

MORBIDITET I MORTALITET OD
ENDEMSKE NEFROPATIJE
U SELU KANIŽI

A. HRABAR, KASJA ŠULJAGA, B. BORČIĆ, B. ALERAJ, S. ČEOVIĆ
i DUBRAVKA ČVORIŠČEC

*Epidemiološki odjel Zavoda za zaštitu zdravlja SR Hrvatske,
Zagreb, Medicinski centar, Slavonski Brod i Biokemijski laboratorij
Klinike za unutarnje bolesti Rebro Medicinskog fakulteta, Zagreb*

(Primljeno 27. I 1976)

Izneseni su rezultati jednogodišnjeg kontinuiranog kliničko-laboratorijskog praćenja populacije jednog endemskog sela u Brodskoj Posavini. Primijenjen način rada omogućuje egzaktnije određivanje stope morbiditeta a posebice mortaliteta. Tako je utvrđeno da je u selu Kaniži u toku 1974. godine od endemske nefropatije bolovalo 7,30% ljudi, da je 4,30% sumnjivo na endemsku nefropatiju i da je 1,40% umrlo od tog uzroka. U dobnim skupinama starijih od 40 godina broj oboljelih raste geometrijskom progresijom. Žene oboljevaju nešto češće od muškaraca. Nema značajnih razlika u oboljevanju između autohtonog stanovništva i imigranata.

Kao što je poznato, endemska nefropatija jest bolest s postepenim, neprimjetnim početkom i u uvjetima naših endemskih sela dijagnoza endemske nefropatije postavlja se najčešće kada je bolest već uznapredovala, tj. u uremičnoj fazi (1—3). Imajući tu činjenicu u vidu, u jednom selu endemskog kraja Slavonsko-brodskog Posavlja upriličeno je ciljano kliničko-laboratorijsko praćenje stanovništva radi aktivnog i što objektivnijeg utvrđivanja bolesnika odnosno slučajeva smrti od endemske nefropatije.

UZORAK I METODE

U obradu je uzeto selo Kaniža, već odranije poznato po učestaloj pojavi endemske nefropatije (4). Kaniža se nalazi petnaestak kilometara uzvodno od Slavonskog Broda, 1—1,5 km od Save. Smješteno je u ravnici zaštićenoj od izravnih poplava, ali povremeno ugroženo od visokih

podzemnih voda. Proteže se obostrano uzduž močvaraste depresije. Kuće su pretežno tipa visoke jednokatnice, građene od cigle, vlažne i trošne. Prema popisu stanovništva iz 1971. godine selo broji 807 stanovnika, pretežno poljoprivrednika, koji žive u 223 domaćinstva. 63 osobe su privremeno odsutne. Osim autohtonog stanovništva brojni su doseljenici iz Galicije i susjedne republike Bosne i Hercegovine.

Istraživanje je provedeno 1974. godine a obuhvaćene su sve osobe starije od 3 godine — osim neminovnog gubitka koji zajedno s neobuhvaćenom djecom čini nešto manje od 9% — što iznosi 681 osobu. Istraživanje je završeno u 646 osoba, kojima valja pribrojiti i 8 umrlih od endemske nefropatije u toku proučavanja, što čini ukupno 654 ispitanika. Ispalo je dakle iz istraživanja ukupno 27 osoba.

