

## Važnost suradnje i interdisciplinarnoga pristupa u rješavanju problema urolitijaze: jučer, danas, sutra

<sup>1,2</sup>Vesna Babić-Ivančić\*, <sup>1</sup>Antun Tucak, <sup>3</sup>Milenko Marković, <sup>4,1</sup>Vatroslav Šerić,  
<sup>1,5</sup>Selma Cvijetić Avdagić, Helga Füredi-Milhofer<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayer Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

<sup>2</sup>Institut Ruđer Bošković, Bijenička c. 54, 10000 Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup>Istraživački centar Paffenbarger, Zaklada američkoga stomatološkog udruženja, Nacionalni institut za standarde i tehnologiju, Gaithersburg, SAD

<sup>4</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Odjel za kliničku laboratorijsku dijagnostiku, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

<sup>5</sup>Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Ksaverska cesta 2, 10001 Zagreb, Hrvatska

<sup>6</sup>Casali Institut za primijenjenu kemiju, Institut za kemiju, Hebrejsko sveučilište u Jeruzalemu, Jeruzalem, Izrael

\* Autor za dopisivanje: V. Babić-Ivančić

Laboratorij za procese taloženja, Zavod za kemiju materijala, Institut Ruđer Bošković,  
Bijenička 54, 10 000 Zagreb

tel: 01 45 71 209 / fax: 01 46 80 098 / e-mail: ivancic@irb.hr / vbivancic@mefos.hr

Pregledni rad

UDK 6161.62-003.7:612.466.1

Prispjelo: lipanj 2010.

Suradnja kemičara, liječnika i urologa s Instituta Ruđer Bošković Zagreb, Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada Zagreb te Kliničke bolnice Osijek (danas Kliničkoga bolničkoga centra Osijek) započela je prije više od tridesetak godina na projektima povezanim s nastankom urolitijaze. Sama istraživanja pridonijela su novim spoznajama o različitim faktorima važnim za nastajanje kamenaca, dijagnosticiranje i liječenje urolitijaze. Više radova objavljeno je u znanstveno-stručnom časopisu Medicinski vjesnik (1984. i 1985.) te u knjizi Urolitijaza (1989.). U radu V. Babić-Ivančić i sur., objavljenom u Medicinskom vjesniku 2004. godine, dan je detaljan pregled bazičnih, primijenjenih i kliničkih istraživanja do 2004. godine na zajedničkim projektima financiranim iz Hrvatske (MZOŠ) i na međunarodnim projektima (EZ, USA, TEMPUS) provedenim u trima suradnim ustanovama čiji su rezultati objavljeni u znanstvenim časopisima i/ili prezentirani na znanstvenim skupovima u zemlji i inozemstvu. U ovome radu dat će se osvrt na rezultate istraživanja, te suradnju u vremenskom razdoblju od 2004. godine do danas (2010.). Iz ranijih istraživanja te istraživanja u zadnjih šest godina dat će se viđenje o istraživanjima te problematike u budućnosti.

**Ključne riječi:** Istraživanja; Interdisciplinarna istraživanja; Pregled; Rizični faktori; Urolitijaza – mokraćna, patologija, prevencija & kontrola;

### UVOD

Pojava kamenaca mokraćnoga trakta kod ljudske populacije može dovesti do velikih problema jer oni ne izazivaju samo akutno jaku bol kod bubrežnih kolika, već i opasnost kod opstrukcije i nastanka infekcije, a u ekstremnim slučajevima i do gubitka organa. Bubrežni kamenci ne ugrožavaju samo zdravstveni status ljudske populacije, već predstavljaju i socio-ekonomski problem društva. Porast učestalosti kamenaca gornjega urinarnoga trakta evidentiran je u Europi, Sjevernoj Americi i Japanu te je uzrok hospitalizacije za oko 15 % do 24 % bolesnika liječenih na urološkim odjelima bolnica. Kako vidimo, pojava te bolesti učestala je u industrijaliziranom svijetu te se procjenjuje da 10 % muškaraca i 4 % žena boluje od mokraćnih kamenaca. Velika stopa recidiva (čak i iznad 70 %) te pojava urolitijaze najčešće u dobi između tridesete i pedesete godine života, kada je najintenzivnija produktivna aktivnost, predstavljaju veliki socijalni problem, a samo oboljenje dovodi kako do povećanih izravnih medicinskih

