ovih bolesnika. Kako se kod brzoprogresivnog glomerulonefritisa radi o više različitih etioloških čimbenika poput ANCA (antineutrofilna citoplazmatska antitijela) vaskulitisa, bolesti glomerularne bazalne membrane (anti-GBM), sistemskog eritemskog lupusa, IgA nefropatije ili fibrilarnog glomerulonefritisa, tako je i prognoza bolesti ovisna o etiologiji i brzom započinjanju liječenja (19). U istraživanju provedenom u Općoj bolnici Zadar radilo se o 6 bolesnika koji u etiologiji bolesti imaju ANCA vaskulitis, od kojih je jedan započeo liječenje hemodijalizom, dok su ostali imali urednu renalnu funkciju. IgA nefropatiju u etiologiji bolesti imala su 2 bolesnika, od kojih je jedan preminuo a drugi ima blago oštećenu renalnu funkciju. Jedan bolesnik je imao u etiologiji bolesti postinfektivni glomerulonefritis, a tijek bolesti završio je smrtnim ishodom.

Bolest minimalnih promjena (engl. minimal change disease) je oblik glomerularne bolesti bubrega koji ima najbolju kliničku prognozu, te se očekuje da će 90% bolesnika u razdoblju od 10 godina zadržati stabilnu renalnu funkciju, ali je učestalost relapsa nefrotskog sindroma relativno česta te prema pojedinim izvještajima iznosi od 31-76 % (20). U istraživanju provedenom u Općoj bolnici Zadar praćeno je 7 bolesnika kod kojih je renalna funkcija bila stabilna, s prosječnim vrijednostima kreatinina na početku praćenja oko 99 $\mu\text{mol/l}$, dok su vrijednosti proteinurije s nefrotskih vrijednosti od početnih 3,7, odnosno 5,0 g/24 sata na

prvoj kontroli, reducirane na nenefrotske vrijednosti od 2,31 g/24 sata, što potvrđuje povoljnu prognozu.

Urednu bubrežnu funkciju na početku praćenja imalo je 41,38% bolesnika kod koji se prati blago pogoršanje renalne funkcije, što nije neočekivano s obzirom na prosječnu dužinu praćenja od gotovo 4 godine. Bolesnici s urednom renalnom funkcijom najčešće su imali patohistološku dijagnozu IgA nefropatije (8), zatim su fokalna i segmentalna glomeruloskleroza i bolest minimalnih promjena bile prisutne svaka kod 6 bolesnika, membranski glomerulonefritis kod 3 bolesnika, te amiloidoza kod njih 2. Bolesnici s oštećenom renalnom funkcijom najčešće su imali patohistološku dijagnozu IgA nefropatije (11), zatim dijabetičke nefropatije (10), fokalne i segmentalne glomeruloskleroze (9), brzoprogresivnog glomerulonefritisa (7) te kroničnog tubulointersticijskog nefritisa (3). U istraživanju kod navedene skupine bolesnika u Općoj bolnici Zadar došlo je do poboljšanja renalne funkcije, što je prvenstveno rezultat dobrog kliničkog odgovora kod bolesnika s patohistološkom dijagnozom brzoprogresivnog glomerulonefritisa. Kod njih je, od 9 ispitivanih bolesnika, jedan započeo liječenje kroničnom hemodijalizom, a dva su preminula. Kod 6 bolesnika je renalna funkcija značajno poboljšana, i to kod 5 bolesnika potpuno uredna, a kod jednog blago oštećena s vrijednošću kreatinina od 145 $\mu\text{mol/l}$.

Kroz prosječno razdoblje praćenja od gotovo 4 godine, kod 51 bolesnika s oštećenom renalnom funkcijom, u 36 bolesnika se i dalje prati isti stupanj renalnog oštećenja, dok je kod 15 bolesnika došlo do razvoja terminalne renalne insuficijencije i potrebe za liječenjem hemodijalizom. Dakle, od ukupno 51 bolesnika s prisutnom renalnom insuficijencijom na početku istraživanja, u oko 30% njih došlo je do nastanka terminalne renalne insuficijencije što iznosi oko 17% svih bioptiranih bolesnika. Istovremeno, niti jedan bolesnik s urednom renalnom funkcijom na početku istraživanja nije završio u stadiju terminalne renalne insuficijencije, što potvrđuje tezu da je stupanj renalne insuficijencije u vrijeme biopsije bubrega značajan prognostički faktor u daljnjem tijeku bolesti (15, 21).