Svim ispitanicima koji su završili istraživanje pregledana je 12 puta u toku godine — jednom mjesečno — jutarnja mokraća na bjelančevine pomoću sulfosalicilne kiseline. Usporedno je u 406 ispitanika 12 puta određivana prisutnost beta 2 mikroglobulina u mokraći pomoću imunodifuzijskog testa po *Hallu* (5) (LMW test). Ostalim ispitanicima — njih 240 — taj je test izvršen samo jedanput. Svim ispitanicima koji su završili istraživanje određen je jednokratno kreatinin u krvi — metodom po *Jaffeu* (6). — i hemoglobin u krvi — metodom cijanmethe-moglobina (7). Kao donja granica normale za hemoglobin kod muških prihvaćeno je 12 g/100 ml a kod žena 11,3 g/100 ml. Prihvaćena gornja granica normale za kreatinin bila je 1,50 mg/100 ml krvi. Svi ispitanici podvrgnuti su anketi radi utvrđivanja obiteljske anamneze u pogledu endemske nefropatije. »Pozitivna« obiteljska anamneza znači da netko iz krvnog srodstva ispitanika boluje ili je bolovao od endemske nefropatije. Kriteriji po kojima su ispitanici svrstavani u grupu nefropata, sumnjivih na endemsku nefropatiju i zdravih jesu slijedeći. U prvu grupu — grupu endemske nefropatije — svrstani su svi oni koji su zadovoljili tri kriterija od kojih su dva obavezna — proteinurija i anemija — a treći alternativan — ili hiperkreatinemija ili pozitivna obiteljska anamneza. Ako su bila zadovoljena samo dva kriterija — od kojih je obavezan prisutnost proteinurije a alternativna anemija ili pozitivna obiteljska anamneza, ispitanici su svrstani među suspektne na endemsku nefropatiju. Ostali čine grupu zdravih. Prihvaćeno je da postoji proteinurija ako je u mokraći nađena prisutnost bjelančevina najmanje 4 puta bilo pomoću sulfosalicilne kiseline, bilo LMW testom ili obim metodama zajedno.

REZULTATI

Rezultate istraživanja sažeto prikazuju tablice 1. do 7.

Tablica 1.

Raspodjela oboljelih od endemske nefropatije prema prisutnosti nalaza značajnih za postavljanje dijagnoze

I. proteinurija anemija pozitivna obiteljska anamneza	13
II. proteinurija anemija kreatinemija	13
III. proteinurija anemija kreatinemija pozitivna obiteljska anamneza	15
Ukupno	41*

* 7 ispitanika umrlo je u toku istraživanja pa im nije određivan hemoglobin i kreatinin.

Tablica 2.

Struktura oboljelih i sumnjivih na endemsku nefropatiju po dobnim skupinama (svi ispitanici)

Dobne skupine	Ukupno ispitanih	Broj bolesnih	%	Broj sumnjivih	%	Ukupno	%
4—9	54	0	0	0	0	0	0
10—19	137	0	0	2	1,5	2	1,5
20—29	53	0	0	3	5,7	3	5,7
30—39	75	1	1,3	1	1,3	2	2,7
40—49	107	7	6,5	5	4,7	12	11,2
50—59	91	12	13,2	7	7,7	19	20,9
60—69	77	11	14,3	3	3,9	14	18,2
70 i više	60	17	28,3	7	11,7	24	40,0
Ukupno (prosjek)	654	48	7,3	28	4,3	76	11,6

Tablica 3.

Struktura oboljelih i sumnjivih na endemsku nefropatiju po dobnim skupinama (autohtono stanovništvo)

Dobne skupine	Ukupno pregledanih	Broj bolesnih	%	Broj sumnjivih	%	Ukupno	%
4—19	154	0	0	2	1,3	2	1,3
20—39	86	1	1,2	4	4,7	5	5,9
40—59	150	17	11,3	12	8,0	29	19,3
60 i više	73	19	26,0	8	11,0	27	37,0
Ukupno (prosjeak)	463	37	8,0	26	5,6	63	13,6

Tablica 4

Struktura oboljelih i sumnjivih na endemsku nefropatiju po dobnim skupinama (imigranti)

Dobne skupine	Ukupno pregledanih	Broj bolesnih	%	Broj sumnjivih	%	Ukupno	%
4—19	37	0	0	0	0	0	0
20—39	42	0	0	0	0	0	0
40—59	48	2	4,2	0	0	2	4,2
60 i više	64	9	14,1	2	3,1	11	17,2
Ukupno (prosjeak)	191	11	5,8	2	1,0	13	6,8

U tablici 2. ispitanici su razvrstani u razrede s intervalom od 10 godina kako bi se što egzaktnije uočila dobna distribucija oboljelih i sumnjivih na endemsku nefropatiju, dok su oni u tablicama 3. i 4. zbog malog broja razvrstani u razrede s većim, dvadesetogodišnjim intervalom. To je učinjeno kako bi se izbjeglo njihovo pojedinačno rasturanje u razredima manjeg intervala čime se gubi mogućnost otkrivanja pravilnosti njihove distribucije.

Posebnu pažnju zaslužuju brojčani odnosi pojedinih grupa ispitanika. Naime, na osnovi navedenog rasporeda moglo bi se ustvrditi da obrađeni uzorak nije reprezentativan jer ne odgovara očekivanoj dobnj strukturi ukupnog stanovništva.