troškova tako i do dodatnih troškova zbog izgubljenih radnih dana. Zahvaljujući napretku tehnologije i metodologije, istraživanja urolitijaze u Hrvatskoj i u svijetu dovela su do napretka u medicinskom tretmanu, te okupila na zajedničkim projektima različite profile istraživača, od liječnika urologa, nefrologa i pedijataru do kemičara, biokemičara i fizičara, a u buduća istraživanja bit će potrebno uključivanje nuklearnih medicinaru i molekularnih biologa.

### JUČER

Iako je urolitijaza česta i problematika u vezi s njom iscrpno proučavana, ipak etiopatogeneza, spoznaja prave etiologije, a time i terapije i prave profilakse nije još uvijek do kraja razjašnjena. Doprinos istraživanjima u Hrvatskoj dao je i znanstveno-istraživački program multicentričnog istraživanja urolitijaze koji je započeo 1982. godine suradnjom znanstvenika i liječnika Instituta „Ruđer Bošković“ i Instituta za medicinska istraživanja u Zagrebu, te Kliničke bolnice

Osijek. Pokretanje toga programa bilo je opravdano, jer je suradnja znanstvenika iz područja prirodnih znanosti i liječnika pridonijela boljem poznavanju i cjelovitom obuhvatu određenih faktora kalkulogeneze, ali i uspješnijem medicinskom tretmanu urolitijaze. U fokusu programa bila je etiopatogeneza, dijagnostika, terapija te prevencija urolitijaze u Hrvatskoj.

Dio istraživanja bio je prezentiran 1984. i 1985. godine na simpozijima o urolitijazi u Osijeku i objavljen u radovima u znanstveno-stručnom časopisu Medicinski vjesnik Kliničkoga bolničkoga centra Osijek koji se tiska u Osijeku, a sunakladnici su: Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Hrvatski liječnički zbor podružnice Osijek, više općih bolnica iz Hrvatske (Koprivnica, Našice, Nova Gradiška, Pakrac, Požega, Slavonski Brod, Vinkovci, Virovitica, Vukovar) i BiH (Nova Bila, Orašje), kao i „Magdalena“ (Krapinske Toplice) i „Thalassotherapie“ (Opatija), Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju (Krapinske Toplice, Lipik), te nekoliko domova zdravlja (Beli Manastir, Donji Miholjac, Koprivnica, Osijek).

U Medicinskom Vjesniku iz 1984. godine posvećenom XV jubilarnom stručnom sastanku internista Slavonije, jedna od tema bila je i nefrolitijaza. A. Tucak je u uvodniku „Organizacija, provedba i dostignuća multicentričnog istraživanja urolitijaze u SR Hrvatskoj“ (1) dao naglasak na i) povijest urolitijaze te epidemiološki i socijalno-medicinski značaj, ii) fiziologiju, patofiziologiju i metode ispitivanja urolitijaze, iii) kliniku i terapiju urolitijaze: metabolički i kirurški aspekt. Definirana su i 4 upitnika putem kojih se moglo dobiti cjelovit uvid u i) osnovne podatke, anamnezu, laboratorijske nalaze i dijagnostičke pretrage; ii) metaboličko stanje (podaci o bolesniku, nalazi pretraga u krvi i plazmi); iii) indikaciju za operaciju kamenca, poziciju kamenca, kao i pristup operativnom zahvatu, iv) sastav kamenca, glavnu komponentu, te primjese i tragove u ovojnici, sloju i jezgri kamenca koji su analizirani RTG difrakcijom i IR spektrometrijom. U više izvornih znanstvenih radova u istom broju Medicinskoga vjesnika obrađeno je niz tema povezanih s problematikom nastanka kamenaca počevši od ovisnosti sastava bubrežnih kamenaca o životnoj dobi bolesnika (2), renalnoga transporta cistina (3), poprečne ureterolitotomija (4) pa do više radova posvećenih analizi mokraćnih kamenaca metodom infracrvene spektrometrije i klasifikaciji bubrežnih kamenaca (5-8). Diskutirano je o utjecaju koncentracija kalcijevih, oksalatnih i fosfatnih iona na svojstva taloga kalcij-oksalata i kalcij-fosfata (9) kao i o utjecaju glutaminske kiseline na taloženje kalcij oksalata (10). Uz spomenute znanstvene radove dana su i dva prethodna priopćenja o pojavi nefrolitijaze i/ili urolitijaze kod uvjeta visoke temperature radne okoline (11,12), rad „O kamencu“ – prva urološka publikacija iz osječke bolnice 1876. godine, koji pripada povijesti medicine (13), kao i 16 stručnih radova koji su obuhvatili široki dijapazon tema o toj problematici te publicirani u spomenutom Medicinskom vjesniku iz 1984. godine.

