

## ENDEMSKA NEFROPATIJA

S. ČEOVIĆ, M. RADONIĆ, A. HRABAR

*Medicinski centar, Slavonski Brod,  
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, u Zagrebu i  
Zavod za zaštitu zdravlja SRH, Zagreb*

*(Primitljeno 5. VI 1974)*

Autori iznose podatke o rezultatima dosadašnjih ispitivanja endemske nefropatije («nefropatije balkanskih zemalja») jugoslavenskih, bugarskih, rumunjskih i drugih istraživača. Osvrću se na historijat, geografsku rasprostranjenost, učestalost i ističu epidemiološke značajke ove endemske bolesti. Razmatraju etiološke hipoteze, analizirajući pitanje suvremene postavke o mogućim etiološkim faktorima. Navode obdukcijske i bioptičke pato-morfološke nalaze, ističući nađene razlike između nalaza pojedinih skupina istraživača. Osvrću se na kliničku sliku, teškoće u dijagnostici i dosadašnje rezultate u razradi i provjeri dijagnostičkih metoda koje doprinose dijagnozi dokazivanjem tubularnog tipa proteinurije. Kritički razmatraju pojedine rezultate i postavke, iznoseći svoje stavove koji rezultiraju iz vlastitih iskustava. U zaključku ističu socijalno-medicinske aspekte problema endemske nefropatije i zalažu se za potrebu intenzivnijeg planskog, usklađenog rada na istraživanju, koje bi omogućilo djelotvorne preventivne mjere.

Prošlo je gotovo 20 godina otkako se zdravstvena služba u nekim dijelovima naše zemlje, susjedne Bugarske i Rumunjske suočila s problemom endemske nefropatije, koja je u krajevima u kojima vlada krupan zdravstveni i socijalni problem. Obolijevaju i umiru ljudi ponajvećma u dobi pune radne sposobnosti što povlači sa sobom ozbiljne ekonomske i socijalne posljedice u ugroženom stanovništvu. O ozbiljnosti problema svjedoči i činjenica da je Svjetska zdravstvena organizacija pokazala zanimanje za proučavanje endemske nefropatije usmjeravajući aktivnosti za istraživanje i praćenje bolesti (1). Unatoč velikim uložnim naporima i opsežnom istraživačkom radu, etiologija bolesti je i danas nepoznata.

Do sada ima velik broj publikacija u kojima se iznose rezultati istraživanja pojedinih aspekata endemske nefropatije (2). Međutim, dolaze

do izražaja brojne neprodudarnosti u rezultatima i stanovištima, kao i neke specifičnosti pojedinih terena na kojima su ispitivanja vršena. Smatrali smo stoga korisnim da u ovom prikazu iznesemo na pregledan način neka dosadašnja znanja o endemskoj nefropatiji, ne pretendirajući na cjelovitost i sveobuhvatnost, dajući prednost tematici za koju mislimo da je važnija za poznavanje problema u cjelini ili u pojedinostima.

#### POVIJESNI OSVRT

Bolest su prvi opisali bugarski autori *Tančev* i suradnici 1956. godine nakon trogodišnjeg praćenja bolesti u okrugu Vraca (3). U svojem opisu ističu bitne značajke bolesti: endemičnost, učestalost u pojedinim obiteljima, neprimjetan početak, odsutnost otoka i arterijske hipertenzije, azotemiju uz oskudno izraženu proteinuriju, te u daljnjem toku uremiju.

U našoj zemlji bolest je zamijećena od zdravstvene službe malo kasnije. Na Internom odjelu Medicinskog centra Slavonski Brod uočen je tijekom 1956. i 1957. godine veći broj bolesnika s kroničnom nefropatijom, a svi su oboljeli potjecali iz zapadne Brodske Posavine. *Pichler* i suradnici izvršili su 1957. i 1958. godine prvu perlustraciju na terenu i objavili 1959. godine rad (4) u kojem se uz iznošenje kliničkih i epidemioloških podataka bolest tretira kao zaseban nosološki entitet.

U isto vrijeme *Danilović* je sa suradnicima obavio terenska ispitivanja u selu Šopići kod Lazarevca i iznio rezultate u Srpskom lckarskom društvu 3. svibnja 1957. godine. Rad je objavljen u Srpskom arhivu u listopadu iste godine (5).

Prema *Bruckneru* i suradnicima prvi izvještaj o endemskoj nefropatiji u Rumunjskoj objavili su *T. Tzonea* i suradnici 1958. godine (6).

Pitanje, od kada ova bolest postoji u sadašnjim endemskim krajevima, ostaje otvoreno. U našoj i stranoj literaturi nema o tome sigurnih podataka, nego samo aluzija da je bolesti bilo i prije drugog svjetskog rata (7).

*Bulić* navodi (8) da je *Volhard* poslije prvog svjetskog rata pisao da su njemački liječnici za vrijeme okupacije Srbije 1915. godine primijetili velik broj bolesnika s uremijom.

*Puhlev* iznosi (9) da je *L. Graf*, liječnik u bugarskom selu Karašu između 1941. i 1943. godine upozoravao na veliku učestalost bolesti u tom mjestu i da je *L. Babinov*, načelnik Internog odjela vračanske okružne bolnice, priopćio 1950. godine Ministarstvu narodnog zdravlja učestalost bubrežnih bolesti u nekim selima vračanskog okruga.

*Paskalev* i suradnici (10) retrospektivnom studijom zaključuju da je pojava endemske nefropatije u selima Bistrec i Beli Izvor očita već 1942—1944. godine. Prvi simptomi bolesti javili su se u jedne bolesnice 1934. godine, a 1962. je ova verificirana kao sigurni nefropat.

U nas je prvi put patološkoanatomski verificirana dijagnoza kronične intersticijalne nefropatije u bolesnika iz Slavenskog Kobaša koji je umro 1949. godine. (11)

U literaturi nisu poznati opisi koji bi bili podudarni sa značajkama ove bubrežne bolesti, a koji bi se odnosili na druge krajeve svijeta, izuzev jugoistočnu Evropu.

Prema *Herzogu, Wels* i *Wagner* su primijetili na početku 19. stoljeća učestalost nefritisa u pojedinim obiteljima (12), ali bez određenije dijagnoze i etiologije.

*Alport* (13) i *Perkoff* (14) potkraj prošlog stoljeća opisuju pojavu hematuričnog nefritisa u pojedinim obiteljima u kombinaciji s gluhoćom kroz više generacija. Budući da ovdje genetski faktor igra značajnu ulogu, *Reubi* (15) se pita, nema li sličnosti između *Alportova* sindroma i endemske nefropatije na Balkanu, gdje genetski faktor nije dokazan, ali postoji učestalost u pojedinim obiteljima.

*Naziv bolesti.* *Danilović* i suradnici (5) u svojem prvom izvještaju o ovoj bolesti govore o »porodičnom oboljenju bubrega« i o »kroničnom oboljenju bubrega«, a zatim (16) o »kroničnom nefritu«. *Pichler* i suradnici (4) 1959. godine pišu o »bubrežnom oboljenju«, dok *Bulić* sa suradnicima (17) bolest naziva »endemskim nefritom«.

*Radošević* i suradnici 1959. godine (18) iznose klinička i patološkoanatomska zapažanja o ovoj bolesti i zbog njezine osebnosti i teškoća da je svrstaju među jednu od poznatih bubrežnih bolesti provizorno joj daju naziv »endemska nefropatija«, a bolesnike nazivaju »endemskim nefropatima«.

*Strahinić* i suradnici (19, 20) rabe još neka imena za ovu bolest, kao npr.: »balkanski nefritis«, »moravski nefritis«, dajući na taj način bolesti geografska obilježja, isto kao što narod u okolici Slavenskog Broda govori o kobaškoj bolesti, po mjestu u Slavenskom Kobašu, gdje je bilo u početku uočeno mnogo oboljelih.

*Puhlev* u predgovoru knjige »Endemičnijat nefrit v Blgaria« (9) 1960. godine napominje da će se za ovu bolest upotrebljavati najčešće naziv »endemski nefrit«, koji možda ne odražava stvarnu promjenu u bubrežnom parenhimu, ali zbog opće popularnosti toga imena upotrebljavat će se uvjetno umjesto »endemske bubrežne bolesti« i »endemske nefropatije«.

U posljednje vrijeme, a osobito poslije zasjedanja stručnjaka balkanskih zemalja i Svjetske zdravstvene organizacije u listopadu 1964. godine u Dubrovniku, na kojem je bolest dobila čvršće okvire, kao posebni nosološki entitet, usvaja se naziv »endemska nefropatija« kao najprikladniji, jer ističe regionalno, endemsko javljanje ove kronične bubrežne bolesti. I nakon toga, iako rjeđe, javljaju se publikacije s nazivima: »Balkanska nefropatija«, »Nefropatija podunavskih zemalja« (21).

GEOGRAFSKA RASPROSTRANJENOST  
I UČESTALOST BOLESTI

U našoj zemlji najprije su objavljeni izvještaji iz kojih proizlazi da je endemska nefropatija verificirana: u Hrvatskoj u zapadnoj Brodskoj Posavini, i to u selima Slavonski Kobaš, Bebrina i Pričac (4, 18, 22), u Bosni na području Semberije s najistaknutijim žarištima u selima Golo Brdo, Velino Selo, Brodac i drugima (23—25), i u Srbiji u okolici Lazarevca, posebno u selima Vreoci, Šopići i Petka (5, 16, 26).

Zatim se javljaju izvještaji iz kojih se razabire da endemske nefropatije ima i u Mačvi (Donji Dobrić) (17), u okolici Bosanskog Samca, Orašja i Odžaka (27), u slijevu Južne Morave od Leskovca do Stalaća (Brestovac, Mezgraja, Pukovac) (20), (Moravac) (28), (Lužani, Žitkovac, Nozrina, Prčilovica) (29), u Vitini (30) na graničnom području Kosova i Makedonije.

Terenska ispitivanja vršena posljednjih godina pružaju određene elemente na temelju kojih se može pretpostaviti da je bolest prisutna i u posavskim selima južno od Nove Gradiške (31, 32) kao i u Srijemu (Višnjicevo i Sremska Rača) (33).

U Bugarskoj (34, 35) postoje dva žarišta endemske nefropatije, područja Vračanskog i Mihajlovgradskog okruga, s ukupno 52 zahvaćena naselja, a nalaze se u slijevu rijeke Ogoste i Iskara u trokutu između jugoslavenske i rumunjske granice.

U Rumunjskoj (6, 36—39) otkrivena su također dva žarišta, oba u jugozapadnom dijelu zemlje, na obroncima Južnih Karpata u okrugu Oltenija (Ergcvita, Bistrita, Fintina Domneaska, Strehaia, Tintzareni) i Banatu (Secaseni).

Raspoloživi podaci o proširenosti bolesti u raznim područjima endemske nefropatije su različiti. Može se pretpostaviti da te razlike mogu biti prije posljedica neusklađenosti u načinu otkrivanja oboljelih i teškoća u prepoznavanju ranog stadija bolesti nego stvarnog stanja pobola, jer na pojedinim područjima nisu još izvršena šira ispitivanja kojima bi se odredile granice zahvaćenih područja. S druge strane, neki krajevi su terenskim perlustracijama proglašeni »endemskima« bez potanje kliničke, laboratorijske, bioptičke i patohistološke obrade nađenih bubrežnih bolesnika.

