

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike**

**Zoran Ivezić**

**PRAĆENJE PTH, VITAMINA D,  
KALCIJA I FOSFORA KOD BOLESNIKA  
S ENDEMSKOM NEFROPATIJOM  
LIJEČENIH HEMODIJALIZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2015.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike**

**Zoran Ivezić**

**PRAĆENJE PTH, VITAMINA D,  
KALCIJA I FOSFORA KOD BOLESNIKA  
S ENDEMSKOM NEFROPATIJOM  
LIJEČENIH HEMODIJALIZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2015.**

Rad je ostvaren na Odjelu za laboratorijsku dijagnostiku Opće bolnice Slavonski Brod.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Jasminka Milas Ahić, spec. internist, reumatolog

Rad ima 29 stranica, 11 tablica i 3 slike.

## Zahvala

Zahvaljujem se mentorici, profesorici Jasminki Milas Ahi koja je pristala biti mi mentorica i koja je svojim stručnim savjetima omogućila izradu ovog rada.

Zahvaljujem se djelatnicima internističkog odjela (odsjek za hemodijalizu) koji su mi pomogli u prikupljanju podataka o dijaliziranim pacijentima.

Zahvaljujem se svojim kolegama koji su mi više puta izašli u susret tijekom kolovanja.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na potpori.

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Osnovna načela hemodijalize.....	1
1.2. Endemska nefropatija u Hrvatskoj .....	1
1.2.1. Opis bolesti.....	2
1.3. Dosadašnje spoznaje i istraživanja .....	3
1.3.1. Mineralno koštana pregradnja .....	4
1.3.2. Kalcij, fosfor, PTH i vitamin D kod endemske nefropatije.....	5
2. CILJ RADA.....	6
3. ISPITANICI I METODE .....	7
3.1. Ustroj studije.....	7
3.2. Ispitanici .....	7
3.3. Metode.....	7
3.4. Reagensi, kalibratori i kontrole .....	9
3.5. Prikupljanje i obrada podataka za analizu.....	10
3.6. Statističke metode.....	10
4. REZULTATI .....	11
4.1. Osnovna obilježja ispitanika .....	11
4.2. Usporedba koncentracija kalcija, fosfora, PTH i vitamina D kod oboljelih od endemske nefropatije i kontrolne skupine.....	14
5. RASPRAVA.....	22
6. ZAKLJUČAK.....	24
7. SAŽETAK.....	25
8. SUMMARY.....	26
9. LITERATURA .....	28
10. PIVOTOPIS.....	29

## 1. UVOD

### 1.1. Osnovna načela hemodijalize

Hemodijaliza je postupak pročišćavanja krvi kojem se nadoknađuje egzokrina funkcija bubrega. Njome se održava postojanost biokemijskog sustava osobito koncentracije elektrolita, osmotskog tlaka i ravnoteže tekućina. Hemodijaliza je temeljena na liječenju uremičnog sindroma jer se preko polupropusne membrane uklanjaju toksične i nepotrebne tvari nastale tijekom metaboličkih procesa. Postupak se odvija preko umjetnog bubrega (dijalizatora) u dva osnovna procesa: difuzija i ultrafiltracija. Difuzijom se odvija protok otopljenih tvari kroz membranu na osnovi koncentracijskog gradijenta. Ultrafiltracija je proces prolaza otopljenih tvari i otapala kroz membranu na osnovi hidrostatskog tlaka.

Glavni dio uređaja za hemodijalizu je dijalizator. Dijalizator se sastoji od membrane, prostora za krv i prostora za dijaliziranu otopinu. S jedne strane polupropusne membrane krv teče u jednom smjeru, a s druge teče otopina za dijalizu u drugom smjeru. Na uređaju se nalazi pumpa koja stvara negativni tlak u dijalizatoru i omogućuje prolazak vode iz dijalizatora u krv. Danas se najčešće koriste celulozne membrane iako se sve više primjenjuju i sintetske membrane s povećanom propustljivošću za molekule srednje molekularne mase. Otopina za dijalizu sadrži deioniziranu vodu u koju su dodani elektroliti, te joj je sastav sličan deioniziranoj plazmi.

### 1.2. Endemska nefropatija u Hrvatskoj

Sinonimi za endemsku nefropatiju su: kronični nefritis, endemski nefritom, kronično oboljenje bubrega, balkanski nefritis, nefropatija podunavskih zemalja. Endemska nefropatija (EN) je bubregna kronična tubulointersticijska bolest. Sam po sebi taj bolest je neprimjetan, ali je progresivnog tijeka i završava kroničnim zatajenjem bubrega. Prvi podaci o pojavi bolesti u Hrvatskoj sežu iz 1943. u selu Slavonski Koba. Prvi utvrđen slučaj dokazan je 1949. na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Na internom odjelu Medicinskog centra Slavonski Brod tijekom 1956. i 1957. godine uočeno je veći broj bolesnika sa endemskom nefropatijom.

U Hrvatskoj postoji 14 mjesta zapadno od Slavanskog Broda gdje se bolest pojavljuje. Sustavna istraživanja bolesti u Hrvatskoj započela su 1975. godine u organizaciji Odbora za endemsku nefropatiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. U razdoblju od 1957. do 1994.

godine od EN je preminuo 541 stanovnik endemskih sela i to najviše u Kanifli, Bebrini, Priču i Slavanskom Kobaru (7). Prilikom epidemiološkog istraživanja svi su podaci upućivali da je uzročnik bolesti vanjski etiološki imbenik te da bolest nije primarno nasljedna. Prevalencija oboljelih u prosjeku je oko 5%, a broj sumnjivih na endemskom području kreće se od 10 do 15%. Posebna osobitost EN je vrlo velika učestalost karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava. Zahvaćanje stanica proksimalnog tubula u konačnici dovodi do intersticijske fibroze, kroničnog bubrenog zatajenja. Molekularnim istraživanjima potvrđeno je da je EN uzrokovana aristolohinom kiselinom (vučja stopa)(4). Dijagnoza endemske nefropatije danas se još uvijek ne postavlja na temelju specifičnih biljega. U Hrvatskoj se dijagnoza i klasifikacija temelje na modificiranim kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije:

- a) pozitivna obiteljska anamneza za endemsku nefropatiju
- b) proteinurija niske molekularne mase
- c) serumski kreatinin veći od 132  $\mu\text{mol/L}$
- d) anemija
- e) isključivanje drugih bubrenih bolesti uključujući i sekundarnu bolest

Osobe koje imaju veći rizik obolijevanja od endemske nefropatije su one koje žive u područjima gdje je bilo oboljelih od endemske nefropatije iako je dokazano da bolest nije nasljedna.