U Medicinskom vjesniku tiskanom 1985. godine koji je bio posvećen Simpoziju o nefrolitijazi, održanom u Osijeku

1985. godine publicirano je pet uvodnih članaka koji su prezentirali multicentrični program istraživanja nefrolitijaze u SR Hrvatskoj (14); važnost bazičnih fizičko-kemijskih istraživanja za razumijevanje patogeneze urolitijaze (15), epidemiološka istraživanja urolitijaze u SR Hrvatskoj (16); metaboličku obradu bolesnika s nefrolitijazom (17), kiruršku terapiju nefrolitijaze - sadašnje stanje i perspektive (18). Objavljeno je više izvornih znanstvenih radova (ukupno devet) od kojih su tri iz bazičnih istraživanja koji govore o utjecaju nekih aminokiselina na formiranje kalcij-oksalatnih mokraćnih kamenaca (19), zatim o utjecaju nekih aminokiselina na taloženje kalcij-oksalat dihidrata (20); te o uvjetima nastajanja natrij-urata i kalcij-urata“ (21); šest iz primijenjenih istraživanja koji govore o sastavu bubrežnih kamenaca u pojedinim područjima SR Hrvatske (22); određivanju kalcija i fosfata u serumu i 24-satnoj mokraći u odnosu na dob i spol (23); primarnom hiperparatiroidizmu u bolesnika s nefrolitijazom u sjeveroistočnoj Slavoniji i Baranji (24); patogenezi arterijske hipertenzije u bolesnika s bubrežnim kamencima (25); U više od desetak stručnih radova publiciranih u Medicinskom vjesniku iz 1985. godine pokazani su rezultati i perspektive kako bazičnih tako i primijenjenih istraživanja suradnika iz više ustanova (npr. nefrolitijaza u djece, operativna terapija kalkuloze urotakta u djece, značenje naknadne brige za oboljele od mokraćnoga kamenca u vrijeme ekstrakorporalne udarno-valne litotripsije, perkutane litotripsije, ureterorenoskopije, nefrosonografija u otkrivanju bubrežnih kamenaca).