Prvi istraživači proširenosti nefropatije počeli su bolest pratiti uz pomoć svojih improviziranih kriterija. Tako su *Pichler* i suradnici (4) 1957. godine od 979 pregledanih u Pričcu i Bebrini na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijskih analiza (broj eritrocita, hemoglobin i ureja u krvi, albumen i sediment mokraće) našli 8,47% sumnjivih i bolesnih. Godinu dana kasnije *Radonić* i *Hlebec* (18) pregledavajući samo bolesne i sumnjive navode da na prve (osobe s proteinurijom i cilindurijom) otpada 3,9%, a na druge (osobe s proteinurijom, a bez cilindurije) 4,2% od ukupne populacije.

U Velinu Selu i Golom Brdu (Semberija) *Gaon* (24) našao je 1957—1958. godine između 447 pregledanih muškaraca 6,4% oboljelih (nalaz pro-

teinurije, u sedimentu ima cilindara, a u krvi povišena ureja) i 6,0% sumnjivih (samo nalaz proteinurije ili cilindara u sedimentu), a od 583 žene 5,3% bolesnih i 5,3% sumnjivih.

*Stojimirović* i suradnici (26) pregledali su 1957. godine u selima Šopići, Petka i Vreoci (u okolici Lazarevca) 1011 osoba, od kojih su prema krvnom tlaku, ureji u krvi, proteinuriji, nalazu sedimenta mokraće i anemiji našli 7,02% bolesnih od endemske nefropatije (svi spomenuti nalazi bili su patološki), 13,7% »monosimptomatskih« bolesnika (osobe s povećanom urejom u krvi ili nalazom u sedimentu mokraće uz eventualno još neku patološku vrijednost spomenutih pretraga) i 36,7% sumnjivih (osobe s proteinurijom uz ostale laboratorijske nalaze na gornjoj granici normale).

*Lukić* i suradnici (40) pregledali su 1958. godine mokraću 17.551 osobe ili 22,57% ukupnog stanovništva Podrinja. Prema toj analizi zauzeli su stanovište da na ovom području 0,96% stanovništva sigurno boluje od endemske nefropatije (osobe s proteinurijom i nalazom leukocita, eritrocita i granuliranih cilindara u sedimentu mokraće), 23,86% vjerojatno oboljelih (proteinurija i nalaz eritrocita i leukocita u sedimentu mokraće) i 6,35% sumnjivih (bez napomene o kriterijima).

Nesklad u kriterijima dijagnoze i proglašavanja nekog za oboljelog ili sumnjivog od endemske nefropatije očigledno je dovodio do velikih razlika u stvarnom stanju pobola stanovništva pojedinih područja. S obzirom na to što je poznavanje realnijeg stanja proširenosti i učestalosti bolesti od temeljne važnosti, na Konferenciji SZO u Dubrovniku 1964. godine razrađivani su dijagnostički kriteriji (1). *Wilson* je predložio, a Konferencija usvojila slijedeće kriterije za klasifikaciju i prepoznavanje bolesti:

*Grupa A.* Vjerojatno oboljeli od endemske nefropatije. Kriteriji: proteinurija određena pomoću sulfosalicilne kiseline najmanje dva puta nađena pozitivna, gubitak renalne koncentracijske sposobnosti bubrega izražene specifičnom težinom rane jutarnje mokraće, povišenje kreatinina u serumu, smanjenje hemoglobina u krvi uz odsutnost edema.

*Grupa B.* Vjerojatno oboljeli kod kojih bolest napreduje. Kriteriji: povišenje kreatinina u krvi koje progredira, opadanje hemoglobina, osobito ako je ispod 50% normalne vrijednosti.

*Grupa C.* Sumnjivi da boluju od endemske nefropatije. Kriteriji: osobe iz okolice oboljelih s opetovanom proteinurijom, za koju nema drugih objašnjenja.

I pored toga što i *Wilson* napominje da predložene uvjete treba i dalje dograđivati i što dijagnostički postupci nisu u potpunosti izvodivi na terenu, oni sigurno ipak predstavljaju nužnost i mogućnost unificiranog pristupanja praćenju morbiditeta, prevalencije i incidencije bolesti.

Moglo se očekivati da će istraživači endemske nefropatije u ponovnim perlustracijama prihvatiti dubrovačke kriterije i na taj način steći bolji uvid u proširenost bolesti na svom području. Time bi istodobno evaluirali prijašnja ocjenjivanja, svakako pod uvjetom da nije u međuvremenu došlo do znatnijih promjena učestalosti bolesti. Međutim, zbog organiza-

cijskih i drugih objektivnih i subjektivnih okolnosti takva jedinstvena akcija zdravstvene službe je do sada izostala.

U međuvremenu je endemska nefropatija ispitivana u Pomoravlju, području koje prethodno nije bilo obrađivano. *Jeftić* i suradnici (28), prema kriterijima iz Dubrovnika, pronašli su u Moravcu, selu sa 1564 stanovnika na lijevoj obali Južne Morave, nedaleko od Aleksinca, između 255 klinički i laboratorijski pregledanih 1,9% sigurno oboljelih (5 osoba), 1,9% vjerojatnih (5 osoba) i 10,6% sumnjivih (27 osoba). *Strahinjić* i suradnici (41), služeći se također kriterijima iz Dubrovnika, iznose da su u području Pomoravlja pregledali stanovništvo iz više sela i pronašli u selu Vrtištu među 800 pregledanih 2 sigurna endemska nefropata, 17 vjerojatnih, 75 sumnjivih i proteinuriju kod 11,7% stanovnika, u selu Lužanima među 1200 pregledanih 4 sigurno oboljela, 31 vjerojatnog, 31 sumnjivog i proteinuriju kod 5,3% stanovništva, u selu Nozrini među 800 pregledanih 2 sigurno oboljela, 26 vjerojatnih i 61 sumnjivog. Slične rezultate dobili su i u Mezgraji i Moravskom Bujmiru.

Obje skupine istraživača dolaze gotovo do istih rezultata o proširenosti bolesti, što je s obzirom na upotrebu istih kriterija posebno važno.

Među bugarskim autorima bila je slična situacija. *Paskalev* i *Mlčanov* iznose (42) da su u toku 1954—1958. godine prema ambulantsnim zdravstvenim kartonima u 10 endemskih sela Vračanskog okruga i 4 Mihajlovgradskog registrirana 1233 bolesnika od endemske nefropatije. U selu Hubavene prosječni morbiditet na 1000 stanovnika iznosio je u istom razdoblju 27,8, u Kalenu 10,1, Cakonici 13,5, Gornjem Peščenju 10,9, Belom Izvoru 34,3, Bistrecu 12,7 itd.

Godine 1959. pregledana je mokraća 12,071 stanovnika tog kraja. Proteinurija je pronađena pozitivnom kod 5% pregledanih, a u tragu kod daljnjih 8%.

*Puhlev* (34) iznosi da u endemskim selima Bugarske 12% stanovništva boluje od endemske nefropatije i čak na 38% se sumnja da je bolesno.

Prema navodima *Gubeva* (43) istraživanja proširenosti bolesti u Bugarskoj su od 1961. godine jednoobrazna i prilagođena terenskom radu, a temelje se na povišenoj ureji u krvi iznad 50 mg/100 ml (određivano testom ureaze), nalazom proteinurije, nalazom više od 5 eritrocita i 10 leukocita u sedimentu mokraće i prisutnošću subjektivnih smetnji mokraćnih organa. Bolesnikom od endemske nefropatije smatraju osobu koja ima uz povišenu ureju u krvi proteinuriju ili pozitivni nalaz sedimenta mokraće ili sve troje zajedno. Sumnjive osobe imaju samo po jedan znak s pozitivnom osobnom anamnezom ili bez nje. Na ovaj način registrirano je od 1961. godine oko 2000 oboljelih, od tog 1800 iz okruga Vraca, a 200 iz Mihajlovgradskog okruga. Bolesnici potječu iz 61 sela, koja su prema prevalenciji podijeljena u hipoendemična, mezoendemična i hiperendemična.

U Rumunjskoj *Zacharia* sa suradnicima (39) iznosi da je 1960. godine klinički, laboratorijski i epidemiološki pregledano stanovništvo Bistrice, sela u središtu endemskog žarišta, nedaleko od Turn Severina. Od 1454 pregledane osobe 19,4% bilo je proglašeno sumnjivima, a 1,3% sigurno

oboljelima od endemske nefropatije. Slične rezultate dobili su i u drugim selima istog žarišta.

Prema *Biheri Moroeanu* (38), koja ne navodi kriterije za procjenu, u posljednjih 20 godina u Rumunjskoj je oboljelo u dva sela 5—12% stanovništva, u 9 drugih sela 1—4%, a u 30 0,5%.

S obzirom na to što svaki sigurno oboljeli umire u pravilu tijekom 5 godina, vrijedno je promotriti opći i specifični mortalitet u područjima gdje bolesti ima i usporediti ih s krajevima gdje endemska nefropatija nije poznata. Na ovaj način može se također steći određeni uvid u proširenost i intenzitet obolijevanja. Tako *Paskalev* i *Mičanov* iznose (42) da je između 1954—1958. godine opći mortalitet u bugarskim selima endemske nefropatije bio 11,8 na 1000 stanovnika, a specifični (od bubrežne bolesti) 2,7. Selo Karaš kao najugroženije imalo je opći mortalitet 23,4, a specifični 11,9, Kalen 14,3 i 3,6, Cakonica 12,7 i 2,5, Beli Izvor 16,2 i 5,0 itd. Kao kontrolna skupina istim su autorima poslužili bugarski gradovi u kojima je opći mortalitet za isto razdoblje bio 7,0, a specifični 0,13.

Prema *Gubevu* (43) od 2000 registriranih, tijekom jednog desetljeća umrla je gotovo jedna trećina oboljelih (32,2%).

*Zacharia* i suradnici (39) pratili su smrtnost od bubrežne bolesti u Ergeviti i okolnim selima rumunjskog žarišta. Od 1945. godine do 1962. registrirano je 226 umrlih, tako da je prema promatranoj populaciji (12.865 stanovnika) prosječni specifični mortalitet na 1000 iznosio 17,7.

*Milojčić* i suradnici (44) izračunali su da je mortalitet za sve bolesti mokraćnog trakta u šopićima za razdoblje od 1957. do 1965. iznosio 2,0—3,5, a za kronični nefritis 1,0—3,5 na tisuću stanovnika. Ove vrijednosti, ako se usporede s podacima dobivenim za čitavu Jugoslaviju u istom razdoblju koje su iznosile 0,1—1,5 na tisuću stanovnika, mogu predočiti težinu problema endemske nefropatije.

