

Praćenje PTH, vitamina D, kalcija i fosfora kod bolesnika s endemskom nefropatijom liječenih hemodijalizom

Ivezić, Zoran

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:210049>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

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



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 Ahić 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 školovanja.

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.	ĖIVOTOPIS.....	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 elektolita, osmotskog tlaka i ravnoteže tekućina. Hemodijaliza je temeljni način liječenja 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 bubrežna kronična tubulointersticijska bolest. Sam početak bolesti je neprimjetan, ali je progresivnog tijeka i završava kroničnim zatajenjem bubrega. Prvi podaci o pojavi bolesti u Hrvatskoj sežu iz 1943. u selu Slavonski Kobač. Prvi utvrđen slučaj dokazan je 1949. na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Na internom odjelu Medicinskog centra Slavonski Brod tijekom 1956. i 1957. godine uočen je veliki broj bolesnika sa endemskom nefropatijom.

U Hrvatskoj postoji 14 mjesta zapadno od Slavanskog Broda gdje se bolest pojavljuje. Sustavna istraživanja bolesti u Hrvatskoj započnu 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 Kanihi, Bebrini, Prilcu i Slavanskom Kobagu (7). Prilikom epidemiološkog istraživanja svi su podaci upućivali da je uzročnik bolesti vanjski etiološki čimbenik 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 bubrežnog zatajenja. Molekularnim istraživanjima potvrđeno je da je EN uzrokovana aristolohičnom kiselinom (vulja stopa)(4). Dijagnoza endemske nefropatije danas se još uvijek ne postavlja na temelju specifičnog 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 bubrežnih bolesti uključujući i glomerulnu bolest

Osobe koje imaju veći rizik obolijevanja od endemske nefropatije su one koje žive u kućanstvima 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 bubrežnih funkcija do konačnog stadija uremije. Bubrežna 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 National Kidney Foundation i Kidney/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/1,73m²). 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 m²). Bolesnici koji dostignu peti

stadij pripremaju se za postupke nadomještanja bubrežne funkcije i dijalizu. Liječenje u ovom stadiju zahtjeva početak liječenja dijalizom.

Endemsku nefropatiju je teško dijagnosticirati jer u početnom dugom stadiju, tzv. tiha faza (prema engl. Silent stage) nema specifičnih kliničkih simptoma. Kao i u ostalim bubrežnim bolestima svi znakovi uremičnog sindroma javljaju se tek u kasnoj fazi. Glomerularna funkcija i protok plazme snižavaju se tek poslije mnogo godina. Tubulske lezije popraćene su pojavom proteina male molekulske mase i tubularni tip proteinurije. Povećano je izlučivanje beta2 i mikroglobulina, alfa1 i mikroglobulina i lizozima.

Bubrezi imaju važnu ulogu u regulaciji mineralno-kostanog metabolizma. Kod bubrežnog zatajenja dolazi do promjena koje se javljaju kada je glomerularna filtracija manja od 60 ml/min. Bolest se manifestira cijelim nizom poremećaja, od bolesti ubrzane koštane 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 vrše selektivno propuštanje proteina. Danas se smatra da je uzrok proteinurije povećana propustljivost glomerula zbog strukturalnih promjena u bazalnoj membrani kod kojih je membrana kapilara glomerula isprekidana porama. Kod naših 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 bubrežnih lezija, odnosno glomerula. Kod kroničnog glomerulonefritisa dolazi do tubularne atrofije zbog stalne proteinurije. Postoje promjene ne samo u strukturi glomerula nego i u strukturi intersticija. Na osnovi dosadašnjih istraživanja 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 uzročnicima endemske nefropatije. Tako su redom odbacene ove teorije kao uzroci EN: teški metali, virusi, nasljeđeni i okratoksin A. Sve su te teorije odbacene jer je pravi uzročnik aristolohična kiselina (AA). Dva su ciljna tkiva podložna djelovanju AA (4): bubrežni korteks te prijelazni epitel dijela mokraćnog sustava. AA na genskoj razini dovodi do mutacija. Dominantni tip mutacije je A:T i T:A transverzija. U ljudi spomenuta promjena karakteristično se događa na tumorsupresorskom genu p53. Prvu poveznicu aristolohije s EN opisao je profesor Ivić i objavio 1969. godine da neka hitna polja u endemskim žarištima su izrazito kontaminirana