U knjizi Urolitijaza, tiskanoj 1989. godine u Osijeku, u šest poglavlja referirana su 63 rada. Na jednom mjestu dani su rezultati velikoga dijela epidemioloških istraživanja i analize kamenaca (20 radova), fizičko-kemijskih i elektrofizioloških (10 radova) kao i metaboličkih istraživanja (7 radova), spoznaja o urolitijazi dječje dobi (6 radova), terapijskim metodama odstranjivanja kamenaca kirurškim putem (18 radova) i metodom ESWL-a (2 rada). Može se reći da je u spomenutih šest poglavlja skupljeno više od šezdeset radova niza znanstvenika koji su nastavili raditi i surađivati na problemu urolitijaze, odnosno stvaranju kamenaca. Iz prezentiranih radova od kojih se navodi nekoliko (26-31) vidljivo je da je uspjeh istraživanja do kraja osamdesetih godina prošloga stoljeća u tome što je multicentričnim, timskim radom znanstvenika različitoga profila obrađen problem urolitijaze, pri čemu je dan značajan doprinos proučavanju etiopatogeneze te bolesti. U knjizi Urolitijaza referiran je i rad o jednostavnim kemijskim metodama kojima bi se mogli testirati urini s obzirom na taloženje kalcijevih soli koje bi razlikovale urine ispitanika koji stvaraju kamence (stone-formers) od urina zdravih ispitanika (non stone-formers) na osnovi inhibitorškoga ili promotorskoga potencijala tih urina (32). Knjiga Urolitijaza sadrži moderne trendove u tretmanu urolitijaze, a prikazi vlastitih bazičnih i primijenjenih istraživačkih rezultata koristili su urolozima, nefrolozima i pedijatrima, ali i liječnicima opće medicine koji se prvi susreću s tim bolesnicima.

Daljnja istraživanja uzroka, liječenja i prevencije mokraćnih kamenaca prezentirana su na tradicionalnim Šestim osječkim

urološkim danima u Osijeku (3.-4. rujna 2004.) koji su bili posvećeni i radu osnivača Odjela za urologiju, kasnije Klinike za urologiju i Katedre za urologiju na Medicinskom fakultetu Osijek (MEFOS) u Osijeku (osnovanom 1998.g.), prvom dekanu MEFOS-a (1998. do 2003.) prof. Antunu Tucaku. U Medicinskom vjesniku tiskanom 2004. godine publicirana su izlaganja koja su obuhvatila niz tematskih prezentacija povezanih s urologijom, urolitijazom, kliničkim, bazičnim i primijenjenim istraživanjima referiranim na spomenutim 6. osječkim urološkim danima (četiri kratka uvodna referata te devetnaest radova). Navodimo rad u kojemu je prikazana hrvatska urologija od 1945. do 1995. godine (33) te rad „Trideset godina u nefrolitijazi; suradnja kemičara i urologa“ (34) u kojemu je dan pregled i) bazičnih istraživanja spojeva, koji se najčešće pojavljuju u sastavu kamenca, ii) primijenjenih istraživanja te iii) kliničkih istraživanja koja su povezana s nastankom kamenca. Rezultati suradnje više zdravstvenih ustanova iz Hrvatske sumirani su u četiri dodatka. U Dodatku I navedeno je deset projekata, od toga je bilo šest domaćih, financijski potpomognutih od strane SIZ-a znanosti, MZOŠ itd. i četiri međunarodna, finacijski potpomognuta od strane EEZ-a, USA i TEMPUS-a, na kojima su radili mnogi istraživači (znanstvenici, liječnici), od 1980. do 2002. godine, a čiji su koordinatori ili subkoordinatori bili Helga Füredi-Milhofer, A. Tucak, D. Dekanić<sup>†</sup> i M. Marković. Navodimo i usmena izlaganja koja su na samoj konferenciji bila izuzetno dobro prihvaćena „Biolška, normalna i patološka mineralizacija u ljudskom organizmu: sličnosti i razlike“ (35), „Mineralna gustoća kosti u bolesnika s urolitijazom – studija praćenja“ (36), „Analiza bubrežnih kamenaca metodom IR spektroskopije“, (37) i „Neinvazivno odstranjivanje kamenaca mokraćnog sustava: iskustva Klinike za urologiju Kliničke bolnice Osijek“ (38). Rezultati tridesetgodišnje suradnje na spomenutim projektima kemičara i liječnika, publicirani su u šezdesetak radova objavljenih u časopisima referiranim u Current Contentsu od kojih navodimo četrdesetak (39-79), te znanstvenim, znanstveno-stručnim ili stručnim časopisima kao i priopćenjima s međunarodnih i domaćih konferencija. Dodatak II daje pregled sudjelovanja na domaćim konferencijama; na 17 konferencija prezentirano je oko 70 izlaganja. Na nešto više od 30 međunarodnih konferencija prezentirano je 65 priopćenja navedenih u Dodatku III. U Dodatku IV naveden je popis magistarskih radova, počevši od prvoga, obranjenoga još davne 1976. godine, pa do zadnjega (četnaestoga), obranjenoga 2004. godine. Od 1986. do 1994. godine obranjene su i četiri disertacije (34).