Podaci o incidenciji vrlo su oskudni. To je razumljivo ako uz teškoće dijagnostike postoji još neprimjetni »nijemi« početak bolesti, koji može trajati dulje vrijeme, a da ostane nezapažen i od bolesnika i od liječnika. O tome postoje jedino podaci bugarskih autora (45) koji spominju da je incidencija u okrugu Vraca 0,3% (0,2% sigurnih i 0,1% sumnjivih), a u Mihajlovgradskom okrugu 0,1% (0,08% sigurnih i 0,02% sumnjivih).

Posebno je važno pitanje kretanja bolesti u proteklom vremenu, da li učestalost bolesti jenjava, stagnira ili ima progresivni tok.

*Gaon* (24) pregledao je ponovno 1965—1966. godine, tj. 8 godina nakon prve perlustracije, stanovništvo Velina Sela i Golog Brda, koristeći iste kriterije dijagnoze. Broj oboljelih tom prilikom nije se znatno mijenjao (muškarci 6,7% i žene 8,6%), dok je broj sumnjivih bio nešto veći kod oba spola (muškarci 9,4% i žene 8,6%).

Godine 1963—1964. *Stefanović* i *Bradić* (46) hospitalizirali su i klinički obradili na Internom odjelu Medicinskog centra u Slavonskom Brodu 388 od 836 stanovnika Bebrine u dobi od 18 do 60 godina. Tom prilikom pronađeno je 12 oboljelih (u stadiju uremije ili sa znatnim oštećenjem bubrežnih funkcija) i 6 sumnjivih (blaže oštećenje bubrežnih funkcija prema PSP testu i pokusu koncentracije).

Dok se prema *Gaonovu* nalazu sigurno može ustvrditi da je bolest u Semberiji stalno prisutna i da se učestalost bitno ne mijenja, to isto se donekle može reći i za Brodsku Posavinu ako se usporede nalazi *Stefanovića* i *Bradića* s onima koje su 6 godina ranije registrirali *Pichler* i suradnici. Naime, iako je bila prvi put terenska obrada stanovništva u Pričcu i Bebrini, a drugi put bolnička samo Bebrine, broj uremičnih bolesnika ostao je u ovom posljednjem selu gotovo jednak.

U Bugarskoj *Puhlev* (34) smatra da bolest ima tendenciju sve veće učestalosti, dok u Rumunjskoj *Bruckner* i *Biberi Moroeanu* (47) misle da bolest postepeno iščezava.

#### EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE BOLESTI

*Raspodjela po dobi i spolu.* Većina autora opaža najviše oboljelih u 4., 5. i 6. desetljeću života (20, 35, 48). Drugi dodaju i 7. desetljeće (45) dok treći (28) navode najveću frekvenciju između 40 i 60 godina starosti. Dijagnoza endemske nefropatije u 7. desetljeću života zbog opće izraženosti senija prilično je teška, pa ovu skupinu oboljelih neki istraživači posve izostavljaju.

Najmlađi bolesnici za koje se navodi da boluju od endemske nefropatije imali su 12 (6), 15 (29), 17 (20) i 19 godina (29). Mali broj evidentiranih bolesnika u prva dva desetljeća života upućuje na shvaćanje da manifestne bolesti u toj dobi još nema ili se rijetko javlja.

*Hall* i suradnici (49) pa *Radošević* i suradnici (50), koji su u endemskim krajevima počeli upotrebljavati elektroforetske analize proteinurije u djece, našli su određeni tip proteinurije od 3. godine života pa nadalje, čemu pridaju veliko dijagnostičko značenje za rano otkrivanje tubularnog oštećenja.

U prvim opažanjima ističe se veća razlika u obolijevanju između muškog i ženskog stanovništva. *Pichler* sa suradnicima (4) navodi odnos ženskih i muških 2,04 : 1,00, a istodobno odnos pregledavanog stanovništva iznosi 1,3 : 1,0.

*Mušicki* i *Vasić* (51) opažaju da broj oboljelih žena prema muškarcima iznosi 2 : 1.

Prema *Biberi Moroeanu* (38) u Rumunjskoj ženske osobe s obzirom na muškarce obolijevaju u omjeru 63,3 : 36,4, dok je struktura iste populacije 53,97 : 46,03 u korist ženskog spola.

Bugarski autori ističu da raspodjela po spolu ovisi o intenzitetu medicinskih istraživanja na terenu. Prema njihovim, već spomenutim, kriterijima dijagnoze, razlike u spolovima pri opsežnim perlustracijama su nestale. *Cubev* tvrdi da se razlika pretežno javlja kod ispitivanja koja se temelje na podacima ambulantnih evidencija (43), jer su žene sklonije samoinicijativno ili na poziv pristupiti liječniku.

*Obiteljska povezanost.* Većina autora govori o postojanju više bolesnika unutar pojedinih obitelji (4, 18, 35, 52—56).



*Strahinjić* i suradnici iznose da je opažena obiteljska povezanost u 40% slučajeva, *Puhlev* u 62%, *Hrisoho* 69,4%, a *Tančev* (57) našao je čak u 87,1% oboljelih još bolesnika u obitelji. Najčešće su to bili majka (46,6%), otac (28,2%), zatim djeca (14,9%) itd.

Istodobno je poznato da među oboljelima unutar obitelji nije uvijek prisutna genetska veza (37). Na primjer: oboljevaju svekar i snaha, muž i žena, jetrve itd.

*Zanimanje.* Najveći dio oboljelih su ratari (24, 27, 35, 38) i zanimanja u vezi s poljoprivredom. To je međutim prema očekivanju, jer se endemska nefropatija javlja u seoskom području, a u gradu, koliko se zna, oboljevaju samo doseljenici iz ugroženih sela. Oni su obično proveli djetinjstvo i mladost na selu, a poslije postali radnici u nekoj nepoljoprivrednoj djelatnosti.

Mladi naraštaji na selu bave se danas i drugim zanimanjima, ali za sve je karakteristično da su vezani višegodišnjim boravkom u ugroženom kraju.

*Socijalno-ekonomsko stanje.* Iz promatranja socijalno-ekonomskog stanja oboljelih vidjelo se da bolesnika ima i u obiteljima dobrog gospodarskog stanja, kao i među siromašnima (35).

Nisu uočene razlike u prehrani u pogledu osnovnih hranjivih namirnica između zdravih i bolesnih, kao ni između njihovih obitelji.

Primjedba ima na čuvanje i pripremanje namirnica, neznanje u njihovu iskorištavanju, ali sve je to karakteristično za ambijent sela.

Nema razlike ni u načinu stanovanja između bolesnih i zdravih. Endemska naselja u Jugoslaviji su ili s ušorenim ili grupiranim kućama, koje su građene najčešće od opeke. U kući su obično dvije ili tri prostorije, češće sa zemljanim podom (11, 58).

Kuće su tipične i većinom stare. Zbog opasnosti od poplava u Brodskoj Posavini građene su na dva nivoa. U donjem dijelu ostavlja se alat ili drva pripremljena za ogrjev, a u gornjem žive ukućani. Dojam o čistoći je nepovoljan. Kuhinje su ljeti pune muha, a zbog čuvanja kukuruza i pšenice na tavanu kuća je puna glodavaca.

Dok su u Jugoslaviji endemska sela smještena pretežno u nizinskim i plavnim područjima uz tokove rijeka ili rječica, bugarska a dijelom i rumunjska sela locirana su na obroncima manjih ili većih planina.

Odjeća je mješovita, gradskog i seoskog tipa, obično je nehigijenska i neprikladna. Većina stanovništva nosi gumenu obuću, a ljeti hodaju bosi.

Osobna higijena je loša, a higijenske navike su vrlo oskudne.

Mnogi autori komentirajući problem vodoopskrbe zaključuju da je ona kritična i nezadovoljavajuća. Vodoopskrbni objekti služe za osobnu uporabu pojedinih kućanstava. Nisu asanirani i kod svih je moguće onečišćavanje pri vađenju vode, kao i podzemnim putem zbog neuređene okoline (58).

Najveći broj ispitivanih voda ne odgovara za piće. Međutim, ni ovdje nisu uočene značajne razlike u higijenskoj kvaliteti vode temeljene na uobičajenim kriterijima, među endemskim i neendemskim selima (59).

Dispozicija otpadnih tvari također je loša i odražava vrlo nizak i primitivan higijenski standard seoskog područja. Zahodi su bez septičke jame, a ponegdje ih i nema. Razni kukci, glodavci, perad i ostale domaće životinje mogu u većini slučajeva raznositi izmet po okolici. Isto to čine i obilnije oborine, kad se zahodske jame napune vodom i izlijevaju (11).

Higijena dvorišta ne zadovoljava. Nigdje se ne spominju uređene gnojnice niti posebno odvojena ekonomska dvorišta (58).

#### ETIOLOGIJA

Problem etiologije endemske nefropatije je ključno pitanje.

Većinu autora koji proučavaju bolest s bilo kojeg aspekta zaokuplja pitanje uzroka bolesti. Međutim, sve misli o etiološkom agensu ostale su do danas u fazi pretpostavki.

Postoji nekoliko smjerova kojima se išlo i ide u traženju etiološkog agensa.

*Infekciозна teorija.* Živi agens kao uzročnik endemske nefropatije tražen je među virusima, bakterijama, gljivicama i nametnicima.

Od bakterija mnogo je pažnje posvećivano streptokoku zbog pretpostavke da je endemska nefropatija kasna posljedica neke streptokokne bolesti, možda lokalnog karaktera i kroničnog toka s povremenim bakterijemijama (60). Osim bakterijsko-toksičnog djelovanja streptokoka uzimani su u obzir i alergijski mehanizmi (61). Klinička opažanja, patohistološki supstrat i činjenica da su streptokoki ubikvitarni, a nefropatije se javljaju u ograničenim područjima nisu mogle potvrditi ovu pretpostavku (22).

*Tomašić* (62, 63) istraživao je prokuženost ljudi leptospirama u kraju ugroženom od endemske nefropatije i na kraškom terenu kao kontrolnom području. Visok postotak niskih rezidualnih titara antitijela za pojedine tipove leptospira govori o većoj prokuženosti u kraju endemske nefropatije (19,3%) nego u kraškom području (5,3%). Međutim, ne postoji značajna razlika u stupnju prokuženosti između područja endemske nefropatije i drugog sličnog nizinskog kraja bez ove bolesti.

O ostalim mikroorganizmima, koji bi mogli izazvati lezije na bubregu ili uropoetskom traktu kao na primjer brucele, salmonele, šigele, mikobakterij tuberkuloze, plazmodij malarije ili rikecije, u literaturi nema mnogo podataka. Iako se teorijski ovi potencijalno nefrotropni agensi mogu uključiti u razmatranje etiologije endemske nefropatije, ipak nedostatak korelacije u geografskoj rasprostranjenosti bruceloze, trbušnog tifusa, malarije, tuberkuloze ili pjegavca i nefropatije umanjuje izgleda da bi bilo koji od ovih uzročnika bio etiološki povezan s ovom bolesti (22).

Vršeni su pokusi izolacije i identifikacije poznatog ili nekog nepoznatog virusa iz krvi i bubrežnog tkiva bolesnika kao i iz seruma govoda kojih su vlasnici ili članovi obitelji bili nefropati. Rezultati su bili negativni (35, 64, 65).