### 1.2.1. Opis bolesti

Kronično zatajivanje bubrega (KBZ) je stanje koje označuje u pravilu progresivno ireverzibilno oštećenje bubrenih funkcija do konačnog stadija uremije. Bubrena bolest, bez obzira na etiologiju, koja dovodi do propadanja velikog broja nefrona dovodi do kroničnog zatajivanja bubrega. Promijenjena je metabolička i endokrina funkcija bubrega. Prema novoj klasifikaciji po šNational Kidney Foundation i šKidney/Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) smjernicama postoji 5 stadija kronične bubrežne bolesti. U prvom stadiju je prisutno oštećenje bubrega uz normalnu glomerularnu filtraciju. U drugom stadiju je prisutno blago smanjenje glomerularne filtracije (60-89 GFR ml/min/1,73m<sup>2</sup>). U trećem stadiju je prisutno umjereno smanjenje glomerularne filtracije od 30-59, u četvrtom znatno smanjenje GFR-a od 15-29 i u petom stadiju koji se naziva završni stadij bubrežne bolesti glomerularna filtracija je (manja od 15 GFR ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Bolesnici koji dostignu peti

stadij pripremaju se za postupke nadomje-tanja bubrefne funkcije ó dijalizu. Lije enje u ovom stadiju zahtjeva po etak lije enja dijalizom.

Endemsku nefropatiju je te-ko dijagnosticirati jer u po etnom dugom stadiju, tzv. štiha fazaõ (prema engl. šsilent stageõ) nema specifi nih klini kih simptoma. Kao i u ostalim bubrefnim bolestima svi znakovi uremi nog sindroma javljaju se tek u kasnoj fazi. Glomerularna funkcija i protok plazme sniflavaju se tek poslije mnogo godina. Tubulske lezije popra ene su pojavom proteina male molekulske mase ó tubularni tip proteinurije. Pove ano je izlu ivanje beta2 ó mikroglobulina, alfa1ómikroglobulina i lizozima.

Bubrezi imaju vaflnu ulogu u regulaciji mineralnoóko-tanog metabolizma. Kod bubrefnog zatajenja dolazi do promjena koje se javljaju kada je glomerularna filtracija manja od 60 ml/min. Bolest se manifestira cijelim nizom poreme aja, od bolesti ubrzane ko-tane pregradnje koja je povezana s visokim vrijednostima PTH te promjena u metabolizmu kalcija, fosfata i vitamina D. Mehanizam nastanka proteinurije je kompleksan. Epitelne stanice bazalne membrane glomerula vr-e selektivno propu-tanje proteina. Danas se smatra da je uzrok proteinurije pove ana propustljivost glomerula zbog strukturalnih promjena u bazalnoj membrani kod kojih je membrana kapilara glomerula isprekidana porama. Kod na-ih bolesnika s EN promjene u proteinima ukazuju na glomerularni tip proteinurije (1). U toku glomerulonefritisa nastaje popratni intersticijski nefritis. To je reaktivna upala koja se razvija u intersticiju, u blizini primarnih bubrefnih lezija, odnosno glomerula. Kod kroni nog glomerulonefritisa dolazi do tubularne atrofije zbog stalne proteinurije. Postoje promjene ne samo u strukturi glomerula nego i u strukturi intersticija. Na osnovi dosada-njih istraflivanja smatra se da je glomerulopatija endemika adekvatan naziv za endemsku nefropatiju.

### **1.3. Dosadašnje spoznaje i istraživanja**

Tijekom proteklih 50-ak godina testirane su brojne hipoteze o uzro nicima endemske nefropatije. Tako su redom odba ene ove teorije kao uzroci EN: te-ki metali, virusi, naslje e i okratoksin A. Sve su te teorije odba ene jer je pravi uzro nik aristolohi na kiselina (AA). Dva su ciljna tkiva podlofna djelovanju AA (4): bubrefni korteks te prijelazni epitel dijela mokra nog sustava. AA na genskoj razini dovodi do mutacija. Dominantni tip mutacije je A:T ó T:A transverzija. U ljudi spomenuta promjena karakteristi no se doga a na tumorsupresorskom genu p53. Prvu poveznicu aristolohije s EN opisao je profesor Ivi i objavio 1969. godine da neka flitna polja u endemskim flari-tima su izrazito kontaminirana



korovom koji u sebi sadrži AA te da su sjemenke korova samljevene zajedno sa sjemenkama flita. Belgijski patolog Cosyns prvi je uočio sličnost patohistoloških nalaza nefropatije kineskih trava i EN-a. Nefrotoksični u inak aristolohi ne kiseline potvrđuje studija Hranjec Tal. (11) Profesor Tmagljar i profesor Jelaković sa suradnicima 2011. godine rade opsefni projekt u kojem je određeni mutacijski spektar špotpis aristolohi ne kiseline (12).

### 1.3.1. Mineralno koštana pregradnja

Kronična bubregna bolest (KBB) je povezana s mnogobrojnim komplikacijama. Zadnjih 10-ak godina je poznato kako je koštana bolest samo dio puno šireg sindroma kojeg nazivamo kronična bubregna bolest, mineralno koštani poremećaj koji se manifestira biokemijskim poremećajima te patološkim kalcifikacijama (5). Poremećaji u mineralno koštanom metabolizmu (KBB) manifestiraju se u jedno ili više promjena koje uključuju kalcij, fosfor, PTH, vitamin D, promjenama u pregradnji kostiju, volumenu i rastu kosti te patološkim kalcifikacijama (3). U bolesti ubrzane pregradnje ubraja se sekundarni hiperparatireoidizam gdje se pojavljuje i PTH zbog kroničnog zatajenja bubrega. Za osnovni poremećaj se smatra da je odgovorna retencija fosfata. Dijaliziranim bolesnicima uspije se odstraniti samo 50% fosfora iz organizma. Hipokalcemija nastaje zbog smanjene sinteze kalcitriola te smanjene reapsorpcije kalcija iz crijeva, smanjenog udjela kalcija hranom i retencije fosfata. Kako je uloga kalcija najbitniji imbenik prilikom lučenja PTH, dugotrajna je hipokalcemija usko povezana s hiperplazijom paratireoidnih žlijezda. Zbog nedostatka kalcitriola ne nastaje samo hipokalcemija, već i hiperplazija paratireoidnih žlijezda. Nedostatak je kalcitriola uzrok smanjenog broja receptora za vitamin D. Veliku ulogu u metabolizmu fosfata imaju bjelancevine koje spadaju u skupinu fosfatona od kojih je najpoznatiji imbenik rasta fibroblasta-23 (FGF-23). Zadržavanje fosfata djeluje izravno i neizravno na paratireoidne žlijezde. Neizravno smanjuje razinu kalcija i sintezu kalcitriola, a izravno se smatra djelovanje na paratireoidnu žlijezdu koje uzrokuje njenu proliferaciju. Kombinacija svih triju imbenika (hipokalcemija, hiperfosfatemija, nedostatak kalcitriola) djeluje i na genskoj razini transkripcije u sintezi parathormona. Zbog toga su koštane promjene koje se izraffene te uzrokuju ubranu koštanu pregradnju. Tako nastaje grubo vlaknata kost (engl. woven bone), a zbog umnoženog broja fibroblasta dolazi do fibroze koštane srffli. Ključni faktor prevencije i liječenja mineralno koštanih poremećaja su: dijeta (smanjen unos bjelancevina) i veza i fosfata kao glavna grupa lijekova koja pomaže u održavanju adekvatnih vrijednosti serumskog fosfora.