**Zaključak.** Bazična istraživanja omogućila su bolje razumijevanje fizikalno-kemijskih parametara važnih tijekom procesa kristalizacije u urinu, odnosno nastanka samog kamenca. Primijenjena istraživanja usmjerena na ispitivanje relacija između metaboličkih biokemijskih parametara, prezasićenosti urina, inhibitorškoga kapaciteta urina i sastava kamenca, pridonijela su definiranju rizičnih faktora za stvaranje i rast kamenca, koji su važni u prevenciji, dijagnostici i liječenju osoba oboljelih od urolitijaze.

## DANAS

Unatoč povećanom interesu za bazična istraživanja i sve većoj prisutnosti molekularne biologije u medicini, molekularna osnova i uzroci pojave urolitijaze nisu još otkriveni. Zbog toga se danas istraživanja sve više usmjeravaju na traženje molekularnih uzroka. Molekularna biologija nastoji identificirati gene čija mutacija dovodi do nastanka kamenca, a o dosadašnjim literaturnim spoznajama u tom području referirano je u radu T. Opačak-Bernardi, V. Babić-Ivančić, I. Marić (80).

U tom smjeru idu i istraživanja koja su u tijeku od 2007. godine na Medicinskom fakultetu u Osijeku na programu „Rizični čimbenici patološke mineralizacije tkiva“, voditelj dr. sc. A. Tucak, financijski potpomognutom od strane MZOŠ-a, u koji su uključena tri projekta čija se istraživanja međusobno dopunjavaju i dovode do novih spoznaja o procesima uključenim u urolitijazi. Na nivou programa, kao prvi korak, napravljen je protokol, a upitnici su prilagođeni razini istraživanja (prvi upitnici spomenuti ranije u članku, definirani su davne 1984. godine, (1). Definirani obrasci priređeni su tako da su aktivni za kompjutorsku obradu Prilog 1. i Prilog 2. a ispunjavaju ih osobe kod kojih su detektirani kamenci (stvaraoci kamenaca) i zdravi ispitanici (kontrola) uključeni u istraživanje. Svaki ispitanik uključen u istraživanje na projektima u okviru navedenoga programa treba dati pristanak, opće podatke, anamnezu, a od biokemijskih pretraga u serumu rade se sve standardne (rutinske) pretrage, ELISA, nekoliko parametara za oksidativni stres te antioksidativni status. Za 24-satni urin, kao i za prvi jutarnji urin rade se sve standardne biokemijske pretrage urina. Također se provode i mjerenja gustoće kosti [denzitometrija (DXA) kostiju, DEXA].

Projekt „Fizikalno-kemijski i metabolički čimbenici rizika stvaranja kamenaca“, voditeljica dr. sc. Vesna Babić-Ivančić, usmjeren je prvenstveno na bazična istraživanja, a djelomice obuhvaća i primijenjena istraživanja. Nastajanje kamenaca može biti rezultat djelovanja različitih čimbenika. Često je uzrokovano visokom prezasićenošću mokraće s obzirom na taloženje kalcijevih soli (najčešće oksalatnih i fosfatnih) te nedostatkom inhibitora taloženja u urinarnom sustavu. Inhibitorska svojstva mokraće ovisna su o njenom kemijskom sastavu, prvenstveno o koncentracijama organskih makromolekula (proteini, glikozaminoglikani, lipidi), te anorganskih i organskih iona (magnezij, citrat). Uloga glikozaminoglikana (GAG) naizgled je kontroverzna (imaju i inhibitorška i promotorska svojstva), a fokus naših istraživanja je na djelovanju GAG u različitim fazama nastajanja CaOx kamenaca in vitro. Objavljena su dva rada u časopisu Collegium Antropologicum (81,82). U prvom radu određeni su fizikalno-kemijski te metabolički parametri odgovorni za urolitijazu i to u prvom jutarnjem urinu. Za metaboličke biokemijske parametre u mokraćama ispitanika i kontrola izračunati su indeksi rizika stvaranja kamenaca. Pokazana je veza, odnosno djelovanje promotora i inhibitora (kao npr. glikozaminoglikana, GAG) u procesu nastajanja kamenaca. Predložena je mogućnost korištenja prvoga jutarnjega urina za određivanje biokemijskih parametara