Isto tako nisu kod majmuna ni 6 godina nakon injiciranja suspenzije bubrega endemskih nefropata opaženi klinički i histološki znaci koji bi upućivali na istu bolest. Također ni pokušaji izolacije pretpostavljenog virusa do danas ne uspijevaju (66).

I pored nemogućnosti izolacije bilo kojeg živog agensa, koji bi trebao biti uzročnik bubrežne bolesti, otkrivanja signifikantnih antitijela u krvi oboljelih, ne isključuje se i dalje mogućnost da nije ipak posrijedi živi mikroorganizam. Možda su negativni rezultati samo posljedica traženja uzročnika pretežno kod uremičnih bolesnika, a ne i kod prividno zdravih osoba ili oligosimptomatskih bolesnika iz ugroženog kraja (60).

Obiteljski karakter bolesti (67), histološka slika bubrega oboljelih (22) i javljanje bolesti na ograničenom prostoru svako za sebe može sugerirati da je možda uzročnik endemske nefropatije živi agens.

Praćenje rasprostranjenosti crijevnih nametnika na području ugroženom od endemske nefropatije (68) pokazalo je da infestacija odgovara onoj u ostalim seoskim krajevima Hrvatske. Nije uočena ni kvantitativna kao ni kvalitativna razlika u raspodjeli helminta kod nefropata i zdravog stanovništva u istom kraju.

*Teorije intoksikacije.* Teški metali kao etiološki agens opsežno su proučavani, a i danas im neki autori (5, 69, 70, 71) pripisuju bitnu važnost.

*Daničević* i suradnici prvi su objavili ideju o otrovanju olovom (5), na osnovi povišenih vrijednosti u krvi kao i koproporfirina u mokraći u 7 bolesnika od endemske nefropatije. Oni su također pronašli 5—10 puta veću količinu olova od dopustive u brašnu samljevenu u vodenicama endemskih sela. Olovo je pronađeno i na mlinskom kamenju istih vodenica.

*Nikičević* (69) ispitivao je sadržaj olova u krvi bolesnika od endemske nefropatije ležećih i ambulantno tretiranih, zatim u bolesnika od kroničnog klasičnog glomerulonefritisa, od drugih bolesti i u zdravih osoba. Češće je našao povišene vrijednosti olova u bolesnika od endemske nefropatije nego kod drugih nefropatija.

Spomenuti rezultati dali su povoda da se istaknu posebnosti koje bi išle u prilog toksičnoj teoriji (72):

- noksa je na terenu neprenosiva i vezana je za određenu regiju. Ovo može biti objašnjenje endemskog karaktera bolesti;
- potrebno je dugotrajno izlaganje etiološkom faktoru da bi došlo do intoksikacije i promjena na bubrežima. Time bi se objasnilo zašto ne obolijevaju djeca i omladina kao i tek doseljeno stanovništvo;
- morfološki supstrat na bubrežima umrlih podsjeća na morfološki nalaz kod intoksikacije teškim metalima;
- funkcionalni testovi govore o tubularnoj leziji.

Iste promjene su prisutne i kod intoksikacije teškim metalima.

Međutim, u istom zaključku se također dodaje da za teoriju saturnizma ipak nedostaju drugi značajni klinički, morfološki i funkcionalni znakovi ove bolesti.

*Šarić* i *Hlebec* (73) promatrali su radi rasvjetljavanja povezanosti saturnizma i endemske nefropatije stanovništvo sela Bedenec u općini Ivanec. U tom kraju narod se bavi lončarstvom pa je zbog izrade posuđa

s olovnom gleđi izložen jačoj ekspoziciji olovu. Osim toga rasprostranjen je upotreba zemljanog posuđa u kućanstvu. Unatoč izloženosti olovu inhalacijom i ingestijom, nije u ovom selu uočen porast broja bubrežnih bolesnika

*Radonić* i suradnici (22, 74) u skupini od 65 sumnjivih i sigurnih nefropata nisu mogli pronaći znatnija povišenja olova u serumu, bazofilne punktacije eritrocita i koproporfirine u mokraći. Isti autori osvjetljavaju problem s druge strane: između 53 osobe, hospitalizirane zbog otrovanja olovom i kod kojih je otrovanje olovom dokazano, nije pronađena bubrežna bolest tipa endemske nefropatije. Isto tako ni histološki nalazi perkutanih biopsija bubrega kod 31 bolesnika s olovnom intoksikacijom nisu bili slični histološkim nalazima endemskih nefropata (75).

Da olovo nije vjerojatni uzrok ove bolesti, misli i *Gaon* sa suradnicima (76). Oni su skupini od 11 zdravih osoba i 31 bolesniku od endemske nefropatije davali intravenski EDTA i mjerili izlučivanje olova mokraćom tijekom 4 dana. Nisu vidjeli nikakve značajne razlike u stupnju ekskrecije olova mokraćom i nivoa olova u serumu između bolesnih i zdravih.

Protiv teorije intoksikacije olovom govore i normalne vrijednosti olova u krvi kod bolesnika od endemske nefropatije pronađene od *Strahinjca* (19) i *Makarova* (77).

*Stefanov* (78) vršio je pokuse na izoliranim organima (žablje srce, dio kunićjeg crijeva) i životinjama (štakor, zec) radi proučavanja kombinacije toksičnog učinka olova i urana. Opazio je da je učinak kombinacije ovih dvaju elemenata veći od njihova zbroja pri pojedinačnom djelovanju. Autor smatra da spomenuta dva elementa mogu u zajedničkom djelovanju izazvati toksične promjene, a da ih ipak ne možemo dokazati u većoj koncentraciji bilo u vodi, tlu ili bioproduktima.

Uočena blastomatozna bujanja na uropoetskom traktu (34, 79) potakla su neke istraživače da dokažu etiološku ulogu urana ili neke radioaktivne tvari, koje su inače poznate po svojoj velikoj toksičnosti, osobito za bubrege. *Makarov* i suradnici (77) ispitivali su sadržaj urana i ostalih radioaktivnih elemenata luminiscentnim metodama u kostima i organima umrlih od endemske nefropatije kao i kod jedne kontrolne skupine. Signifikantne razlike nije bilo.

*Zacharia* i suradnici (80) također su određivali radioaktivnost u zraku, vodi, tlu, biljkama i pijesku iz podzemne vode u endemskim i kontrolnim područjima Rumunjske. Internacionalne norme nisu nigdje bile premašene.

Ovakve nalaze potvrđuje i *Karamihailova* (81) ispitujući izvore pitke vode u Vračanskom i Mihajlovgradskom okrugu i ne našavši koncentracije radona, radija, torija i urana u većim količinama od onih koje su prema međunarodno prihvaćenim mjerilima još u dopuštenim granicama.

*Arovski* i drugi (82) ispitivali su pitku vodu iz Sokobanje i duž rijeke Moravice. Iako je ovdje prisutan visok postotak urana i teških metala, nisu otkriveni bolesnici od endemske nefropatije.

U predjelima granitnog gorja Bugarske (Misarje) koncentracija radona je 50 puta veća od dopuštene, a ipak nema bubrežnih bolesti u većem broju (81).

*Duančić* (83) je upozorio na silicij kao element, koji je sa svojim mnogobrojnim spojevima još uvijek djelomična nepoznanica s obzirom na utjecaj na ljudsko zdravlje. On je smatrao da se silicijevi spojevi u bubregu prelaskom iz stanja sola u stanje gela zbog velike adsorpcijske moći spajaju s raznim toksičnim tvarima i raspadnim produktima bjelanjčevina. Tada nastaju oštećenja endotela limfnih kapilara i vezivnog tkiva. Trajna posljedica je cirotični bubrežni bubreg.

*Marković* (84) je iznio poslije teoriju intoksikacije silikatima. On smatra da ovi spojevi uneseni vodom u organizam ostaju neaktivni sve do izlučivanja iz bubrega. Resorpcijom natrija i kalija iz silicijevih spojeva u tubulima oslobađa se silicijeva kiselina, koja denaturira bjelanjčevine bubrega.

Malo je vjerojatno (85) da uz veliku rasprostranjenost silicija i njegovih mnogobrojnih spojeva u Zemljinjnoj kori može doći do pojave bubrežne bolesti ovako regionalno, samo na Balkanskom poluotoku.

Intoksikacija bilo kojim drugim teškim metalom nije također mogla biti potvrđena. *Makarov* i suradnici (77, 86) ispitivali su metodom emisijske spektralne analize olovo, kadmij, aluminij, cink, bakar, kositar, molibden, nikal, krom, titan, kobalt, bizmut, srebro, barij, mangan i stroncij u organima i kostima kod umrlih od endemske nefropatije, kao i kod kontrolne zdrave skupine. Našli su samo povišene vrijednosti aluminijske, kositarne, nikalne i kromne. Pretpostavljaju da je takav nalaz posljedica upotrebe kuhinjskog posuđa i pribora za jelo, s kojeg u neznatnim količinama spomenuti elementi dolaze u organizam.

Među organskim toksičnim supstancijama koje bi mogle etiološki biti povezane s endemskom nefropatijom pažnja je bila usmjerena na fenacetin, produkte biljke *Aristolochia clematitis* i gljivične toksine.

Švicarski autori (87) uočili su 1953. godine povezanost pojave kroničnog intersticijalnog nefritisa sa zloupotrebom fenacetina, a to su poslije klinički i eksperimentalno potvrdili i drugi autori. U patološko-anatomskom supstratu, kliničkoj slici i toku bolesti spomenutog intersticijalnog nefritisa ima mnogo sličnosti s endemskom nefropatijom. *Marković* (88) u svom radu navodi da je u pokusu na miševima kojima je davao fenacetin i kvarc dobio lezije karakteristične za kronični intersticijalni nefritis i zato drži da bi kisela reakcija urina koju podržava fenacetin mogla utjecati na nefrotoksično djelovanje silikata. Nije, međutim, do sada ni na jednom od endemskih terena dokazana pretjerana upotreba fenacetina u pučanstvu.

Zanimljiva su opažanja i pokusi s biljkom *Aristolochia clematitis* iz porodice *Aristolochiaceae*.

*Dumić* (89) je još 1954. godine promatrao nefroze u konja, koje su bile posljedica trovanja ovim korovom, a *Martinčić* (90) je upozorio na temelju poznavanja patoanatomskih promjena bubrega uginulih konja da

bi spomenuta biljka mogla biti povezana s nastankom endemske nefropatije kod ljudi.

Ivić (91, 92) je priopćio na II. međunarodnom simpozijumu o endemskoj nefropatiji u Nišu 1967. godine rezultate svojih eksperimentalnih radova na kunićima, koji su u hrani dobivali sjemenke aristolohije klematitis. Smanjenje težine, a zatim pojava proteinurije bili su prvi klinički znakovi djelovanja toksične nokse. Nakon 6—8 mjeseci nađene su patohistološke promjene na bubrezima: lezije na tubulima, promjene u intersticiju uz očuvane glomerule. Autor je sam obilazio polja nefropata — poljoprivrednika u okolici Niša i nalazio isti korov u pšenici. Nakon vršidbe sjemenke su evidentirane u zrnju, a poslije meljave u primitivnim seoskim vodenicama autor se uvjerio da je označena noksa prisutna u kruhu.