### 1.3.2. Kalcij, fosfor, PTH i vitamin D kod endemske nefropatije

U svih bolesnika u preterminalnoj fazi renalne insuficijencije, kada je glomerularna filtracija manja od 60 ml/min neophodno je odrediti razinu PTH, Ca, P. Optimalna razina PTH ne bi smjela biti dva puta veća od normalne, a razina kalcija u serumu bi trebala biti u rasponu referentnih vrijednosti. U bolesnika u kojih je koncentracija fosfata veća od 1,4 mmol/l neophodno je započeti s primjenom veza fosfata. U bolesnika sa hiperkalcemijom i hiperfosfatemijom može se u terapiju uvesti nealuminijски i nekalcijски veza fosfata ó sevelamer hidroklorid (Renagel). Hipokalcemija se može korigirati adekvatnim unosom kalcija, primjenom kalcijevog karbonata. Kod hipokalcemije potrebno je u terapiju uvesti i aktivni metabolit vitamina D3 - kalcitriol (Rocaltrol) radi prevencije i liječenja u terminalnoj fazi bubrenog zatajenja bolesnika na dijalizi. Kod svih dijaliziranih bolesnika neophodno je odrediti razinu PTH svakih 6 mjeseci, a kalcija i fosfora svakih mjesec dana. Optimalna je razina PTH 3 puta veća od normale, tj. 18 pmol/l, razina kalcija u serumu trebala bi biti u rasponu referentnih vrijednosti, ali bliske donjoj granici (2,25-2,4 mmol/l) te fosfora također u rasponu referentnih vrijednosti (0,64-1,35 mmol/l). Kao i u preterminalnoj fazi neophodna je primjena dijeta zbog prevencije hiperfosfatemije. Većina bolesnika treba uzimati veza fosfata. U bolesnika sa patološkim kalcifikacijama prednost treba dati nealuminijским i nekalcijским veza fosfata (sevelamer hidroklorid). Kod svih bolesnika s razinom PTH većom od 18 pmol/l neophodna je terapija kalcitriolom u dozi od 0,25-0,5 mg dnevno. Kod bolesnika s razinom PTH 5 puta većom od normale može se pokušati liječenje pulsnom terapijom kalcitriolom kada bolesnici dva puta tjedno uzimaju 2-3 mg kalcitriola. Pojava hiperkalcemije može se smanjiti uzimanjem lijeka kalcitriola u večernjim satima. U slučaju hiperkalcemije terapiju treba privremeno prekinuti na 1-2 tjedna te nastaviti s malim dozama kalcitriola.

## 2. CILJ RADA

Dosadašnje spoznaje pokazuju da je uslijed disfunkcije bubrega u bolesnika s endemskom nefropatijom povećana koncentracija PTH te snižena koncentracija vitamina D. Koncentracije kalcija i fosfora ovisne su o medikamentoznoj terapiji, što znači o primjeni veza kalcija i fosfora i vitamina D.

U skladu s time, ciljevi ovog diplomskog rada bili su:

1. Utvrditi metaboličke promjene koštanoćeljskog mehanizma kod bolesnika s endemskom nefropatijom.
2. Utvrditi ovisnost serumskih koncentracija: kalcija, fosfora, PTH i vitamina D kod endemske nefropatije.
3. Utvrditi ovisnost dužine trajanja dijalize i serumskih koncentracija kod oboljelih i kod kontrolne skupine.
4. Procijeniti postoji li povezanost serumskih koncentracija u obliku korelacije između oboljelih i kontrolne grupe.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Ustroj studije je istraflivanje parova (case control metoda). Istraflivanje parova je metoda koja se koristi za istraflivanje u ispitnoj skupini određene bolesti koja ne postoji u kontrolnoj skupini. Osnovni je princip da članovi kontrolne skupine budu što je moguće slični bolesnicima ispitivane skupine. U ovom slučaju su to pacijenti koji idu na hemodijalizu, a nisu oboljeli od endemske nefropatije. Prednosti istraflivanja parova su brzo provođenje, niska cijena, prikladno za rijetke bolesti (EN), a ograničenja su da se može istraflivati samo jedan ishod i potekoće u oblikovanju valjane kontrolne skupine. Istraflivanje počinje u sadašnjosti i prati oboljele i kontrolnu skupinu retrogradno. (15)

#### **3.2. Ispitanici**

Ispitanici su podjeljeni u dvije grupe. Jedna su dijalizirani bolesnici koji boluju od endemske nefropatije. Druga grupa su dijalizirani bolesnici koji se liječe hemodijalizom uslijed drugih uzroka kroničnog bubrenog zatajenja koja predstavlja kontrolnu skupinu. U prvoj grupi je 27 ispitanika, a u drugoj 60 ispitanika. Svi ispitanici se redovno liječe ponavljanim hemodijalizama u Općoj bolnici Slavonski Brod. Stoga su svi podaci o serumskim vrijednostima dobiveni u periodu od 01.05.2014. do 01.05.2015. na Odjelu za hemodijalizu te će ovi podaci biti korišćeni u statističkoj obradi.

#### **3.3. Metode**

Sve vrijednosti koncentracija istraflivanih biokemijskih parametara rađene su na biokemijskom analizatoru Architect c 4100 (mjerenje kalcija i fosfora) i Cobas e 411 (PTH i vitamin D). Biokemijski analizator Architect 4100 na kojem su rađeni kalcij i fosfor potpuno je automatiziran sustav za biokemijske pretrage koji obrađuje uzorake metodom spektrofotometrije. Kolorimetrija se koristi u kombinaciji sa specifičnim enzimskim reakcijama koje pretvaraju supstrat u obojeni produkt. Mjerenjem promjene apsorbancije na

odgovaraju oj valnoj duljini moľemo odrediti koncentraciju nastalog produkta. Analizator ima tri primarne komponente:

1. Sistemski procesni modul
2. Sustav za manipulaciju uzoraka, tj. transportni dio koji donosi uzorke procesnom modulu
3. SCC (sistemski kontrolni centar) tj. upravlja ko ra unalo koje omogu ava kontrolu nad svim komponentama sustava kroz centralno su elje



Slika 1. Analizator ARCHITECT 4100 (fotografirao autor)

Brzina rada analizatora je 800 testova na sat. Sustav za manipulaciju uzoraka sastoji se od etiri podjedinice sa po pet podjedinica za nosa e uzoraka. Jedan spremnik za reagense sadrfli 90 pozicija koje se koriste za R1 i R2 komponente reagensa, te moľe pohraniti reagense za 50-55 razli itih testova. Ovo istraflivanje je ra eno u biokemijskom laboratoriju Op e bolnice Slavonski Brod.