To, međutim, nije tako jer obrađena populacija predstavlja praktički ukupnu prisutnu populaciju a uočene nepravilnosti su uvjetovane s jedne strane unaprijed prihvaćenom radnom metodologijom, a s druge

»višom silom«. Naime, malen broj ispitanika u dobnoj skupini do 9 godina posljedica je izostavljanja djece mlađe od 4 godine, dok je manjak populacije u dobnim skupinama 20-39 godina uvjetovan privremenom odsutnošću dijela te populacije (63) iz sela zbog odsluženja vojnog roka, rada u inozemstvu i sl. Taj je manjak uočljiv i na tablicama 3. i 5. Međutim, kako se oboljeli i sumnjivi na endemsku nefropatiju nalaze među osobama starijim od 40 godina, tj. u onom dijelu populacije koja nije krnja i koja je gotovo bez izuzetaka obuhvaćena ovim radom, to će rezultati promatranja imati obilježja stvarnih vrijednosti.

Iz strukture ispitanika-imigranata prikazane u tablici 4. uočljiva je inverzija dobne strukture s obzirom na očekivanu, no ona je samo odraz kretanja intenziteta imigracije, koji je u opadanju. Još bi bilo vrijedno pripomenuti da kod autohtonog stanovništva znatan dio osoba iz dobne skupine 4—19 čine djeca rođena u Kaniži od otkora doseljenih imigranata iz Bosne.

Tablica 5

Struktura umrlih od endemske nefropatije po dobnim skupinama u selu Kaniža 1974. godine

Dobne skupine	Broj promatranog stanovništva	Broj umrlih	% umrlih
4—9	54	0	0
10—19	137	0	0
20—29	53	0	0
30—39	75	0	0
40—49	107	2	1,9
50—59	91	3*	3,3
60—69	77	2*	2,6
70 i više	60	2*	3,3
Ukupno (prosjek)	654	9	1,4

* Uključen po jedan imigrant.

Tablica 6

Struktura imigranata oboljelih, sumnjivih i umrlih od endemske nefropatije prema dužini boravka u Kaniži

Godine boravka u Kaniži	Ukupno imigranata	Oboljeli	Suspekti	Umrli
0—19	114	0	0	0
20—39	42	1	1	0
40—59	17	2	1	2
60 i više	18	8	0	1
Ukupno	191	11	2	3

Kao dopunsku informaciju tablici 6. valja istaći da je od svih oboljelih imigranata najkraće vrijeme boravka u Kaniži bilo 29 godina a od umrlih od endemske nefropatije 50 godina.

Tablica 7
*Struktura oboljelih i umrlih od endemske nefropatije u Kaniži
prema spolu (1974. godine)*

Spol	Broj pregledanih	Broj oboljelih	Broj umrlih
Muško	301	18 (6,0%)	5
Žensko	353	30 (8,5%)	4
Ukupno	654	48 (7,3%)	9 (1,4%)

DISKUSIJA

Kao što je to u uvodu već rečeno, bolesnici s endemskom nefropatijom u početnim fazama bolesti vrlo se rijetko otkrivaju. Ako se k tome doda da se ambulantna dijagnostika te bolesti zasniva na kriterijima subjektivne naravi, uključujući tu i određivanje albuminurije pomoću sulfosalicilne kiseline, onda se može reći da je određivanje stope morbiditeta na temelju tih i takvih podataka u najmanju ruku približno. A nisu mnogo egzaktniji ni mortalitetni podaci jer je utvrđivanje uzroka smrti također podložno subjektivnoj ocjeni pojedinca, u tamošnjim uvjetima još uvijek laika.

Osobitost ovog rada sastoji se u prvom redu od opetovanog određivanja proteinurije kroz 12 mjeseci kao i to što je tim pretragama podvrgnuto gotovo sveukupno stanovništvo jednog endemskog sela. Sigurno je da su te dvije osobitosti pridonijele kako egzaktnijem utvrđivanju proteinurije tako i ocjeni njezinog patološkog značenja. Takvim načinom rada bilo je moguće isključiti »slučajne« albuminurije, odnosno utvrditi trajnu proteinuriju, a samo takva prema dosadašnjim stavovima može imati dijagnostičku vrijednost pri masovnim terenskim ispitivanjima. Stoga je trajna proteinurija upotrebljavana kao jedan od obaveznih kriterija za svrstavanje ispitanika u grupe bolesnih i sumnjivih.