U svrhu dokaza uzročne veze ove biljke i endemske nefropatije Ivić iznosi da je obaviješten o postojanju korova i u drugim ugroženim krajevima.

U svom radu (11, 85) nastojali smo na području Brodske Posavine doći do dokaza koji bi potvrdili ili oporekli hipotezu o etiološkoj ulozi aristolohije u nastanku endemske nefropatije. Našli smo više *argumenata protiv*, te možemo smatrati vrlo vjerojatnim da u području Brodske Posavine etiološka uloga aristolohije nema značenja.

Ako se prihvati mogućnost da je bolest uzrokovana nekom toksičnom tvari, što se do sada ni jednom poznatom činjenicom ne može isključiti, to bi prema mišljenju *Barnesa* (93) najvjerojatnije mogle biti toksične tvari iz pučkih lijekova ili pak mikotoksini. I za jednu i za drugu skupinu toksičnih tvari postoje valjani dokazi da mogu uzrokovati različita oštećenja u ljudi i u životinja.

Misleći na kroničnu gljivičnu infekciju *Dimitrov* (94) je izolirao četiri patogene vrste: *Trichoderma koningi*, *Alternaria tenuis*, *Aspergillus fumigatus* i *Penicillium casei* i hranom je unosio ove gljivice kroz dulje vrijeme u organizam pokusnih životinja. Kao posljedice toksičnog djelovanja nastale su morfološke promjene limfnog tkiva, a u slezeni, jetri, bubrežnim čašicama i nakapnicama. Zbog naglašene reakcije limfnog tkiva autor se ograđuje od spomenutih gljivica kao etiološkog agensa endemske nefropatije.

Za neke gljivične metabolite poznato je da imaju nefrotoksično djelovanje u nekih domaćih ili pokusnih životinja.

U Danskoj je već niz godina poznata bubrežna bolest svinja. Osobito je česta nakon vlažnih godina pogodnih za rast i razmnožavanje različitih plijesni. U svinja se bolest očituje stagniranjem u rastu uz povećanu diurezu i glikozuriju. Bubrezi takvih svinja su u početku veliki i blijedi a poslije maleni i skvrčeni. Patohistološki nalaz upućuje na tubularnu degeneraciju i umnožavanje intersticijalnog veziva.

Nedavno je utvrđeno (95) da tu bolest, koja je u međuvremenu otkrivena i u nekim drugim zemljama, može izazvati ohratoksin, metabolit nekoliko vrsta gljivica iz roda *penicilliuma*. Djelovanje mikotoksina na

bubrege u svinja osobito je mnogo proučavao *Krogh* sa suradnicima (96—98). Danas se nastoji utvrditi ima li slične bolesti i u krajevima gdje postoji endemska nefropatija u ljudi i ima li ikakve sličnosti bubrežna bolest u svinja s onom u ljudi.

Institut za medicinska istraživanja iz Zagreba u suradnji s nekoliko ustanova iz zemlje i inozemstva započeo je proučavanjem etiologije balkanske nefropatije nastojeći potvrditi ili opovrći hipotezu o mikotoksina kao uzročnicima bolesti. Istraživanja su u toku i postignuti rezultati još nisu objavljeni.

Pokušavajući razjasniti etiopatogenezu bolesti, bugarski su autori (99) opservirali klinički i pratili patoanatomski supstrat goveda i ovaca na endemskim terenima. Goveda s područja Vračanskog okruga bila su stara 10—16 godina. Klinička i laboratorijska opažanja (urin: albumen, sediment, šećer, pigment) kao i patohistološki nalazi, nisu upozoravali ni na što značajno u smislu sličnosti s endemskom nefropatijom u ljudi.

Ista opažanja vršena su i kod ovaca (100) starih 5—9 godina. Klinički su obrađene 24 ovce, a patohistološki 30 (od toga dvije su obuhvaćene i kliničkim pregledom). Ni kod njih nisu nađene promjene koje bi imale sličnosti s endemskom nefropatijom.

*Genetska teorija.* Obiteljska povezanost oboljelih u većem postotku upućivala je na hipotezu o genetskom opterećenju pojedinih obitelji ili čitavog kraja s predispozicijom za bubrežne bolesti.

*Hrisoho* (52) je ponukan na ovu ideju i svojim opažanjem da u području Vitine obolijevaju samo Srbi, iako tu žive još Romi i Albanci. Autor se pita, zašto obolijevaju pojedinci desetak godina nakon napuštanja ugroženog kraja. Pratio je dva para blizanaca, gdje bolest nije zaobišla drugog člana. *Hrisoho* ne zanemaruje ni vanjske činioce. Oni bi igrali ulogu modifikatora na mutirajući gen i tako smanjili njegovu ekspresivnost. To bi bio tip »intermedijalnog« nasljeđivanja. Genetska komponenta uvjetovala bi da se tkivo bubrega ne diferencira, već da zaostaje u rastu. Posljedica bi bila takozvani »primarni mali bubreg«, a odgovarao bi razvojnoj fazi iz prvih mjeseci života. Prema ovom shvaćanju skvrčeni mali bubrezi kod nefropata nisu posljedica patološkog procesa, nego urođene anomalije.

Na genetske faktore misli i *Bulić* (101), jer pretpostavlja da su lokalni geološki uvjeti mogli u prošlosti djelovati na genetske promjene neke od populacija središnjeg Balkana. Plemena koja su tu živjela migrirala su tijekom vremena u nekoliko smjerova. Putovi njihove migracije možda mogu objasniti današnju distribuciju regija endemske nefropatije, smatra *Bulić*.

Skupina istraživača iz Hrvatske (102) ispitala je populacijsko-genetskim metodama 143 rodoslovlja iz 11 sela područja Brodske Posavine. Kod 4000 osoba u 3—5 generacija ispitivali su pojavu bubrežne bolesti. Nisu našli elemente koji bi govorili u prilog dominantnom ili recesivnom niti spolno vezanom načinu nasljeđivanja. Neki istraživači iz prije spomenute grupe ispitivali su emigrante i imigrante područja endemske ne-

fropatije. Ispitujući 94 osobe koje su iz područja endemske nefropatije iselile i 101 osobu koja se u područje Brodske Posavine uselila, našli su da kod 23% imigranata (iz različitih krajeva) ima indicija za postojanje endemske nefropatije. Ni jedna od tih osoba nije provela u endemskom kraju manje od 8 godina. I ovi rezultati upućuju da nije vjerojatna hipoteza o genetskim etiološkim faktorima endemske nefropatije.

Opažanje da stanovnici Brodske Posavine kojima su se preci doselili iz Galicije (Ukrajina) početkom 20. stoljeća i koji se pretežno žene međusobno i tako predstavljaju i fenotipski sasvim drugačiju populaciju od starosjedilačke, te obolijevaju u podjednakom broju od endemske nefropatije kao i starosjedoci (11), također je argument koji ne govori u prilog nasljednoj etiologiji endemske nefropatije.

#### PATOANATOMSKE PROMJENE NA BUBREŽNOM TKIVU

Na temelju većeg broja obdukcija (22, 34, 70, 104) i izvršenih biopsija bubrega (22, 70, 104) saznalo se nešto više o patomorfološkom supstratu endemske nefropatije.

Pri obdukciji ističu se mali i skvrčeni bubrezi, koji su s prosječnom težinom između 20—60 g od 7 do 2,5 puta lakši nego kod zdravih osoba. Supkapsularna površina je grublje i sitnije granulirana, žućkasto-sivkaste boje, a na presjeku se vidi jaka atrofija osobito kore (1—2 mm široka).

Mikroskopske promjene u ranom stadiju su oskudne, kako opažaju bugarski autori (34, 70) analizirajući obdukcijske nalaze 72 leša umrlih od endemske nefropatije i 13 biopsija bubrega učinjenih na oboljelim i sumnjivim od iste bolesti. Vidi se atrofija i nekroza epitela tubula. Bazalna membrana zavnutih kanalića i glomerula je homogenizirana. Opažaju se i znaci regeneracije epitela zavnutih kanalića. U intersticiju su izražene proliferativne promjene bez znatnijih celularnih infiltrata. U uznapređovalom stadiju bolesti mikroskopski se ističu u kori dvije zone. Vanjska je s fibroznim tkivom, hijaliniziranim glomerulima i atrofiranim tubulima koji potpuno iščezavaju, uz rijetke infiltrate okruglih stanica. Unutarnja zona kore je bolje očuvana, ima veći broj preostalih glomerula s atrofičnim, distrofičnim i regenerativnim promjenama u stanicama epitela tubula. Umjerena infiltracija intersticija okruglim stanicama prisutna je i ovdje. U intersticiju piramida nađena je ciroza i atrofija ravnih kanalića.

Za patohistološki supstrat bolesti posebno značenje ima izučavanje bioptičkih uzoraka bubrega dobivenih od bolesnika u kompenziranoj ili sasvim ranoj fazi bolesti. S obzirom na takve analize *Radošević* i suradnici (18, 22) ističu opsežnu intersticijalnu sklerozu uz više ili manje izraženu celularnu infiltraciju, dok su glomeruli razmjerno dugo očuvani.

U diferencijalnoj dijagnozi patoanatomske slike endemske nefropatije *Petrinska Venkovska* (70) naglašava razlike prema inače vrlo sličnom



kroničnom intersticijalnom nefritisu, kod kojeg su bubrezi normalni ili neznatno smanjene težine, gdje bolest počinje s perivaskularnom fibrozom medulokortikalne zone, a što ima za posljedicu smetnje optoka i papilarne nekroze. Isti autor opisuje i razliku prema kroničnom pijelonefritisu. Ovdje patološki proces počinje kao upalna bolest sa žarištima upalnih infiltrata i fibroze kao i karakterističnom sklerozom piramida. Posebno autor napominje da je pronađen tumor (polip, papilom i karcinom) kod 37 obdukcija endemskih nefropata od 53 izvršene, što u Rumunjskoj nisu opazili, a u nas tu pojavu ističe osobito *Petković* (79). Objašnjavajući učestalost malignih tumora u bubrežnoj nakapnici i mokraćnom mjehuru *Marković* (105, 106) pokušava to razjasniti zajedničkim djelovanjem teških i radioaktivnih metala i silikata.

Ispitivanja metodom elektronske mikroskopije pokazala su da se u mitohondrijima epitelnih stanica (107) proksimalnih tubula nalaze granularne tvorbe bez membrane veličine 0,1—0,5  $\mu\text{m}$ . Rumunjski autori (108) elektronskom mikroskopijom također nalaze inkluzije u stanicama tubularnog epitela, koje prema shvaćanju spomenutih autora imaju karakteristike virusnih inkluzija. S druge strane upozoravaju da prevaliraju znaci afekcije glomerula nad promjenama tubula. Neki rumunjski autori nalaze promjene na glomerulima koje ih upućuju na autoimuno zbivanje (109).