Kod bolesnika s vrijednostima proteinurije većim od 3,5 g/24 sata, najčešće patohistološke dijagnoze bile su fokalna i segmentalna glomeruloskleroza te dijabetička nefropatija, svaka kod 8 bolesnika, zatim membranski glomerulonefritis kod 4 bolesnika, i brzoprogresivni glomerulonefritis, IgA nefropatija i amiloidoza svaka kod 3 bolesnika. U ovoj skupini bolesnika s nefrotskim sindromom, vrijednosti proteinurije su se s početnih 8,3 g/24 sata na početku praćenja, gotovo prepolovile i na kraju su iznosile 4,28 g/24 sata, što je pokazalo i

statističku značajnost. Vrijednosti kreatinina su se s početnih 223,59 $\mu\text{mol/l}$ blago pogoršale i na kraju su iznosile 234,77 $\mu\text{mol/l}$, što znači da je renalna funkcija u blažem pogoršanju. Istovremeno, vrijednosti kreatinin klirensa su se s početnih 53,48 mL/min/1,73 m^2 na kraju istraživanja smanjile na 41,36 mL/min/1,73 m^2 , što ukazuje na daljnje pogoršanje renalne funkcije.

Za razliku od ove skupine, bolesnici s nenefrotskim vrijednostima proteinurije imali su bolje vrijednosti renalne funkcije, a kreatinin klirens je s početnih 67,74 mL/min/1,73 m^2 na kraju ispitivanja bio tek neznatno viši i iznosio 71,94 mL/min/1,73 m^2 . Ta činjenica upućuje na zaključak da je renalna funkcija bila stabilna tijekom prosječnog ispitivanog razdoblja od 4 godine. Navedeni podatci potvrđuju da je proteinurija značajan prediktor renalne funkcije, te je vidljivo da su bolesnici s nefrotskim sindromom u samom početku, a i tijekom praćenja imali lošiju renalnu funkciju u odnosu na bolesnike s nenefrotskim vrijednostima proteinurije (22,23).

11. Zaključak

Obzirom na postavljene hipoteze i postupke koji su provedeni za dokazivanje ili odbacivanje istih, dobiveni su podaci iz kojih je vidljivo da:

1. Prognoza bolesti ovisi o njenoj etiologiji. Bolesnici s patohistološkom dijagnozom bolesti minimalnih promjena imali su niže ukupne prosječne vrijednosti u sva 3 mjerena parametra, odnosno bubrežna funkcija im se poboljšala na kraju liječenja u odnosu na početak. Bolesnici s patohistološkom dijagnozom dijabetičke nefropatije i fokalne i segmentalne glomeruloskleroze bilježe porast prosječne vrijednosti kreatinina na kraju liječenja s obzirom na vrijednosti na početku, što znači da se njihova bubrežna funkcija pogoršala. Bolesnici s patohistološkom dijagnozom brzoprogresivnog glomerulonefritisa i IgA nefropatije imali su niže prosječne vrijednosti kreatinina i proteinurije, što znači da se njihova bubrežna funkcija poboljšala na kraju u odnosu na početak liječenja.

2. Bolesnici kod kojih je u vrijeme biopsije renalna funkcija bila uređna, imaju bolju prognozu u odnosu na bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega u vrijeme biopsije. Tome u prilog ide činjenica da je kroz prosječno razdoblje praćenja od gotovo 4 godine, kod 70% bolesnika s oštećenom renalnom funkcijom i dalje bio prisutan isti stupanj renalnog oštećenja, ali je kod 30% bolesnika došlo do razvoja terminalne renalne insuficijencije i potrebe za liječenjem hemodijalizom.

3. Bolesnici kod kojih je većavrijednost proteinurije, odnosno proteinurije urazinefrotskogsindroma, imaju lošiju prognozu u odnosu na bolesnike s nižim vrijednostima proteinurije u vrijeme biopsije. Bolesnici s vrijednostima proteinurije nižim od 3,5 g/24 sata, bilježe znatan porast prosječnih vrijednosti kreatinina i klirensa na kraju praćenja s obzirom na početak, odnosno renalna funkcija im je bila stabilna tijekom ispitivanog razdoblja od 4 godine. Bolesnici s nefrotskim sindromom i vrijednostima proteinurije višim od 3,5 g/24 sata bilježe poboljšanje prosječnih vrijednosti proteinurije na kraju praćenja. Istovremeno, vrijednosti kreatinina i klirensa su se smanjile što ukazuje na daljnje pogoršanje renalne funkcije. Iz navedenih podataka vidljivo je kako je proteinurija značajan prediktor renalne funkcije.