### 3.4. Reagensi, kalibratori i kontrole

Princip određivanja kalcija je spektrofotometrijski Arsenazo-III bojom reagira sa kalcijem i stvara plavo-ljubičasti kompleks. Intenzitet obojenja mjeri na 660 nm i proporcionalan je koncentraciji kalcija u serumu. Metodologija: Arsenazo-III. Reagens R1 5x13 ml Arsenazo-III bojom 0,94 mmol/l i sodium acetate 271 mmol/l. Reagens je stabilan 30 dana na temperaturi 15-30°C. Princip mjerenja fosfora je reakcija s amonij molibdatom pri čemu se stvara kompleks. Apsorbancija se mjeri na 340 nm i proporcionalna je koncentraciji fosfora. Metodologija reagensa za određivanje fosfora: R1 2x40 ml i R2 2x71 ml. R1 sumporna kiselina 665 mmol/L, R2 amonij molibdat 2,3 mmol/L i sumporna kiselina 665 mmol/L.

Koncentracije PTH i vitamina D određene su na imunokemijskom analizatoru Cobas e410.



Slika 2. Analizator Cobas e 411 (fotografirao autor)

Analizator radi enzimoimunološke testove na principu heterogenih metoda s protutijelima vezanim za stijenske plastične epruvete. ECLIA (Elektro kemiluminescencija) je proces visoke reaktivne vrste u kojem sudjeluju rutenij-tris (bipiridil), tripropilamid (TPA) i kompleks antigen-antitijelo. Tehnologija ECL koristi rutenij kelat kao kompleks za stvaranje svjetla. Bipiridil je stabilan i topiv u vodi. Bipiridilgilandi mogu lako biti modificirani sa

reaktivnim grupama za aktiviranje kemiluminiscencije. Bipiridil se lako veže za amino grupu proteina, haptena i nukleinskih kiselina. Reakcija bipiridil i TPA se dešava na površini platinaste elektrode.

Uporabom magneta streptavidin obilježene mikro estice, koje su vezane za antigen-antitijelo, deponiraju se na radnu elektrodu. Magnet se pomiče uz struju na elektrodi na kojoj su mikro estice vezane s antigen-antitijelom. Emisija svjetla se registrira fotomultiplikatorom. Nakon mjerenja paramagnetske mikro estice se ispiru s površine elektrode otopinom CleanCell.

Sve operacije dodavanja reagensa, inkubacije, ispiranja vezanog kompleksa antigena s protutijelom, mjerenja obrade podataka izvode se automatski pod kontrolom računala. Analizator se sastoji od četiri povezana uređaja: analizatora, fotometra, pisača i računala. Oba analizatora svakodnevno zahtijevaju održavanje. Analizatori su povezani s LIS-om (laboratorijskim informacijskim sustavom) preko kojega se primaju zahtjevi za analize i dolaze dobiveni rezultati. U analizator se stavlja serum koja je epruveta barkodirana. Analizator automatski učitava barkod i sve dobivene vrijednosti povezuje s barkodom. Nakon toga slijedi verifikacija i validacija dobivenih rezultata.

### **3.5. Prikupljanje i obrada podataka za analizu**

Nakon što su primljeni uzorci se centrifugiraju na 3500 okretaja. Sve vrijednosti se određuju iz seruma koja je epruveta označena barkod naljepnicom. Lipemini, hemolitični ili kontaminirani uzorci se ne smiju koristiti za analizu.

### **3.6. Statističke metode**

Za opis distribucije istraživanih varijabli koriste se deskriptivne statističke metode. Sve varijable su testirane na normalnosti distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Nominalni pokazatelji su prikazani raspodjelom u postotnosti po skupinama i udjelom. Za utvrđivanje razlika između dvije grupe uzoraka koristi se upotrebljen t-test kao parametrijski test i  $\chi^2$ -test za utvrđivanje razlika između u proporcijama. Wilcoxon test sume rangova koristi se upotrebljen kada uvjeti za t-test nisu zadovoljeni. Statistička značajnost je prihvaćena uz  $p < 0,05$ . Za statističku analizu bio je korišten statistički program Statistics for Windows 18.0. Chicago: SPSS Inc.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Osnovna obilježja ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 87 ispitanika, od kojih je bilo 31% (27/87) oboljelih od endemske nefropatije i 69% (60/87) ispitanika iz kontrolne skupine koju čine oboljeli od drugih bolesti kronične insuficijencije bubrega, a liječeni se dijalizom (Tablica 1).

Tablica 1. Zastupljenost ispitanika u istraživanju

Skupina	Frekvencija	Postotak
Oboljeli	27	31,0
Kontrolna skupina	60	69,0
Ukupno	87	100,0

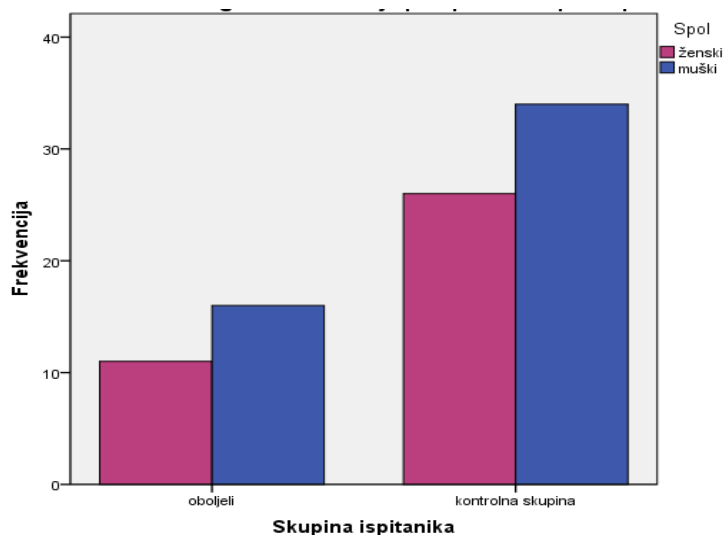
U tablici 2. prikazana je prosječna dob ispitanika.

Tablica 2. Dob ispitanika

Spol	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	SD
žene	37	39	79	65,5	9,8
Muškarci	50	19	82	64,7	12,8
Ukupno	87	19	82	65,0	11,6

Prosječna dob svih ispitanika je  $65 \pm 11,6$  godina, što znači da se u prosjeku radi o starijoj populaciji. Najmlađi dijalizirani muški ispitanik je imao 19 godina, a najstariji 82 godine. Najmlađa dijalizirana pacijentica je imala 39 godina, a najstarija 79 godina (Tablica 2).





Slika 3. Histogram frekvencija po spolu i skupini ispitanika

Na histogramu iz slike 3. prikazana je podjela dijaliziranih ispitanika na oboljele od endemske nefropatije i kontrolnu skupinu koju čine dijalizirani pacijenti oboljeli od neke druge kronične bubrežne bolesti s obzirom na spol.