Razabiremo da najveći broj patoanatomskih nalaza upućuje na to da bi endemska nefropatija bila primarna tubulopatija sa sekundarnom reakcijom intersticija i oštećenjima glomerula. Međutim, neslaganja su prilično velika, tako posebno s rumunjskim autorima, da se može postaviti pitanje je li narav bolesti u Rumunjskoj jednaka kao u Jugoslaviji i Bugarskoj.

U umrlih nefropata patoanatomskom pretragom nalazi se anemija unutrašnjih organa, a srž plosnatih kostiju veoma je oskudna, dok je periportalno vezivo u jetri jako proliferirano. Samo u rijetkim slučajevima nalazi se atrofična ciroza jetre (34) što ne mora biti povezano s nefropatijom.

#### KLINIČKA SLIKA

Početak bolesti je teško, a često i nemoguće odrediti. Simptomi i tegobe su redovito neznatne i ne mogu otkriti bolest u ranoj fazi. Istodobno pretrage bubrežnih funkcija pokazuju normalne vrijednosti. Za oboljele i liječnika bolest postaje vidljiva tek kad počinje kronično zatajivanje bubrega. Tada bolesnici osjećaju umor, gubitak apetita, glavobolju, ponekad pečenje pri mokrenju, bol u epigastriju i lumbalnim regijama. U razvijenoj fazi bolesti uz ove simptome javljaju se mučnina, gadljivost prema jelu, povraćanje, nesаница, epistaksa, polakisurija i dispneja (6, 18, 22, 35).

I pored teškog stanja bolesnici često dugo obavljaju fizičke poslove i relativno dobro podnose uznapredovalu azotemiju i anemiju.

Kod fizikalnog pregleda oboljelih upada u oči suha, blijeda ili sivkasta koža, sa žučkastim ili bakrenastim tonom. Uočena je i ksantokromija dlanova i tabana (34).

Generalizirani edemi nisu primijećeni, a prisutni su nekad samo diskretno u obliku podbuhlog lica ili u predjelu skočnih zglobova. U terminalnoj fazi mogu se javiti i supfebrilne temperature. Arterijski tlak je redovito normalan, ali s progresijom azotemije opaža se povećani dija-stolički tlak u polovice ispitanika (22). Promjene očne pozadine težeg oblika nisu prisutne, a opažena je hemeralopija (30).

S obzirom na činjenicu da kod registriranih nefropata s uznapredovalom kliničkom slikom kod pregleda vršenih jednu ili više godina ranije, nije bilo patološkog nalaza u urinu može se predmnijevati, da je u ranoj, latentnoj fazi nefropatije nalaz u mokraći normalan. U uznapredovaloj fazi bolesti veličina diureze nije karakteristična. Opaža se poliurija, kao i smanjena diureza. Proteinurija je tada u pravilu diskretna, često samo povremena. Patološki nalaz u sedimentu je oskudan ili je sediment normalan. Cilindrurija nije obavezna, a zapaža se mikrohematurija (35). Urin je često sterilan ili se u kulturi pojavljuju *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus* ili *Staphylococcus pyogenes* (7, 18, 64). Međutim, s obzirom na terenske uvjete dobivanja uzoraka mokraće treba nalaze bakteriurije promatrati s oprezom posebno u odnosu na etiološko značenje pojedinih klica.

Sposobnost koncentracije mokraće je smanjena kao i izlučivanje fenolskog crvenila. Ove dvije pojave s održanim vrijednostima klirensa ureje i kreatinina upućuju na tubularnu leziju s poremećenim selektivnim transportom uz eventualne smetnje intrarenalne cirkulacije. Smanjenje sposobnosti izlučivanja kisele mokraće i smanjenje titrabilnog aciditeta uz smanjenu sposobnost sinteze amonijaka, te smanjeno izlučivanje urične kiseline i ribonukleaze također su značajke koje se mogu naći i u ranijoj fazi bolesti, dok još nije moguće dokazati smanjenu sposobnost koncentracije niti sniženje klirensa kreatinina (110).

Elektroforezom proteina u krvi nađu se u pravilu lagana hipoproteinemija, lagano povećane frakcije beta i gama-globulina, rijetko uz inverziju albumina-globulina. Visina ureje i kreatinina u krvi ovisi o fazi bolesti.

Od hematoloških promjena (6, 18, 22, 35, 71, 111) karakteristična je anemija normokromnog tipa već u kompenziranoj fazi bolesti. Zbog rane pojave anemije ne može se reći da postoji korelacija s azotemijom, nego se čini da je važniji odnos između anemije i acidoze (22). Među uzrocima anemije uočena je diskretna hemoliza (18). *Kirov* (112) ističe kao uzrok anemije kod endemske nefropatije depresiju eritropoeze, u većoj mjeri izraženo smanjenje stvaranja eritropoetina u bubrezima te jaču hemolizu nego kod kroničnog pijelonefritisa. Opažena je i leukopenija u manjeg broja bolesnika (113).

Serumsko željezo je normalno ili povišeno (22). Koštana srž kod pacijenata bez anemije ima normalnu sliku, dok su anemični bolesnici pokazivali bogatu eritropoezu s porastom broja mladih stanica (22).

Sedimentacija eritrocita je neznatno povišena u početku bolesti, dok je u kasnijem stadiju znatno viša (34).

Serumski elektroliti mijenjaju se tek u uremičnoj fazi, isto kao što se susreće i kod drugih kroničnih bubrežnih insuficijencija (22).

Kompenzirana acidoza bila je pronađena i kod bolesnika bez azotemije, dok je dekompenzirana acidoza redovan nalaz u fazi uremije (22, 34). Nije opažen nefrotički sindrom.

Elektroforetska ispitivanja proteinurije (49, 50, 114—117) upućuju na neke kvalitativne razlike između izlučivanja bjelancevina kod stanovništva u endemskom i neendemskom kraju. Promjena kod populacije iz ugroženog kraja opisana je kao tubularna proteinurija. Izrađen je jednostavan imunodifuzijski test za dokazivanje beta 2 mikro-globulina u mokraći (kao reprezentanta niza niskomolekularnih globulina koji karakteriziraju tubularnu proteinuriju) (118) koji se sada vrlo ekstenzivno provjerava. Utvrdi li se da je pouzdan, bit će to vrlo velik doprinos mogućnosti dijagnostike endemske nefropatije, osobito u svrhu rane detekcije bolesti.

Metodama imunoelektroforeze, posebno zonske na agar gelu, acetat celulozi ili poliakrilamidu pospješena je identifikacija tipova proteinurije (119). Dosadašnja istraživanja pokazala su da je tubularni tip proteinurije bio dobar pokazatelj za razlučivanje endemske nefropatije od drugih nefropatija.

#### ZAKLJUČAK

Iako su dosadašnja proučavanja endemske nefropatije dala niz vrijednih spoznaja o pojedinim epidemiološkim karakteristikama, kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima i patohistologiji endemske nefropatije, ostalo je još mnogo neriješenih pitanja, među kojima je najvažnije pitanje etiologije. Nepoznavanje etiologije onemogućava primjenu djelotvorne profilakse kojom bi se moglo zaštititi ugroženo stanovništvo.

Zbog kroničnog, podmuklog toka s nejasnim početkom, te neminovnog letalnog završetka onih bolesnika kod kojih se bolest dijagnosticira u fazi azotemije, zbog učestalosti u pojedinim obiteljima i naseljima, endemska nefropatija je ozbiljan javnozdravstveni i socijalno-ekonomski problem. Kod ugroženog stanovništva bolest smanjuje radni potencijal, izaziva nemir, nespokojstvo i ekonomsku stagnaciju.

Ove činjenice nameću obvezu cijeloj našoj zajednici da potpomogne i omogući istraživanja biti bolesti, a zdravstvenoj službi da planski i uporno provodi ispitivanja koja bi nam trebala dati u ruke djelotvorno sredstvo za profilaksu.

## Literatura

1. World Health Organization: Planning conference on the endemic nephropathy of South-Eastern Europe, Dubrovnik, October 1964.
2. Endemična nefropatija, bibliografija 1956—1970., Ministerstvo na narodnoto zdrave, Sofija, 1971.
3. *Tančev, I., Evstaliiev, P., Dorosiev, D., Penčeva, Ž., Cvetkov, G.*: Proučavanja na nefritite v Vračanska okoliya, *Svremenna medicina* 7, (1956) 14—29.
4. *Pichler, O., Bobinac, E., Miljuš, B., Sindik, A.*: O učestaloj pojavi bubrežnih oboljenja u okolini Slav. Broda, *Lij. vjes.*, 81 (1959) 195—306.
5. *Danilović, V., Đurišić, M., Mokranjac, M., Stojimirović, B., Živojinović, J., Stojaković, P.*: Porodična oboljenja bubrega u selu Šopić izazvana hroničnom intoksikacijom olovom, *Srp. arh.*, 85 (1957) 1115—1125.
6. *Bruckner, I., Zosin, C., Lazarescu, R., Paraskiv, D., Manescu, N., Serban, M., Titeica, M.*: A clinical study of nephropathy of an endemic character in the Peoples Republic of Rumunia, *International Symposium on Endemic nephropathy*, *Blgarska akademija na naukite*, Sofija, 1965, str. 25—35.
7. *Danilović, V., Stojimirović, B.*: Kritički osvrt na dosadašnja ispitivanja endemske nefropatije i naši pogledi na dalje izučavanje ovog problema, *Endemska nefropatija*, Univerzitet Niš, 1967., str. 27—30.
8. *Bulić, F.*: Discussion, *Ciba Symposium — The Balkan Nephropathy*, Churchill, London, 1967. str. 13—16.
9. *Puhlev, A.*: Predgovor, *Endemičnijat nefrit v Blgariya*, *Medicina i fizkultura*, Sofija, 1960, str. 3.
10. *Paskalev, T., Ivanova, L., Tanchev, Y.*: A study on the onset of endemic nephropathy in the villages of Bistretz and Beli Izvor — District of Vratza; *International Symposium on Endemic Nephropathy*, *Blgarska akademija na naukite*, Sofija, 1965, str. 236—239.
11. Čeović, S.: Prilog epidemiologiji endemske nefropatije u brodskoj Posavini, Magistarski rad, Medicinski fakultet, Zagreb, 1971.
12. *Herzog, H.*: Über familiäre Nephritis, *Schweiz. Med. Wschr.*, 81 (1951) 349.
13. *Alport, A. C.*: Hereditary familiar hemoragic nephritis, *Brit. Med. J.*, 1 (1927) 504.
14. *Perkoff, G. T., Stephens, F. R., Dolowitz, D. A., Tyler, F. H.*: A clinical study of hereditary interstitial pyelonephritis, *Arch. Intern. Med.*, 88 (1951) 191.
15. *Reubi, F.*: Néphrite hématurique familiale, *Schweiz. Med. Wschr.*, 91 (1961) 716—718.
16. *Danilović, V., Stojimirović, B., Bogdanović, M.*: Prilog izučavanju klinike hroničnog nefrita kod bolesnika iz Šopića, Petke i Vreoca (Kolubara); *Srp. arh.*, 86 (1958) 1409—1420.
17. *Bulić, F., Korač, M., Plečaš, B.*: Osvrt na kliničku sliku endemskog nefrita u Mačvi (selo Donji Dobrić), *Glasn. Hig. inst.*, 8 (1959) 51—57.
18. *Radošević, Z., Radonić, M., Horvat, Z.*: Klinička zapažanja o »Endemskoj nefropatiji« u Hrvatskoj, *Lij. vjes.*, 81 (1959) 445—456.
19. *Strahinjić, S., Jeftić, Z., Dojčinov, D.*: Klinička slika endemske nefropatije u slivu Južne Morave i njenih pritoka; *Endemska nefropatija*, Univerzitet Niš, 1967., str. 22—26.
20. *Strahinjić, S., Jeftić, Z., Hadžipašić, Lj., Lazović, V., Ignjatović, R., Stojković, M., Antić, S., Čirić, V., Šljivić, R., Janković, N., Milenković, M.*: Osnovni podaci o endemskoj nefropatiji na teritoriji niškog sreza, *Endemska nefropatija*, Univerzitet, Niš 1967., str. 11—21.
21. *Rosculescu, I., Nicolescu, St.*: Experimental contribution to the study of the endemic danubian familial nephropathy, *Second symposium on endemic nephropathy*, Sofia, November 1972.
22. *Radonić, M., Radošević, Z., Županić, V.*: Endemic Nephropathy in Yugoslavia, *The Kidney*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1966, str. 503—522.