korovom koji u sebi sadrži AA te da su sjemenke korova samljevene zajedno sa sjemenkama hîta. Belgijski patolog Cosyns prvi je uočio sliĉnost patohistoloĝkih nalaza nefropatije kineskih trava i EN-a. Nefrotoksiĉni uĉinak aristolohiĉne kiseline potvrĉuje studija Hranjec Tal. (11) Profesor Ćagljar i profesor Jelakoviĉ sa suradnicima 2011. godine rade opseĉni projekt u kojem je odreĉen mutacijski spektar Apotpis aristolohiĉne kiselineó (12).

1.3.1. Mineralno koštana pregradnja

Kroniĉna bubreĝna bolest (KBB) je povezana s mnogobrojnim komplikacijama. Zadnjih 10-ak godina je poznato kako je koštana bolest samo dio puno ĝireg sindroma kojeg nazivamo kroniĉna bubreĝna bolest, mineralno koštani poremeĉaj koji se manifestira biokemijskim poremeĉajima te patoloĝkim kalcifikacijama (5). Poremeĉaji u mineralno koštanom metabolizmu (KBB) manifestiraju se u jedno ili viĝe promjena koje ukljuĉuju kalcij, fosfor, PTH, vitamin D, promjenama u pregradnji kostiju, volumenu i rastu kosti te patoloĝkim kalcifikacijama (3). U bolesti ubrzane pregradnje ubraja se sekundarni hiperparatireoidizam gdje se pojaĉano luĉi PTH zbog kroniĉnog zatajenja bubrega. Za osnovni poremeĉaj 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 ĉimbenik prilikom luĉenja PTH, dugotrajna je hipokalcemija usko povezana s hiperplazijom paratireoidnih ģlijezda. Zbog nedostatka kalcitriola ne nastaje samo hipokalcemija, veĉ i hiperplazija paratireoidnih ģlijezda. Nedostatak je kalcitriola uzrok smanjenog broja receptora za vitamin D. Vaĝnu ulogu u metabolizmu fosfata imaju bjelanĉevine koje spadaju u skupinu fosfatona od kojih je najpoznatiji ĉimbenik rasta fibroblasta-23 (FGF-23). Zadrĉavanje fosfata djeluje izravno i neizravno na paratireoidne ģlijezde. Neizravno smanjuje razinu kalcija i sintezu kalcitriola, a izravno se smatra djelovanje na paratireoidnu ģlijezdu koje uzrokuje njenu proliferaciju. Kombinacija svih triju ĉimbenika (hipokalcemija, hiperfosfatemija, nedostatak kalcitriola) djeluje i na genskoj razini transkripcije u sintezi parathormona. Zbog toga su koštane promjene jaĉe izraĉene te uzrokuju ubranu koštanu pregradnju. Tako nastaje grubo vlaknata kost (engl. woven bone), a zbog umnoĝenog broja fibroblasta dolazi do fibroze koštane srĉi. Kljuĉni faktor prevencije i lijeĉenja mineralno koštanih poremeĉaja su: dijeta (smanjen unos bjelanĉevina) i vezaĉi fosfata kao glavna grupa lijekova koja pomaĝe u odrĉavanju adekvatnih vrijednost 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 vezala fosfata. U bolesnika sa hiperkalcemijom i hiperfosfatemijom može se u terapiju uvesti nealuminijski i nekalcijski vezal fosfata – 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 bubrežnog 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 bliže 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 vezala fosfata. U bolesnika sa patološkim kalcifikacijama prednost treba dati nealuminijским i nekalcijским vezalima 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 većernjim 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 povećano lučenje PTH te snižena koncentracija vitamina D. Koncentracije kalcija i fosfora ovisne su o medikamentoznoj terapiji, što znači o primjeni vezala fosfora i vitamina D.