Iz tablice 3. vidljiva je podjela ispitanika po skupinama s obzirom na spol. U skupini oboljelih bilo je ukupno 27 ispitanika, od toga 41% (11/27) ženskih ispitanika i 59% (16/27) muških ispitanika. U kontrolnoj skupini bilo je ukupno 60 ispitanika, od toga 43% (26/60) ženskih ispitanika i 57% (34/60) muških ispitanika (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika po skupinama s obzirom na spol

Skupina ispitanika	Oboljeli	Frekvencija % skupina ispitanika	Spol		Ukupno
			ženski	Muški	
Oboljeli		41%	11	16	27
			43%	57%	100%
Kontrolna skupina		43%	26	34	60
			57%	100%	
Ukupno		42%	37	50	87
			57%	100%	

U tablici 4. prikazana je dužina trajanja dijalize.

Tablica 4. Dužina trajanja dijalize kod ispitanika

Skupina ispitanika	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	SD
Oboljeli	27	1	16	6,6	4,5
Kontrolna skupina	60	1	29	4,7	4,8
Ukupno	87	1	29	5,3	4,8

Dužina trajanja dijalize, tj. koliko dugo su pojedini bolesnici proveli na dijalizi, pokazuje da oboljeli od endemske nefropatije u prosjeku se dijaliziraju  $6,6 \pm 4,5$  godina, a bolesnici iz kontrolne skupine se dijaliziraju  $4,7 \pm 4,8$  godine. U skupini oboljelih od endemske nefropatije terapija dijalizom trajala je minimalno 1 i maksimalno 16 godina, a u kontrolnoj skupini terapija dijalizom trajala je minimalno 1 godinu, a maksimalno 29 godina (Tablica 4).

#### 4.2. Usporedba koncentracija kalcija, fosfora, PTH i vitamina D kod oboljelih od endemske nefropatije i kontrolne skupine

U tablici 5. prikazan je odnos dužine trajanja terapije, dobi ispitanika i koncentracije kalcija, fosfora, PTH i vitamina D.

Tablica 5. Odnos dužine trajanja terapije, dobi ispitanika i koncentracije kalcija, fosfora, PTH i vitamina D

Varijabla	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	SD	K-S Z	p*
Dob ispitanika	87	19	82	65,0	11,6	1,40	0,039
Dužina trajanja terapije dijalizom (u godinama)	87	1	29	5,3	4,8	2,18	0,000
Koncentracija kalcija (mmol/L)	87	1,8	3,2	2,4	0,2	0,9	0,301
Koncentracija fosfora (mmol/L)	87	0,6	3,3	1,5	0,5	0,9	0,401
Koncentracija PTH (pg/ml)	87	5,0	2500	138	370,9	2,4	0,000
Koncentracija D vitamina (ng/ml)	66	6,0	67	18,2	10,3	1,0	0,304

Prosje na koncentracija kalcija kod svih ispitanika je  $2,4 \pm 0,2$  mmol/L, dok su referentne vrijednosti kalcija za dijalizirane pacijente od 2,25 do 2,40 mmol/L. To znači da su izmjerene vrijednosti kalcija kod naših ispitanika na gornjoj granici referentnih vrijednosti. Prosje na koncentracija fosfora svih ispitanika je  $1,5 \pm 0,5$  mmol/L. S obzirom da su referentne vrijednosti za fosfor za dijalizirane pacijente od 0,64 do 1,38 mmol/L, možemo zaključiti da su koncentracije fosfora naših ispitanika povišene u odnosu na referentne vrijednosti. Koncentracije vitamina D su snižene u odnosu na referentne vrijednosti od 30-50 ng/ml i

imaju srednju vrijednost od  $18,2 \pm 10$ . Prosje na koncentracija PTH kod naših ispitanika koji su svi dijalizirani pacijenti iznosi  $370,9 \pm 30-50$  pg/ml. U odnosu na referentne vrijednosti za zdrave pacijente koje su od 16-65 pg/ml, vrijednosti PTH naših ispitanika su povišene. Za dijalizirane pacijente se preporučuje da koncentracija PTH bude dvostruko veća od gornje granice referentnih vrijednosti.

Dob, duljina trajanja dijalize i koncentracija PTH odstupaju od normalnosti na razini od 5% vjerojatnosti pogreške, dok vrijednosti kalcija, fosfora i vitamina D pokazuju normalnost distribucije. Kolmogorov-Smirnov test pokazao je da raspodjela dobi ispitanika u ovom uzorku statistički značajno odstupuje od normale (K-S  $Z = 1,404$ ,  $p=0,039$ ) (Tablica 5).

U tablici 6. Prikazana je usporedba koncentracija kalcija, fosfora, vitamina D između oboljelih ispitanika i kontrolne skupine.

Tablica 6. Usporedba koncentracija kalcija, fosfora, vitamina D između oboljelih ispitanika i kontrolne skupine

	Skupina ispitanika	N	$\bar{x}$	SD	p*
Koncentracija kalcija (mmol/L)	Oboljeli	27	2,4	0,2	0,612
	Kontrolna skupina	60	2,4	0,3	
Koncentracija fosfora (mmol/L)	Oboljeli	27	1,3	0,3	0,000
	Kontrolna skupina	60	1,7	0,6	
Koncentracija vitamina D (ng/ml)	Oboljeli	27	21,2	12,9	0,052
	Kontrolna skupina	39	16,2	7,5	

Iz tablice vidljivo je da se skupina oboljelih i kontrolna grupa razlikuju u koncentraciji fosfora, i to tako da oboljeli ispitanici imaju u prosjeku statistički značajno manje

koncentracije fosfora (1.28 mmol/L), u odnosu na kontrolnu grupu (1,67 mmol/L) ( $t(80.39) = -3.96$ ,  $p=0,000$ ).

Koncentracije D vitamina ukazuju na granicu statističke značajnosti jer se srednja vrijednost vitamina D kod oboljelih kreće u rasponu od  $21,2 \pm 12$  ng/ml, dok kontrolna skupina ima srednju vrijednost vitamina D u rasponu od  $16,2 \pm 7,5$  ng/ml. Referentne vrijednosti za vitamin D se kreću od 50-80 ng/ml.

U tablici 7. je prikazan odnos koncentracija PTH kod oboljelih i kontrolne skupine.

Tablica 7. Odnos koncentracija PTH kod oboljelih i kontrolne skupine

Skupina ispitanika	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	SD	p*
Oboljeli	27	16,5	2500	387,7	582,1	0,071
Kontrolna skupina	60	5,0	1031,5	179,5	193,6	
Ukupno	87	5,0	2500	244,15	370,9	

U ovom slučaju srednja vrijednost koncentracije PTH oboljelih ispitanika iznosi  $387,7 \pm 582,1$  pg/ml i nešto je veća od srednje vrijednosti iz kontrolne skupine koji iznosi  $179,5 \pm 193,6$  pg/ml, no takva razlika nije se pokazala statistički značajnom ( $Z = 1.807$ ,  $p=0,071$ ). (Tablica 7).