23. *Aranicki, M., Gaon, J., Serstnev, E.*: Dosadašnja epidemiološka ispitivanja endemske nefropatije u NR Bosni i Hercegovini, *Med. arh.*, 3 (1961) 93—120.
24. *Gaon, J. A.*: Endemic Nephropathy in Bosnia, Ciba Symposium- The Balkan Nephropathy, Churchill, London 1967., str. 51—71.
25. *Gaon, J.*: Rad na ispitivanju nefrita u NR BiH od 1. januara do 1. oktobra 1958 godine, *Bilten CHZ*, 4 (1958) 262—269.
26. *Stojimirović, B., Danilović, V., Đurišić, M., Bogdanović, M.*: Rezultati sistematskog pregleda stanovništva pojedinih zaseoka u selima Šopić, Petka i Vreoci (Kolubara), *Srp. arh.*, 86 (1958) 997—1010.
27. *Stefanović, B., Bradić, D.*: usmeno saopćenje.
28. *Jeftić, Z., Strahinjić, S., Antić, S., Veljković, A., Milovanović, B., Lazović, V., Janković, Z., Janković, N., Tošić, M., Stjivić, R., Mirčić, S.*: Preliminarno saopštenje istraživanja endemske nefropatije u selu Moravcu, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967. str. 225—228.
29. *Veljković, A., Živanović, D., Vučićević, D., Milovanović, B., Živković, V.*: Endemska nefropatija na materijalu internog odeljenja u Aleksincu. Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967. str. 66—71.
30. *Hrisoho, Đ.*: Stadijumi razvoja endemske intersticijalne nefropatije; Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš 1967., str. 41—47.
31. *Džambas, D., Čapeta, R.*: Endemska nefropatija. Rezultati dosadašnjih ispitivanja na području Novogradiške posavine, *Acta medica*, posebni otisak, Vinkovci, 1971., str. 87—94.
32. *Džambas, D., Đurašin, M.*: II kongres internista i reumatologa Jugoslavije, Sarajevo, 1964., str. 343.
33. *Miškov, D., Buranji, B., Aranicki, M.*: Endemska nefropatija u Autonomnoj pokrajini Vojvodini, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1971. str. 274—287.
34. *Puchlev, A.*: Endemic Nephropathy in Bulgaria, Ciba Symposium-Endemic Nephropathy, Churchill, London, 1967., str. 28—39.
35. *Puhlev, A., Astrug, A., Popov, N., Dočev, O.*: Klinički proučavanja vrhu endemičnija nefrit, Endemičnijat nefrit v Bulgaria, *Medicina i fizkultura*, Sofija, 1960., str. 7—71.
36. *Bacila, E., Vintilescu, D.*: A new focus of endemic nephropathy in the Rumanian peoples republic; International Symposium on Endemic Nephropathy, Blgarska akademija na naukite, Sofija 1965., str. 122—123.
37. *Biberi Moroeanu, S.*: Eine allgemeine Betrachtungen über die Endemische Nephropathie in Rumänien, International Symposium on Endemic Nephropathy, Blgarska akademija na naukite, Sofija, 1965., str. 149—154.
38. *Biberi Moroeanu, S.*: Epidemiological observations on the endemic nephropathy in Rumania, Ciba Symposium-The Balkan Nephropathy, Churchill, London, 1967., str. 4—13.
39. *Zacharias, C., Birzu, J., Popescu, G., Torjescu, V.*: Endemic renal disease (renal atrophy) in Rumania, International Symposium on Endemic Nephropathy, Blgarska akademija na naukite, Sofija, 1955., str. 57—72.
40. *Lukić, I., Martić, R., Rakić, M.*: Raširenost bubrežnih oboljenja u Podrinju, *Glasnik Higijenskog instituta*, 3 (1959) 3—17.
41. *Strahinjić, S., Antić, S., Kocić, D., Kovačević, D., Krstić, Lj., Vasiljević, B., Benedeto, Lj., Hadžipesić, Lj., Mirčić, D.*: Preliminarna saopštenja o ispitivanju endemske nefropatije u selima Vrtištu, Mezgraji, Lužanu, Moravskom Bujmiru, Nozrini i Miljkovcu, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967., str. 235—238.
42. *Paskalov, T., Mlčanov, N.*: Njakoi statističeski dani odnosno endemičnijat nefrit v Vračanski i Mihajlovgradski okrg, Endemičnijat nefrit v Blgaria, *Medicina i fizkultura*, Sofija, 1960., str. 91—101.
43. *Gubev, N.*: usmeno saopćenje.
44. *Milojčić, B., Udicki, S., Obradović, M.*: Karakteristike uzroka smrti na teritoriji endemskog nefrita u selu Šopići, *Glasnik*, 3—4:33—38, 1966.

45. Verbev, P., Gubev, E., Ivanov, N., Douchev, D., Tanchev, Y., Stoyanova, M., Teofilova, S.: Epidemiological study of endemic nephropathy in Bulgaria, International Symposium on Endemic Nephropathy, Bgarska akademija na naukite, Sofija, 1965., str. 115—121.
46. Bradić, D., Stefanović, B.: Usmeno saopćenje.
47. Biberi Moroceanu, S., Bruckner, I.: usmeno saopćenje.
48. Tančev, J.: Proučavanje na endemičnija nefrit v Vračanski okrqi. Endemičnijat nefrit v Bgaria, Medicina i fizkultura, Sofija, 1960., str. 110—122.
49. Hall, P. W., Gaon, J., Griggs, R. C., Piscator, M., Popović, N., Vasilović, M., Zimonjić, B.: The use of electrophoretic analysis of urinary protein excretion to identify early involvement in endemic (Balkan) nephropathy; Ciba Symposium-The Balkan nephropathy, Churchill, London, 1967., str. 72—83.
50. Radošević, Z., Traeger, J., Radonić, M., Manuel, Y., Revillard, J. P.: Etude électrophorétique de la protéinurie de 31 sujets vivant en pays de nephropathie endémique, Jour. Urol. Néphrol, 74 (1968) 703—710.
51. Mušicki, B., Vasić, V.: Kliničko-epidemiološka analiza endemske nefropatije na materijalu Vojne bolnice u Nišu u toku posljednjih 10 godina, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967. str. 51—58.
52. Hrisoho, D.: Nasljeđe kao etiopatogenetski faktor endemske intersticijalne nefropatije, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967., str. 75—79.
53. Janković, N., Strahinjčić, S., Stojković, M.: Familijarni karakter endemske nefropatije na području Južne Morave i njenih pritoka, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967., str. 86—92.
54. Strahinjčić, S., Stojković, M., Lazović, V.: Usporedna bolnička i terenska studija endemske nefropatije u Brestovcu; Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš 1967., str. 59—65.
55. Tanchev, Y., Naidenov, D., Dimitrov, T., Nikolov, B.: Health centre control of patients suffering from endemic nephropathy in the Vratza district, International Symposium on Endemic Nephropathy, Bgarska akademija na naukite, Sofija, 1965., str. 142—148.
56. Vasić, V., Filipović, S., Kočovski, S.: Porodični karakter endemske nefropatije i neka pitanja patogeneze ove bolesti, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967., str. 93—96.
57. Tančev, J.: Studies on the socio-economic conditions in villages of Vratza district affected by endemic nephropathy, International Symposium on Endemic Nephropathy, Bgarska akademija na naukite, Sofija, 1965., str. 137—141.
58. Zotović, V.: Endemska nefropatija i rezultati njenog ispitivanja u SFRJ, (saopćenje), ZZZZ, Beograd, 1967.
59. Mušicki, B., Vasić, V., Cirić, A.: Rezultati bakteriološkog ispitivanja pijaćih voda u endemskim i neendemskim naseljima Južno-moravskog sliva, Endemska nefropatija, Univerzitet, 1971., str. 11—12.
60. Kuzmanović, B.: Streptokokna infekcija i pojava endemske nefropatije u Jugoslaviji, Doktorska dizertacija, Beograd, 1965.
61. Janković, Ž., Filipović, M.: Alergične manifestacije kod endemske nefropatije, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967., str. 217—221.
62. Tomašić, P.: Ispitivanje prokuženosti leptospirama kod ljudi u SR Hrvatskoj, Lij. vjes., 86 (1964) 419—425.
63. Tomašić, P.: Problem etiologije endemske nefropatije, Lij. vjes., 82 (1960) 701—709.
64. Puhlev, A., Popov, N., Astrug, A., Dočev, D., Dinev, I.: Endemičnata nefropatija v Bgaria, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967., str. 31—40.
65. Shindarov, L., Mitrov, G., Matova, E., Ninov, N.: Virological studies of the etiology of endemic nephropathy, International Symposium on Endemic Nephropathy, Bgarska akademija na naukite, Sofia, 1965., str. 232—235.
66. Vasiljenko, S.: usmeno saopćenje.