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

1. Utvrditi metaboličke promjene koštanog 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 koleracije između oboljelih i kontrolne grupe.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ustroj studije je istrađivanje parova (case control metoda). Istrađivanje parova je metoda koja se koristi za istrađivanje u ispitnoj skupini određene bolesti koja ne postoji u kontrolnoj skupini. Osnovni je princip da članovi kontrolne skupine budu što je moguće slićniji bolesnicima ispitivane skupine. U ovom slućaju su to pacijenti koji idu na hemodijalizu, a nisu oboljeli od endemske nefropatije. Prednosti istrađivanja parova su brzo provođenje, niska cijena, prikladno za rijetke bolesti (EN), a ogranićenja su da se moće istrađivati samo jedan ishod i potećkoće u oblikovanju valjane kontrolne skupine. Istrađivanje poćinje u sadaćnjosti 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 lijeće hemodijalizom uslijed drugih uzroka kronićnog bubrećnog zatajenja koja predstavlja kontrolnu skupinu. U prvoj grupi je 27 ispitanika, a u drugoj 60 ispitanika. Svi ispitanici se redovno lijeće 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 korićteni u statistićkoj obradi.

3.3. Metode

Sve vrijednosti koncentracija istrađivanih biokemijskih parametara raćene 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 raćeni kalcij i fosfor potpuno je automatiziran sustav za biokemijske pretrage koji obraćuje uzorake metodom spektrofotometrije. Kolorimetrija se koristi u kombinaciji sa specifićnim enzimskim reakcijama koje pretvaraju supstrat u obojeni produkt. Mjerenjem promjene apsorbancije na

odgovarajućoj valnoj duljini možemo 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. upravljačko računalo koje omogućava kontrolu nad svim komponentama sustava kroz centralno sučelje



Slika 1. Analizator ARCHITECT 4100 (fotografirao autor)

Brzina rada analizatora je 800 testova na sat. Sustav za manipulaciju uzoraka sastoji se od četiri podjedinice sa po pet podjedinica za nosače uzoraka. Jedan spremnik za reagense sadrži 90 pozicija koje se koriste za R1 i R2 komponente reagensa, te može pohraniti reagense za 50-55 različitih testova. Ovo istraživanje je rađeno u biokemijskom laboratoriju Opłe bolnice Slavonski Brod.

3.4. Reagensi, kalibratori i kontrole

Princip određivanja kalcija je spektrofotometrijski. Arsenazo-III bojom reagira sa kalcijem i čini plavo-ljubičasti kompleks čiji se 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. ApSORBACIJA 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 plastičnih epruveta. 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 mikročestice, koje su vezane za antigen-antitijelo, deponiraju se na radnu elektrodu. Magnet se pomiče uz struju na elektrodi na kojoj su mikročestice vezane s antigen-antitijelom. Emisija svjetla se registrira fotomultiplikatorom. Nakon mjerenja paramagnetske mikročestice 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 šalju dobiveni rezultati. U analizator se stavlja serum čija je epruveta barkodirana. Analizator automatski uličita 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 čija je epruveta označena barkod naljepnicom. Lipemični, hemolitični ili kontaminirani uzorci se ne smiju koristiti za analizu.

3.6. Statističke metode

Za opis distribucije istraživanih varijabli korištene su deskriptivne statističke metode. Sve varijable su testirane na normalnosti distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Nominalni pokazatelji su prikazani raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom. Za utvrđivanje razlika između dvije grupe uzoraka bit će upotrebljen t-test kao parametrijski te χ^2 -test za utvrđivanje razlika među proporcijama. Wilcoxon test sume rangova bit će upotrijebljen 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 liječe se dijalizom (Tablica 1).