Sporno je, međutim, bilo koliko se pozitivnih nalaza proteinurije u toku jednogodišnjeg ispitivanja s razmakom od mjesec dana može smatrati dokazom patognomonične proteinurije. Odlučeno je da to bude četiri i više pozitivnih nalaza. Time je kod 241 osobe ili kod 39% promatrane populacije nalaz proteinurije od 1 do 3 puta zanemaren, a jedan dio potencijalnih nefropata svrstan među zdrave. Takvih je sigurno i među onih 27 osoba (ili 3,5% ispitanika) u kojih je proteinurija ustanovljena 4 i više puta, ali koje nisu zbog nedostajanja drugih prihva-

ćenih kriterija svrstane u sumnjive ili bolesne. Sve su to slabosti ovog i prethodnih sličnih radova, ali one su neizbježne pa čak i pod okolnostima bolničke obrade s mogućnošću većeg izbora pretraga.

Rezultati istraživanja u Kaniži pokazuju nešto veći postotak (za 1 do 2%) bolesnih i sumnjivih u odnosu na sela koja su bila obuhvaćena prijašnjim istraživanjima (8). Bitna je međutim razlika da je nađeni broj bolesnih u Kaniži gotovo dvostruko veći od broja sumnjivih. Vjerojatan razlog tome jest što su u ovom radu rabljeni nešto slobodniji kriteriji za svrstavanje pregledanih osoba u bolesne, tj. i onih osoba koje su još uvijek u kompenziranoj fazi bolesti (grupa I iz tablice 1).

Istraživanje u Kaniži potvrdilo je zapažanje da je prirodni tok bolesti kod endemske nefropatije neobično dug (2, 3, 9). Na takav zaključak navode podaci iz tablice 2. koji pokazuju da se postotak bolesnih od 50 godina i više povećava progresijom bliskom geometrijskoj. Iz iste tablice proizlazi i druga činjenica, tj. da postoje i takvi i ne baš rijetki slučajevi bolesti koji ostaju sve do duboke starosti u fazi kompenzacije te se uzrok smrti u tim slučajevima pripíše jednoj od uobičajenih kategorija bolesti koje prate staračku dob, a ne endemskoj nefropatiji. Tako se može protumačiti i razlika u broju umrlih u 1974. godini, kada je cijela populacija Kaniže bila pod stalnim nadzorom i kad je utvrđeno 9 smrtnih slučajeva kod nefropata u odnosu na ranije godine kada je u istom selu utvrđeno godišnje samo 1 do 5 slučajeva smrti od endemske nefropatije. Drugi vjerojatan razlog toj razlici jest uvriježeno laičko utvrđivanje uzroka smrti dok je ono u toku ove studije vršeno od stručne osobe.

Selo Kaniža je osobito prikladno za istraživanje učestalosti endemske nefropatije kod imigranata. Naime, u njemu živi 29% doseljenog stanovništva. Ako se uspoređuju rezultati u tablici 3. i 4, očita je razlika u postotku oboljelih i sumnjivih i u njihovoj dobnoj strukturi između autohtonog stanovništva i imigranata. To se moglo i očekivati s obzirom na spoznaju da je endemska nefropatija bolest s dugim latentnim periodom ili da je za nastanak bolesti potrebna dugotrajna ekspozicija uzročnom agensu (2, 3, 9). Međutim, ako se uspoređuju rezultati iz tablice 3. koja pokazuje strukturu oboljelih i sumnjivih na endemsku nefropatiju po dobnim skupinama, s tablicom 6. koja pokazuje strukturu imigranata oboljelih, sumnjivih i umrlih od endemske nefropatije prema dužini boravka u Kaniži, onda je među imigrantima s boravkom u Kaniži više od 20 godina nađeno proporcionalno više bolesnih (od 77 njih 11 ili 14%) negoli među autohtonim stanovništvom starijim od 20 godina (od 309 njih 37 ili 12%).