67. *Georgiev, G., Dimitrov, T.*: A study on endemic nephritis in the villages of Bistretz Vratza district, International Symposium on Endemic Nephropathy, Blgarska akademija na naukite, Sofija, 1965., str. 245—249.
68. *Frišić, Đ.*: usmeno saopćenje.
69. *Nikišorov, N.*: Vrh u dokazvaneto i opredeljaneto na njakoi težki metali v vodi i bioprodukti v vrzka s isledvanijata na endemičnija nefrit u nas, Endemičnijat nefrit v Blgarija, Medicina i fzkultura, Sofija, 1960., str. 140—151.
70. *Petrinska-Venkovska, S.*: Morphologic aspect of endemic nephropathy in Blgaria, International Symposium on Endemic Nephropathy, Blgarska akademija na naukite, Sofija, 1965., str. 95—104.
71. *Puchlev, A., Popov, N., Astrug, A., Dotchev, D.*: Clinical studies on endemic nephropathy in Bulgaria, International Symposium on Endemic Nephropathy, Blgarska akademija na naukite, Sofija, 1965., str. 17—24.
72. Zaključenje, Endemičnijat nefrit v Blgarija, Medicina i fizkultura, Sofija, 1960., str. 208—214.
73. *Sarić, M., Hlebec, V.*: Ispitivanja o mogućnosti pojave bubrežnih bolesti kod seoskog stanovništva izloženog olovu; Lij. vjes., 81 (1959) 457—464.
74. *Radonić, M., Županić, V., Radošević, Z.*: Le rein du saturnisme. Correlation entre, le tableau clinique et l'histologie renale étudiée par ponction biopsie, Rev. Ass. Med. Lang. Franc., 4 (1968) 79.
75. *Radonić, M., Županić, V., Sarić, M.*: Histološke promjene bubrega kod bolesnika s otrovanjem olovom, Arh. hig. rada, 20 (1968) 623.
76. *Gaon, J., Griggs, R. C., Vasiljević, M., Alibegović, S.*: Testing of hypothesis of lead as a possible etiologic agent of chronic nephropathy in Jugoslavia, International Symposium on Endemic Nephropathy, Blgarska akademija na naukite, Sofija, 1965. str. 124—130.
77. *Makarov, V., Topakbašjan, S., Dinev, I., Topuzov, R.*: Izsledvane na biološki materijali za anomalni sadržanija na mikroelementi vrzka s etiologij na endemičnata nefropatija, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967., str. 158—163.
78. *Stefanov, Z.*: Eksperimentalni proučavanja vru etiologijata na endemičnijat nefrit v Blgarija, Medicina i fizkultura, Sofija, 1960., str. 163—186.
79. *Petković, S., Mutavdžić, M.*: Korelacija endemske nefropatije i karcinoma gornjih mokraćnih putova, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967., str. 243—247.
80. *Zaharia, C. et al.*: Über endemische Nephropathien (Nieren Atrophien), International Symposium on Endemic Nephropathy, Blgarska akademija na naukite, Sofija, 1965., str. 73—76.
81. *Karamihajlova, E., Nikolov, K., Dojčinova, K., Mihajlova, V.*: Vrh u radioaktivnosti na vodoiztočnišćite v selišće zasegnati ot endemičjen nefrit, Endemičnijat nefrit v Blgarija, Medicina i fizkultura, Sofija, 1960. str. 152—162.
82. *Arovski, I., Anđelković, D., Radivojević, H.*: Nefropatija na području delovanja bolnice Soko Banja, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967., str. 271—274.
83. *Duančić, V.*: Pokušaj da se razjasni pojava masovnog oboljenja bubrega u Slav. Kobašu, Biološki glasnik, 13 (1960) 43—50.
84. *Marković, B.*: Endemische Nephropathie in Jugoslawien, Schweiz. med. Wschr., 98 (1968) 412—417.
85. *Radonić, M.*: Problemi endemske nefropatije (Osvrti), Lij. vjes. 91 (1969) 310—315.
86. *Makarov, V., Topakbašjan, S., Dinev, I.*: The content of trace elements in biological materials from people who have died of endemic nephropathy, Dokladi Blgarskoj akademii nauk, 20 (1967) 633.
87. *Spühler, O., Zollinger, H. U.*: Die chronisch-interstitielle Nephritis, Z. Klin. Med. 151 (1953) 1—50.
88. *Marković, B.*: Recherches expérimentales sur le rôle de la phénacétine

- dans la pathogénèse des néphropathies interstitielles chroniques, Arch. Un. Méd. Balcan., 9 (1971) 591—598.
89. *Dumić, A.*: Trovanja konja vučjom stopom (*Aristolochia clematitis*), Izdanje vojnotehničkog glasnika, 1954.
  90. *Martinčić, M.*: Toxische Einwirkungen der *Aristolochia clematitis* auf die Niere des Pferdes, Vet. ar., 27 (1957) 51.
  91. *Ivić, M.*: Problem etiologije endemske nefropatije, Lij. vjes. 91 (1969) 1273—1281.
  92. *Ivić, M.*: The problem of aetiology of endemic nephropathy Acta Fac. Med. Naissensis 29—38, 1970.
  93. *Barnes, J. M.*: General Discussion, Ciba Symposium — The Balkan Nephropathy, Churchill, London 1967., str. 100—120.
  94. *Dimitrov, M.*: Proučavanje toksičnogo dejstvo na pleseni gbi, izolirani ot zrnjeni kulturi ot rajona na endemičnija nefrit, Endemičnijat nefrit v Blgarija, Medicina i fizkultura, Sofija, 1960., str. 201—207.
  95. *Krogh, P., Hasselager, E.*: Studies on Fungal Nephrotoxicity, Royal Veterinary and Agricultural College, Copenhagen, Yearbook pp. 198—214, 1968.
  96. *Krogh, P.*: The Pathology of Mycotoxicoses, J. stored Prod. Res., 5 (1969) 259—264.
  97. *Krogh, P., Hasselager, E., Friis, P.*: Studies on Fungal Nephrotoxicity, Acta path. microbiol. scand. Section B, 78 (1970) 401—413.
  98. *Krogh, P.*: Mycotoxic porcine nephropathy: A possible model for human endemic nephropathy, Second symposium on endemic nephropathy, Sofija, 1972.
  99. *Ivanov, K., Prodanov, P., Boškov, S.*: Klinično anatomsni izsledvanija na na goveda ot rajona na endemičnija nefrit v Vračansko, Endemičnijat nefrit v Blgarija, Medicina i fizkultura, Sofija, 1960., str. 101—196.
  100. *Ivanov, K., Prodanov, P., Božkov, S.*: Klinično anatomsni izsledvanija na ovce ot rajona na endemičnija nefrit v Vračansko, Endemičnijat nefrit v Blgarija, Medicina i fizkultura, Sofija, 1960., str. 197—200.
  101. *Bulić, F.*: Neka razmišljanja o problemu etiologije i patogeneze endemske nefropatije, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1967., str. 102—104.
  102. *Radošević, Z., Mikelić, N., Radonić, M., Čević, S., Babuš, V.*: Study of genetic factors in the pathogenesis of endemic nephropathy, Simpozij o endemskoj nefropatiji, Sofija, 1972.
  103. *Hrabar, A., Babuš, V., Borčić, B., Čević, S., Keler-Bačoka, M., Mihelčić, N.*: Study of imigrants and emigrants from the area of endemic nephropathy, Simpozij o endemskoj nefropatiji, Sofija, 1972.
  104. *Hall, P. W., Dammin, G. J., Griggs, R. C., Fajgelj, A., Zimonjić, B., Gaon J.*: Investigation of Chronic Endemic Nephropathy in Jugoslavia; II Renal Pathology, Am. J. Med., 39 (1962) 210.
  105. *Marković, B.*: On Balkan endemic nephropathy, Urologia (Ital.) 38 (1971) 1—12.
  106. *Marković, B.*: Endemic nephritis and urinary tract cancer in Yugoslavia, Bulgaria and Rumania, J. Urol., 107 (1972) 212—219.
  107. *Iurukova, Z. B., Dinev, I. H.*: Electron microscopic studies on endemic nephropathy in Bulgaria, Comptes Rendus de l'Académie bulgare des Sciences, 24 (1971) 837—840.
  108. *Georgescu, L., Litvac, B., Manescu, N., Petrovici, A., Schwarzokph, A., Zosin, C.*: Particules virales dans le rein de la nephropathie endémique Balcanique, Sem. Hôp. Paris, 46 (1970) 3526.
  109. *Nicolescu, St.*: usmeno saopćenje.
  110. *Hall, P. W., Piscator, M., Vasiljević, M., Popović, N.*: Renal function studies in individuals with the tubular proteinuria of endemic Balkan nephropathy, Quart. J. Med., 41 (1972) 385—393.
  111. *Gaon, J., Griggs, R. C., Vasiljević, M., Alibegović, S.*: Investigation of chronic endemic nephropathy in Jugoslavia, I. Lead as a possible etiologic agent, Acta Med. Iug., 16 (1962) 346—353.



112. *Kirov, Č. T.*: Proučavanja vrhu patogeneza na anemičnij sindrom pri endemičnata nefropata, Disertacija, Medicinska Akademia, Sofia, 1973.
113. *Radošević, Z., Horvat, Z.*: Hematološke promjene kod »endemske nefropatije« jugoistočne Evrope, Endemska nefropatija, Univerzitet, Niš, 1971., 113—118.
114. *Bruckner, I., Stoica, Gh., Serban, M.*: Studies on urinary proteins in endemic nephropathy, pp. 84—99, Ciba Symposium — The Balkan nephropathy, Churchill, London, 1967.
115. *Vasiljević, M., Popović, N., Gaon, J., Schwab, S., Hall, P. W.*: Epidemiologic factors in endemic Balkan nephropathy in Yugoslavia, IV-th Congr. of Nephrol. Stockholm, 1969. Abstr. p. 162.
116. *Stoica, G. H., Bruckner, I., Constantin, D., Michiu, V.*: Urine proteins in renal disease. Immunoglobulin light chains in tubular proteinuria with special reference to endemic nephropathy. Rev. Roum. Med. Int., 6 (1969) 323—330.
117. *Hall, P. W., Vasiljević, M., Popović, N.*: Correlation of renal tubular functional alterations with tubular proteinuria, IVth Cong. Nephrol., Washington, 1969.
118. *Vasiljević, M.*: Beta 2 microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy, J. Lab. Clin. Med., 81 (1973) 897—904.
119. *Radošević, Z., Radonić, M., Traeger, J., Manuel, Y., Keler-Bačoka, M., Mihelčić, N., Čević, S.*: Studies of proteinuria in endemic nephropathy, Symposium on Endemic Nephropathy, Sofia, 1972.

#### Summary

#### ENDEMIC NEPHROPATHY

The results of studies of endemic nephropathy (Balkan Nephropathy) obtained by Yugoslav, Bulgarian, Roumanian and other authors are reviewed. The history of the disease, its geographical distribution and frequency are dealt with and epidemiological significance pointed out. Hypotheses concerning the etiology of the disease are considered and current assumptions about possible etiological factors are analyzed in detail. Pathological findings obtained by autopsy and biopsy are presented and differences in findings of various groups of authors discussed. The clinical picture of the disease, difficulties encountered in diagnosis and current results in the development and checking up of diagnostic methods for the detection of the tubular type of proteinuria are also described.

Certain results and assumptions are critically evaluated and commented upon from the point of view of own experience.

In conclusion, socio-medical aspects of the problem of endemic nephropathy are presented and the necessity for intense, well planned and coordinated research which would result in efficient preventive measures is emphasized.

Medical Centre, Slavonski Brod,  
Department of Medicine, University Hospital,  
and Institute of Public Health  
of S. R. Croatia, Zagreb

Received for publication  
June 5, 1974