U tablici 8. prikazana je usporedba koncentracije kalcija, fosfora i vitamina D po spolu

Tablica 8. Usporedba koncentracije kalcija, fosfora i vitamina D po spolu

	Spol	N	$\bar{x}$	SD	p*
Koncentracija kalcija (mmol/L)	fienski	37	2,4	0,2	0,913
	Mu-ki	50	2,4	0,2	
Koncentracija fosfora (mmol/L)	fienski	37	1,5	0,5	0,261
	Mu-ki	50	1,6	0,6	
Koncentracija vitamina D (ng/ml)	fienski	26	17,3	7,5	0,540
	Mu-ki	40	18,9	11,8	

Prosje na koncentracija kalcija kod fienskih ispitanika je  $2,4 \pm 0,2$  mmol/L, a kod mu-kih ispitanika je  $2,4 \pm 0,2$  mmol/L. Prosje na koncentracija fosfora kod fienskih ispitanika je  $1,5 \pm 0,5$  mmol/L, a kod mu-kih ispitanika je  $1,6 \pm 0,6$ . Srednja vrijednost koncentracija vitamina D kod fienskih ispitanika je  $17,3 \pm 7,5$  ng/ml, a kod mu-kih  $18,9 \pm 11,8$  ng/ml). Ako se usporede koncentracije ispitivanih parametara po spolu, vidljivo je da me u spolovima nema razlike niti za jedan od kori-tenih koncentracija uklju uju i i PTH (Tablica 8).

U tablici 9. Prikazana je povezanost dobi svih ispitanika i dufline trajanja terapije dijalizom sa koncentracijama kalcija, fosfora, PTH i vitamina D.

Tablica 9. Povezanost dobi svih ispitanika i duflina trajanja terapije dijalizom sa koncentracijama kalcija, fosfora, PTH i vitamina D

		Koncentracija kalcija (mmol/L)	Koncentracija fosfora (mmol/L)	Koncentracija PTH (pg/ml)	Koncentracija vitamina D (ng/ml)
Dob ispitanika	Korelacija	0,023	-0,176	0,031	-0,020
	N	87	87	87	66
	p	0,758	0,017	0,673	0,820
Dufina trajanja terapije dijalizom u godinama	Korelacija	0,059	-0,103	*0,191	-0,122
	N	87	87	87	66
	p	0,445	0,182	0,013	0,175
Koncentracija kalcija (mmol/L)	Korelacija		0,069	-0,074	-0,041
	N		87	87	66
	p		0,525	0,312	0,747
Koncentracija fosfora (mmol/L)	Korelacija			0,057	-0,144
	N			87	66
	p			0,433	0,250
Koncentracija PTH (pg/mL)	Korelacija				-0,027
	N				66
	p				0,752

Dvije korelacije su statistički značajne. Dob ispitanika je negativno, nisko povezana s koncentracijom fosfora ( $r_{\text{KendallTau}}=-0.176$ ,  $p=0,017$ ) i to na način da je viša dob povezana s nižom koncentracijom fosfora. Dufina trajanja terapije dijalizom je pozitivno, ali nisko povezana s koncentracijom PTH ( $r_{\text{KendallTau}}=0.191$ ,  $p=0,013$ ), na način da duže trajanje terapije

dijalizom e- e je povezano s vi- im vrijednostima PTH. Korelacija izme u samih koncentracija ispitivanih parametara nema (Tablica 9).

U tablici 10. prikazana je povezanost dobi ispitanika iz skupine oboljelih i duftine trajanja terapije dijalizom sa koncentracijama kalcija, fosfora, PTH i vitamina D.

Tablica 10. Povezanost dobi ispitanika iz skupine oboljelih i duftine trajanja terapije dijalizom sa koncentracijama kalcija, fosfora, PTH i vitamina D

		Koncentracija kalcija (mmol/L)	Koncentracija fosfora (mmol/L)	Koncentracija PTH (pg/ml)	Koncentracija vitamina D (ng/ml)
Dob ispitanika	Korelacija	0,059	0,077	0,027	-0,039
	N	27	27	27	27
	p	0,674	0,585	0,850	0,784
Dufina trajanja terapije dijalizom u godinama	Korelacija	0,279	-0,275	0,236	-0,055
	N	27	27	27	27
	p	0,050	0,053	0,096	0,703
Koncentracija kalcija (mmol/L)	Korelacija		0,086	0,225	0,067
	N		27	27	27
	p		0,668	0,103	0,740
Koncentracija fosfora (mmol/L)	Korelacija			-0,167	0,096
	N			27	27
	p			0,226	0,634
Koncentracija PTH	Korelacija				-0,185
	N				27
	p				0,186

Ako se zasebno analiziraju oboljeli, vidljivo je da se kod oboljelih gubi povezanost izme u dobi i koncentracije fosfora, ali se javlja statisti ki zna ajna pozitivna povezanost duftine



terapije dijalizom i koncentracije kalcija, tako da su duge terapije dijalizom povezane uglavnom s višim vrijednostima kalcija ( $r_{\text{KendallTau}}=0.279$ ,  $p=0,050$ ). Korelacija između samih indikatora nema.

U tablici 11. prikazana je povezanost dobi ispitanika iz kontrolne skupine i dužine trajanja terapije dijalizom sa koncentracijama kalcija, fosfora, PTH i vitamina D.

Tablica 11. Povezanost dobi ispitanika iz kontrolne skupine i dužine trajanja terapije dijalizom sa koncentracijama kalcija, fosfora, PTH i vitamina D

		Koncentracija kalcija (mmol/L)	Koncentracija fosfora (mmol/L)	Koncentracija PTH (pg/ml)	Koncentracija vitamina D (ng/ml)
Dob ispitanika	Korelacija	0,035	-0,146	-0,011	-0,106
	N	60	60	60	39
	P	0,692	0,102	0,898	0,356
Dužina trajanja terapije dijalizom u godinama	Korelacija	-0,025	0,024	0,111	-0,322
	N	60	60	60	39
	P	0,786	0,796	0,234	0,007
Koncentracija kalcija	Korelacija		0,049	-0,186	-0,083
	N		60	60	39
	P		0,712	0,036	0,613
Koncentracija fosfora	Korelacija			0,230	-0,164
	N			60	39
	P			0,010	0,317
Koncentracija vitamina D	Korelacija				0,033
	N				39
	P				0,771

Ako se analiziraju samo ispitanici kontrolne skupine, vidljivo je da postoji niska do srednja povezanost dužine terapije dijalizom i koncentracije D vitamina na inače i da je duža terapija dijalizom i povezana s višim vrijednostima koncentracije D vitamina ( $r_{\text{KendallTau}}=-0.322$ ,  $p=0,007$ ).