Literatura:

1. Alwall N. Aspiration biopsy of the kidney, including i.a. a report of a case of amyloidosis diagnosed through aspiration biopsy of the kidney in 1944 and investigated at an autopsy in 1950. *Acta Med Scand.* 1952; 143 (6), str. 430-435.

Dostupno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12976034>

Pristupila: 01.09.2018.
2. Devčić B. Bubrežna bolest i nadomještanje bubrežne funkcije odraslih. Diplomski rad. Zagreb: Medicinski fakultet; 2004.
3. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Naklada Ljevak. Zagreb, listopad 2008.
4. Kark RM, Muehrcke RC. Biopsy of kidney in prone position. *Lancet*: 1954; 266 (6821), str. 1047-1049.
5. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 60 (1), str. 62-73.

Dostupno: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)00558-6/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)00558-6/fulltext)

Pristupila: 17.08.2018.
6. Dhaun N, Bellamy CO, Cattran DC, Kluth DC. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease. *Kidney Int.* 2014; 85 (5), str. 1039-1048.

Dostupno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402095>

Pristupila: 18.08.2018.
7. Đorđević G, Štifter S, Borovac B, Bembić M. Bolesti glomerula: pregled literature i osvrt na epidemiologiju bioptički dokazanih glomerularnih oboljenja KBC-a Rijeka. *Medicina Fluminensis.* 2016; 52 (3), str. 272-282.
8. Potkonjak A. Biopsija bubrega kod kongenitalnih anomalija- Oligomeganefronija i nefronoftiza. Diplomski rad. Zagreb: Medicinski fakultet; 2014.

9. Vidrih S, Colić M, Devčić B, Poje B. Uloga medicinske sestre u nefrološkoj skrbi. *Medicina Fluminensis*. 2014; 46 (4), str. 448-457.

Dostupno: <https://hrcak.srce.hr/63067>

Pristupila: 05.09.2018.

10. Galešić K, Prkačin I, Tišljar M, Morović-Vergles J. Bubrežne promjene u bolesnika s reumatoidnim artritismom. *Reumatizam*. 2009; 56 (1), str. 30-35.

Dostupno: <https://hrcak.srce.hr/125218>

Pristupila: 05.09.2018.

11. Laganović M, i sur. Liječenje rezistentnih primarnih glomerulopatija. *Liječnički vjesnik*. 2014; 136 (7), str. 209–215.

Dostupno: <https://hrcak.srce.hr/172618>

Datum pristupa: 06.09.2018.

12. Kes P, Bašić-Jukić N. Dijabetička nefropatija, *Medix*. 2009; 15 (80/81), str. 149-157.

Dostupno: <https://hrcak.srce.hr/68830>

Pristupila: 05.09.2018.

13. Grujičić M, Basta-Jovanović G, Salapura A, Vlatković V, Vojvodić V. Biopsija bubrega kod bolesnika s dijabetesom (iskustvo Nefrološkog odjela Klinike za unutrašnje bolesti UKC Banjaluka). *Biomedicinska istraživanja*. 2014; 5 (1), str. 24-29.

Dostupno: <http://www.biomedicinskaistrazivanja.com/wp-content/uploads/2014/07/8-4.pdf>

Pristupila: 28.08.2018.

14. Berlančić T. Patohistološki nalazi u uzorcima prvih 300 bubrežnih biopsija učinjenih u KBC Osijek. *Diplomski rad*. Osijek: Medicinski fakultet; 2018.

Dostupno: <https://zir.nsk.hr/islandora/object/mefos%3A692>

Pristupila: 02.09.2018.

15. Bjørn Egil Vikse, Leif Bostad, Knut Aasarød, Dag Einar Lysebo, Bjarne M. Iversen. Prognostic factors in mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (9), str. 1603–1613.
16. Geddes Colin C. et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (8), str. 1541-1548.
17. Korbet Stephen M, et al. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23 (6), str. 773-783.
18. Alain M. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (10), str. 2437–2444.
19. Markowitz Glen S, et al. An overlapping etiology of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43 (2), str. 388 – 393.
20. K Mak S & D, Short C & P, Mallick N. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11 (11), str. 2192-2201.
21. Maixnerova D, et al. Markers for the Progression of IgA Nephropathy. *J Nephrol*. 2016; 29 (4), str. 535–541.
22. Jafar Tazeen H, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int*. 2001; 60 (3), str. 1131 – 1140.
23. Lea Janice P, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med*. 2005; 165 (8), str. 947-953.