Tablica 1. Zastupljenost ispitanika u istraživanju

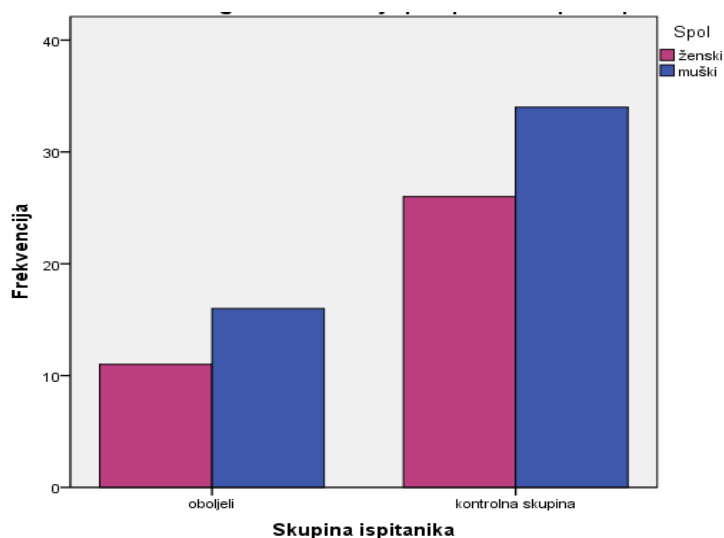
Skupina	Frekvencija	Postotak
Oboljeli	27	31,0
Kontrolna skupina	60	69,0
Ukupno	87	100,0

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
Muškarcima	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	Frekvencija % skupina ispitanika	11	16	27
			41%	59%	100%
	Kontrolna skupina	Frekvencija % skupina ispitanika	26	34	60
			43%	57%	100%
Ukupno		Frekvencija % skupina ispitanika	37	50	87
			42%	57%	100%

U tablici 4. prikazana je duhina trajanja dijalize.

Tablica 4. Duhina 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

Duhina trajanja dijalize, tj. koliko dugo su pojedini bolesnici proveli na dijalizi, pokazuje da oboljeli od endemske nefopatije 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

Prosječna 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. Prosječna 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 $18,2 \pm 10$. Prosječna 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 odstupa 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 granitnu statističku značajnost 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 ovome slučaju srednja vrijednost koncentracije PTH oboljelih ispitanika iznosi $387,7 \pm 582,1$ pg/ml i nešto je veći 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)	Ženski	37	2,4	0,2	0,913
	Muški	50	2,4	0,2	
Koncentracija fosfora (mmol/L)	Ženski	37	1,5	0,5	0,261
	Muški	50	1,6	0,6	
Koncentracija vitamina D (ng/ml)	Ženski	26	17,3	7,5	0,540
	Muški	40	18,9	11,8	

Prosječna koncentracija kalcija kod ženskih ispitanika je $2,4 \pm 0,2$ mmol/L, a kod muških ispitanika je $2,4 \pm 0,2$ mmol/L. Prosječna koncentracija fosfora kod ženskih ispitanika je $1,5 \pm 0,5$ mmol/L, a kod muških ispitanika je $1,6 \pm 0,6$. Srednja vrijednost koncentracija vitamina D kod ženskih ispitanika je $17,3 \pm 7,5$ ng/ml, a kod muških $18,9 \pm 11,8$ ng/ml). Ako se usporede koncentracije ispitivanih parametara po spolu, vidljivo je da među spolovima nema razlike niti za jedan od korigiranih koncentracija uključujući i PTH (Tablica 8).

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

Tablica 9. Povezanost dobi svih ispitanika i duhine 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
Duhina 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. Duhina 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 ležbe je povezano s višim vrijednostima PTH. Korelacija između samih koncentracija ispitivanih parametara nema (Tablica 9).