Kod korištenih indikatora, vidljiva je značajna, niska negativna povezanost između koncentracija kalcija i PTH, na inače i da su niže koncentracije PTH i povezane s višim razinama kalcija ( $r_{\text{KendallTau}}=-0,186$ ,  $p=0,036$ ). Također, PTH je značajno nisko negativno povezan s koncentracijom fosfora na inače i da su veće razine fosfora i povezane s višim vrijednostima PTH ( $r_{\text{KendallTau}}=0.230$ ,  $p=0,010$ ).

## 5. RASPRAVA

Provedeno istraflivanje na uzorku od 27 pacijenata oboljelih od endemske nefropatije i kontrolne grupe od 60 pacijenata ra eno je kao istraflivanje parova (case-control studija). Pra ene su koncentracije kalcija, fosfora, vitamina D i PTH kod oboljelih i kod kontrolne grupe, u periodu od godine dana.

Istraflivanjem je potvr eno da je jednak broj mu-kih i flenskih osoba koje idu na dijalizu. Duffina trajanja lije enja dijalizom kod oboljelih je u prosjeku 5, a kod kontrolne grupe 3 godine.

Koncentracije kalcija se bitno ne razlikuju kod oboljelih i kontrolne grupe, dok je koncentracija fosfora kod oboljelih od endemske nefropatije 1.28 mmol/L, a kod kontrolne skupine 1.67 mmol/L. Obje vrijednosti kre u se u granicama normale fosfora (0.64-1.35 mmol/l) za dijalizirane pacijente. Koncentracije vitamina D su sniflene u obje skupine, ali kod oboljelih je srednja vrijednost 21.2 ng/ml, a kod kontrolne skupine 16.2 ng/ml. Ako se usporedi koncentracija po spolu vidljivo je da nema razlika niti za jedan parametar koncentracije. Kod oboljelih je statisti ki zna ajna pozitivna povezanost duflne terapije dijalize i koncentracije kalcija, no te vrijednosti kalcija i dalje su u granicama referentnih vrijednosti , -to se mofle pripisati dobroj medikamentoznoj terapiji vitaminom D.

Kod kontrolne skupine postoji povezanost duflne terapije dijalizom i koncentracije D vitamina na na in da je dufle trajanje lije enja dijalizom e- e povezana s vi-im vrijednostima koncentracije D vitamina (12).

Dobiveni rezultati potvr uju prisutnost sekundarnog hiperparatireoidizma gdje su razine PTH povi-ene, a vrijednosti vitamina D sniflene. Izlu ivanje PTH obrnuto je proporcionalno razini kalcija u krvi, a tako niska razina kalcija pove ava rad paratireoidne flijezde i razinu PTH (7).

Metaboli ka bolest kostiju (renalna osteodistrofija) kod dijaliziranih pacijenata je esto prisutna. Medikamentoznom terapijom kojom se reguliraju kalcij i fosfor, kalcij preko vitamina D, a fosfor preko veza a fosfora, uspijeva se oba mikroelementa drflati u granicama normale (4).

Kao i u mnogim drugim istraflivanjima, tako i u ovome postoje neka ograni enja koja sprje avaju pokazati potpunu sliku mineralno ko-tane pregradnje dijaliziranih pacijenata.

Rije je o relativno malom broju bolesnika s EN (27 ispitanika) koji su sudjelovali u istraživanju, što ograničava statističku analizu podataka.

Slijedeći vrlo bitan aspekt je prehrana bolesnika. Unos bjelancevina bi trebao biti strogo ograničen jer bolesnici koji se dijaliziraju višegodišnje imaju i značajnije poremećajePTH i vitamina D. Kada se uzmu u obzir sva moguća ograničenja i dobiveni rezultati može se reći da ovo područje zasluhuje daljnja istraživanja. U tijeku je istraživanje u Općoj Bolnici Slavonski Brod koje provodi doc. Vrdoljak, a koje se bavi utjecajem prehrane kod dijaliziranih pacijenata. Nadalje, može se zaključiti da je u praćenju mineralno-kostanog metabolizma i pravovremenom dijagnosticiranju tih poremećaja u dijaliziranih bolesnika znatno pridonijela suvremena laboratorijska tehnologija koja je korištena u ovom istraživanju (Architect c 4 000 i Cobas e 411).

Endemska nefropatija je bolest koja se u Brodsko-posavskoj flupaniji ne može zanemariti zbog svoje specifičnosti i incidencije te predstavlja značajan uzrok kroničnog bubrenog zatajenja i potrebe liječenja dijalizom u ovoj populaciji.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju ovog istraživanja zaključeno je sljedeće:

1. Istraživanjem je utvrđeno da su vrijednosti vitamina D i kod oboljelih i kod kontrolne skupine snižene, dok su vrijednosti PTH povišene. Koncentracije kalcija i fosfora su u granicama normale, što je rezultat medikamentozne terapije vitaminom D (kalcitriolom) i veza ima fosfora koja se provodi na pacijentima koji se dijaliziraju.
2. Istraživanjem je potvrđeno da se kod oboljelih gubi povezanost između u dobi i koncentracije fosfora, ali se javlja statistički pozitivna povezanost dužine terapije dijalizom i koncentracije kalcija, tako da je duže trajanje liječenja dijalizom povezano uglavnom s višim vrijednostima kalcija. Međutim, te vrijednosti kalcija još uvijek su u granicama normale između u oboljelih i kontrolne grupe što upućuje na dobro praćenje i adekvatno liječenje tih bolesnika. Duže trajanje liječenja dijalizom još je povezano s višim vrijednostima PTH.
3. Istraživanjem je utvrđeno da je duže trajanje terapije dijalizom povezano s višim vrijednostima PTH i nižim vrijednostima fosfora.
4. Istraživanjem je utvrđeno da kod oboljelih od endemske nefropatije duže liječenje dijalizom uzrokuje više koncentracije PTH i niže koncentracije fosfora nego kod kontrolne skupine.

## 7. SAŽETAK

Uvod: Endemska nefropatija je bubrežna kronična tubulointersticijska bolest. Bolest je progresivnog tijeka i završava zatajenjem oba bubrega. U Hrvatskoj se bolest pojavljuje u 14 sela Brodsko-posavske flupanije. Uzročnik endemske nefropatije je vrućica, biljka koja se nalazi u poljima flita, a toksičnost dolazi od aristolohične kiseline.

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je praćenje metaboličkih promjena kroz pregradnje kod bolesnika sa endemskom nefropatijom. Praćenje serumskih koncentracija kalcija, fosfora, vitamina D i PTH, utvrđuju se korelacije između mjerenih koncentracija. Kod dijaliziranih pacijenata PTH je obično povišen, vitamin D snižen, a kalcij i fosfor se održavaju u granicama referentnih vrijednosti uz pomoć medikamentozne terapije.

Nacrt istraživanja: Istraživanje parova.