Možda upada u oči razmjerno malen postotak osoba sumnjivih na endemsku nefropatiju među imigrantima u odnosu na autohtono stanovništvo. Pri razmatranju te razlike treba uzeti u obzir da su u sumnjive na endemsku nefropatiju među imigrantima mogle biti svrstane samo one osobe koje su uz proteinuriju imale i razvijenu anemiju, dok je za autohtono stanovništvo osim prethodne mogućnosti postojala i druga mogućnost, i to postojanje proteinurije uz pozitivnu obiteljsku anamnezu.

ZAKLJUČAK

Provedenim istraživanjem u Kaniži nađeno je 7,3% bolesnih i 4,3% osoba sumnjivih na endemsku nefropatiju. Postotak bolesnika u dobnim skupinama od 50 godina pa naviše raste u svakoj daljnjoj dekadi geometrijskom progresijom. Bolest je češća među ženama (8,5% : 6%). Stopa morbiditeta autohtonog stanovništva viša je od one utvrđene u imigranata (8% : 5,8%). Međutim, ako se uspoređuje morbiditet imigranata s dužinom boravka u Kaniži od 20 i više godina s morbiditetom autohtone populacije starije od 20 godina, onda je nešto viša stopa kod imigranata (14% : 12%).

Od 654 ispitanika umrlo je od endemske nefropatije u 1974. godini 9 ili 1,4%.

Literatura

1. Radošević, Z., Radonić, M., Horvat, Z.: Lij. vjes., 81 (1959) 445.
2. Ceović, S., Radonić, M., Hrabar, A.: Arh. hig. rada, 25 (1974) 381.
3. Danilović, V.: Akademija nauka i umjetnosti BiH, Radovi — XLVIII, Odjeljenje medicinskih nauka, 17 (1973) 53.
4. Čeović, S.: Prilog epidemiologiji endemske nefropatije u Brodskoj Posavini, Magisterski rad, Medicinski fakultet u Zagrebu, Zagreb, 1971.
5. Hall, P. W., Vasiljević, M.: J. Lab. Clin. Med., 81 (1973) 897.
6. Owen, J. A., Iggo, B., Scandrett, F. J., Stuart, C. P.: Biochem. J., 58 (1954) 426.
7. Manual for Nutrition Surveys, Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense, National Institutes of Health, Bethesda, 1963.
8. Hiebec, F., Radonić, M.: neobjavljeni podaci, cit. u 1.
9. Puchlev, A.: Endemic Nephropathy in Bulgaria, Ciba Symposium — The Balkan Nephropathy, Churchill, London, 1967, str. 28-39.

Summary

MORBIDITY AND MORTALITY FROM ENDEMIC NEPHROPATHY
IN THE VILLAGE OF KANIŽA

A one-year study of endemic nephropathy was carried out in the village of Kaniža in the Posavina region near Slavonski Brod. The methods used in the study and the results obtained are presented in this paper. The study included the entire population of the selected village at risk. Four criteria important for the setting up of an accurate diagnosis were used: proteinuria, creatinemia anemia and family history of endemic nephropathy. The most important criterion — proteinuria was determined by two methods: the sulph-salicylic test and an immunodiffusion test for beta₂ — microglobulins. These tests were performed once a month throughout the observation time (12 months). This allowed a safer distinction between real, pathognomonic and occasional or accidental albuminurias.

To obtain as exact a mortality rate as possible the cause of each death was medically scrutinized, which is not an ordinary practice.

In 1974 7.3% of the Kaniža population was affected by endemic nephropathy and 4.3% was found suspect. These percentages are inversely proportional to those recorded in previous observations. The number of cases in

the age group of above 40 rises at a nearly geometric progression. Endemic nephropathy was the cause of death in 1.4% of the population which is a several times higher percentage than usually reported.

Women are affected more often than men (8.5% and 6.0% respectively). This is in agreement with previous observations. At first sight the autochthonous population appears to be more susceptible to endemic nephropathy than immigrants (8.3% against 5.8%). However, if the autochthonous population aged over 20 is compared with immigrants who lived at Kaniža for over 20 years — this being an approximate minimal length of exposure to the hypothetical causative agents or the latent phase of the disease — there is in fact no difference (12% against 14%).

*Institute of Public Health of Croatia, Zagreb, Received for publication
Medical Center, Slavonski Brod, and Biochemical January 27, 1976.
Laboratory of the Department of Medicine,
University Hospital Rebro, Zagreb*