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

Tablica 10. Povezanost dobi ispitanika iz skupine oboljelih 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	0,059	0,077	0,027	-0,039
	N	27	27	27	27
	p	0,674	0,585	0,850	0,784
Dužina 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 između dobi i koncentracije fosfora, ali se javlja statistički značajna pozitivna povezanost dužine

terapije dijalizom i koncentracije kalcija, tako da su duže 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 niža do srednja povezanost dužine terapije dijalizom i koncentracije D vitamina na način da je duža terapija dijalizom i dalje povezana s višim vrijednostima koncentracije D vitamina ($r_{\text{KendallTau}} = -0.322$, $p = 0.007$).

Kod korigiranih indikatora, vidljiva je značajna, niska negativna povezanost između koncentracija kalcija i PTH, na način da su niže koncentracije PTH i dalje povezane s višim razinama kalcija ($r_{\text{KendallTau}} = -0.186$, $p = 0.036$). Također, PTH je značajno nisko negativno povezan s koncentracijom fosfora na način da su veće razine fosfora i dalje povezane s višim vrijednostima PTH ($r_{\text{KendallTau}} = 0.230$, $p = 0.010$).

5. RASPRAVA

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

Istrađivanjem je potvrđeno da je jednak broj muđkih i ťenskih osoba koje idu na dijalizu. Duđina trajanja lijeđenja 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 kređu se u granicama normale fosfora (0.64-1.35 mmol/l) za dijalizirane pacijente. Koncentracije vitamina D su sniđene 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 statistiđki znađajna pozitivna povezanost duđine terapije dijalize i koncentracije kalcija, no te vrijednosti kalcija i dalje su u granicama referentnih vrijednosti , ťto se mođe pripisati dobroj medikamentoznoj terapiji vitaminom D.

Kod kontrolne skupine postoji povezanost duđine terapije dijalizom i koncentracije D vitamina nađin da je duđe trajanje lijeđenja dijalizom l'eđe povezana s viđim vrijednostima koncentracije D vitamina (12).

Dobiveni rezultati potvrđuju prisutnost sekundarnog hiperparatireoidizma gdje su razine PTH poviđene, a vrijednosti vitamina D sniđene. Izluđivanje PTH obrnuto je proporcionalno razini kalcija u krvi, a tako niska razina kalcija poveđava rad paratireoidne ťlijezde i razinu PTH (7).

Metaboliđka bolest kostiju (renalna osteodistrofija) kod dijaliziranih pacijenata je l'esto prisutna. Medikamentoznom terapijom kojom se reguliraju kalcij i fosfor, kalcij preko vitamina D, a fosfor preko vezađa fosfora, uspijeva se oba mikroelementa drđati u granicama normale (4).

Kao i u mnogim drugim istrađivanjima, tako i u ovome postoje neka ograniđenja koja sprjeđavaju pokazati potpunu sliku mineralno kođgane pregradnje dijaliziranih pacijenata.

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

Slijedeći vrlo bitan činjenica je prehrana bolesnika. Unos bjelanjčevina bi trebao biti strogo ograničen jer bolesnici koji se dijaliziraju više godina imaju i značajniji poremećaj PTH 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-koštanog 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 županiji ne može zanemariti zbog svoje specifičnosti i incidencije te predstavlja značajan uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja i potrebe liječenja dijalizom u ovoj populaciji.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju ovog istrađivanja zakljueno je sljedeo e:

1. Istrađivanjem je utvrLeno da su vrijednosti vitamina D i kod oboljelih i kod kontrolne skupine snižene, dok su vrijednosti PTH povižene. 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. Istrađivanjem je potvrLeno da se kod oboljelih gubi povezanost izmeLu dobi i koncentracije fosfora, ali se javlja statisti'ki pozitivna povezanost dužine terapije dijalizom i koncentracije kalcija, tako da je duže trajanje lije'enja dijalizom povezano uglavnom s višim vrijednostima kalcija. Meutim, te vrijednosti kalcija jođ uvijek su u granicama normale izmeLu oboljelih i kontrolne grupe što upu'uje na dobro pra'enje i adekvatno lije'enje tih bolesnika. Duže trajanje lije'enja dijalizom l'eđe je povezano s višim vrijednostima PTH.
3. Istrađivanjem je utvrLeno da je duže trajanje terapije dijalizom povezano s višim vrijednostima PTH i nišim vrijednostima fosfora.
4. Istrađivanjem je utvrLeno da kod oboljelih od endemske nefropatije duže lije'enje dijalizom uzrokuje viže 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 županije. Uzročnik endemske nefropatije je vulja stopa, biljka koja se nalazi u poljima hita, a toksičnost dolazi od aristolohične kiseline.

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je praćenje metaboličkih promjena koštane pregradnje kod bolesnika sa endemskom nefropatijom. Praćenjem serumskih koncentracija kalcija, fosfora, vitamina D i PTH, utvrđuju se korelacije između mjerenih koncentracija. Kod dijaliziranih pacijenata PTH je obilno 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 županije, 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. Veća prosječna dob povezana je sa nižom koncentracijom fosfora..

Zaključak: Endemska nefropatija je bolest koja je specifična za Brodsko-posavsku županiju. 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. Jako su snižene vrijednosti vitamina D. Nadomjesnom terapijom uspješno se održava koncentracija kalcija i fosfora u granicama normale.

Ključne riječi: aristolohična kiselina; Brodsko-posavska županija; 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. Suđa S, ČS Istraživanje endemske nefropatije u neendemskim i seoskim naseljima, Centar za naučna istraživanja SANU 2007., str.79.-85.
2. Laktušić-Herjavić NH, Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze, Liječnički Vjesnik 2011: str.133.
3. Orlić LO, Mineralno-koštani poremećaji u kroničnoj bubrežnoj bolesti, medicina fluminensis 2010. Str.46.
4. Jeleković BJ, Endemska nefropatija u Hrvatskoj, Liječnički Vjesnik 2015., str.100-108.
5. Pavlović D.P, Poremećaj metabolizma minerala i kosti: Zašto i kako kontrolirati fosfor, Acta Med.Croatica, 2012., str 64-67
6. Grolmanet Amsoc Mutation Research 663(1-2:1-6) 2007.
7. Cvitković AC, Međudjelovanje dijagnostičkih biljega endemske nefropatije, Medicinski fakultet Zagreb, 2012.str. 1-8
8. Cosman F., Debeer SJ, Prevention and treatment of osteoporosis, 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, Nefrotoksični učinak aristolohične kiseline, Croatia Med.2015., J46:116-25
12. Čačljarić, Ješković, Potpis aristolohične kiseline, Molly Met 2011., Mutation research 663 (1-2) : 1-6
13. Čraus BS, Analitičke tehnike, Radijalna imunodifuzija, Medicinska naklada, Zagreb 1997. str.158-161.
14. Čraus BS, Analitičke tehnike, Automatski analizatori, Medicinska naklada, Zagreb 1997.str.287-295.
15. Babušić VB, Epidemiološke metode studija medicinska naklada Zagreb 2000. Str.118-121.
16. Albrejć 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 Ivezić
- Datum i mjesto rođenja: 04.03.1971. godine u Slavonskom Brodu
- Adresa stanovanja: Vladimira Beca 7, 35 250 Oriovac
- Telefon: +385 (98) 624 318
- E-mail: 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 Čajndero, smjer medicinski tehničar, 1985.-1989.
- Osnovna škola Luka Ilić u Oriovcu, 1976.-1985.

Radno iskustvo:

- Opća bolnica Dr. Josip Benčević Slavonski Brod, radno mjesto laboratorijskog inženjera, 1998. - danas.
- Dom zdravlja Slavonski Brod, Pripravniki staj, 1997.- 1998.

Posebna znanja i vještine:

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