Ispitanici i metode: Svi bolesnici su sa područja Brodsko-posavske flupanije, a dijaliziraju se u Općoj bolnici Slavonski Brod. Uzorak oboljelih od endemske nefropatije je 27, a kontrolne grupe 60 bolesnika s drugim kroničnim bubrežnim bolestima.

Rezultati: Prosječna dob svih bolesnika je 65 godina te su oba spola jednako zastupljena. Kod oboljelih statističkim metodama je potvrđeno da se dužom dijalizom povisuje koncentracija kalcija, a kod kontrolne skupine koncentracija vitamina D. Duže trajanje dijalize proporcionalno je povišenim vrijednostima PTH. Viša prosječna dob povezana je sa nižom koncentracijom fosfora..

Zaključak: Endemska nefropatija je bolest koja je specifična za Brodsko-posavsku flupaniju. Rezultati ovog istraživanja imaju statistički značaj, ali ograničavajući imbenik je mali uzorak od 27 oboljelih. Duže trajanje dijalize potvrđuje da mjerene koncentracije seruma pokazuju veći stupanj sekundarnog hiperparatireoidizma. Iako su snižene vrijednosti vitamina D. Nadomjesnom terapijom uspješno se održava koncentracija kalcija i fosfora u granicama normale.

ključne riječi: aristolohična kiselina; Brodsko-posavska flupanija; endemska nefropatija

## 8. SUMMARY

Monitoring PTH, vitamin D, calcium and phosphorus in patients with endemic nephropathy hemodialysis

Introduction: Endemic nephropathy is a chronic kidney tubulointerstitial disease and it has a progressive course and leads to chronic renal failure. In Croatia, the disease occurs in 14 villages of Brod-Posavina County. The causative agent of endemic nephropathy is *Aristolochia lutea*, the plant, which is located in the fields of wheat and whose toxicity originates from aristolochic acid.

Objectives: The objective of the research is monitoring the metabolic changes of bone turnover in patients with endemic nephropathy. The monitoring of calcium, phosphorus, vitamin D, and PTH serum concentrations determines the correlations between the measured concentrations. In dialysis patients, PTH is usually increased while vitamin D levels are decreased, on the other hand, calcium and phosphorus are held within the reference value due to appropriate drug therapy.

Study Design: Case control study

Participants and methods: All patients are from the Brod-Posavina County area, and they are treated by dialysis at the General Hospital in Slavonski Brod. The group with endemic nephropathy included 27 patients, and the control group comprised 60 patients with other renal diseases..

Results: The average age of the patients is 65 years and both sexes are equally represented. In group of patients with endemic nephropathy, statistical methods have confirmed that longer dialysis treatment heighten the concentration of calcium, where in the control group longer dialysis treatment was related to vitamin D concentration. The longer duration of dialysis is proportional with increased PTH values. Higher average age is associated with a lower concentration of phosphorus.

Conclusion: Endemic nephropathy is a disease specific to the Brod-Posavina County. These results have statistical significance, but the limiting factor is a small sample of 27 patients with endemic nephropathy. Longer duration of dialysis confirms that the measured serum concentrations show a higher degree of secondary hyperparathyroidism. Vitamin D values are

significantly decreased. Replacement therapy successfully maintains the concentration of calcium and phosphorus within normal parameters.

Keywords: aristolochic acid; Brod-Posavina County; Endemic nephropathy



## 9. LITERATURA

1. Su-a S, <sup>TM</sup> Istraživanje endemske nefropatije u neendemskim i seoskim naseljima, Centar za nau na istraživanja SANU 2007., str.79.-85.
2. Laktušić -Fierjavić N, Uloga vitamina D i kalcija u lije enju osteoporoze, Lije ni ki Vijesnik 2011: str.133.
3. Orlić LO, Mineralno-ko-tani poreme aji u kroni noj bubreflnoj bolesti, medicina fluminensis 2010. Str.46.
4. Jeleković BJ, Endemska nefropatija u Hrvatskoj, Lije ni ki Vijesnik 2015., str.100-108.
5. Pavlović D.P, Poreme aj metabolizma minerala i kosti: Za-to i kako kontrolirati fosfor, Acta Med.Croatica, 2012., str 64-67
6. Grolmanet Amsoc Mutation Reseach 663(1-2:1-6) 2007.
7. Cvitković AC, Me udjelovanje dijagnosti kih biljega endemske nefropatije, Medicinski fakultet Zagreb, 2012.str. 1-8
8. Cosman F., Debeer SJ, Prevention and treatment of osteoperesis, 2014.str.81.
9. Ljutić D.LJ, Zatajenje bubrega, Slobodna Dalmacija, Split 1995. str.295-315.
10. Holich M.F, Vitamin D status and clinical application, 2009. 19:73-8
11. Hranjec Tal, Nefrotoksi ni u inak aristolohi ne kiseline, Croatia Med.2015., J46:116-25
12. <sup>TM</sup> Maglar, Jelevi , Potpis aristolohi ne kiseline, Molly Met 2011., Mutation resarch 663 (1-2) : 1-6
13. <sup>TM</sup> Traus BS, Analiti ke tehnike, Radijalna imunodifuzija, Medicinska naklada, Zagreb 1997. str.158-161.
14. <sup>TM</sup> Traus BS, Analiti ke tehnike, Automatski analizatori, Medicinska naklada, Zagreb 1997.str.287-295.
15. Babu-VB, Epidemiolo-ke metode studija medicinska naklada Zagreb 2000. Str.118-121.
16. Alvrej BA, Endemic nephropaty in Croatia, Academia Croatica scient.med, Zagreb 1996,str. 1-7 i str. 31-39

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podaci:

- Ime i prezime: Zoran Ivezi
- Datum i mjesto rođenja: 04.03.1971. godine u Slavanskom Brodu
- Adresa stanovanja: Vladimira Beca 7, 35 250 Oriovac
- Telefon: +385 (98) 624 318
- E-mail: [zivezic.bolnica@gmail.com](mailto:zivezic.bolnica@gmail.com)

### Obrazovanje:

- Medicinski fakultet u Osijeku, sveučilišni diplomski studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike, 2013.-2015.
- Zdravstveno veleučilište, stručni studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike, 1992.-1996.
- Medicinski fakultet Zagreb, 1990.-1992.
- Srednja škola Centar usmjerenog obrazovanja "Zlatko Majder", smjer medicinski tehničar, 1985.-1989.
- Osnovna škola "Luka Ilić" u Oriovcu, 1976.-1985.

### Radno iskustvo:

- Općinska bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod, radno mjesto laboratorijskog infektologa, 1998. - danas.
- Dom zdravlja Slavonski Brod, Pripravnički staž, 1997.- 1998.

### Posebna znanja i vještine:

- Znanje svjetskih jezika: engleski
- Poznavanje rada na računaru: Word, Excel, Power Point, Internet
- Vozačka dozvola A i B kategorija