PRILOG 1.:  
 anketa metabolička-obrazac  
 APPENDIX 1.:  
 Questionnaire metabolic-form

**ANKETNI UPITNIK – UROLITIJAZA**

1.	Ime i prezime	
2.	JMBG	
3.	Adresa:	
4.	Mjesto stanovanja	
5.	Broj telefona	Kućni: / Mobitel: /
6.	Zanimanje	
7.	Spol	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ž
8.	Datum rođenja	
9.	Visina	cm
10.	Težina	kg
11.	Indeks tjelesne mase (BMI)	
12.	Datum zadnje kontrole	
13.	Broj kartona na urologiji:	

PRISUTNOST KAMENCA –podaci za bolesnike s urolitijazom/kontrole

1.	Broj epizoda izmokrenih/operiranih kamenaca	
2.	Eliminacija kamenca (spontano/operativno)	
3.	Broj uroepitelih stanica u urinu	
4.	RTG/UZV potvrda kamenca	
5.	Veličina kamenca	
6.	Smještaj kamenca	
7.	Sastav kamenca	

- procjena pojave i recidiva urolitijaze u pacijenata s osteoporozom na th bifosfonatima

1.	Kada je utvrđena osteoporoza?	godine
2.	Koliki je bio T score kralježnice i kukova?	Kralježnice:
		Kukova:
3.	Koliki su bili osteokalcin i pirilinks D? (ako postoje podaci)	Osteokalcin:
		Pirilinks D:
4.	Kada ste počeli uzimati bifosfonat?	godine
5.	Koji?	
6.	Koliko dugo ste uzimali navedeni lijek?	godina    mjeseci



PRILOG 1.:  
(nastavak)  
APPENDIX 1.:  
(continued)

**METABOLIČKA OBRADA**

parametar	rezultat	jedinica	ref. vrijednost
E			
Hb			
MCV			
MCH			
MCHC			
L			
Trb			
Ca			
Mg			
P			
Na			
K			
Cl			
Ca <sup>2+</sup>			
Mg <sup>2+</sup>			
Urea			
Kreatinin			
Proteini			
Albumini			
Mokraćna kiselina			
Kolesterol			
Trigliceridi			
HDL			
LDL			
GUK			
Bilirubin			
CRP			
Transferin			
BAP			
ALP			
PTH			
Kalcitonin			
1-25-OH vitamin D			
25-OH vitamin D			
Ionizirani Ca			
B-crosslaps			
IL-1 $\beta$			
IL-6			
Ceruloplazmin			
OPG			
RANKL			
OP			

PRILOG 1.: (nastavak)  
 APPENDIX 1.: (continued)

24h urin

parametar	rezultat	jedinica	ref. vrijednost
volumen			
Ca			
Mg			
P			
Na			
K			
Cl			
kreatinin			
proteini			
mokraćna kiselina			
oksalati			
citrati			
glikozaminoglikani			

Prvi jutarnji urin

parametar	rezultat	jedinica	ref. vrijednost
pH			
volumen			
specifična težina			
bakterije			
eritrociti			
leukociti			
Ca			
Mg			
P			
Na			
K			
Cl			
kreatinin			
proteini			
mokraćna kiselina			
oksalati			
citrati			
glikozaminoglikani			

Broj uroepitelnih stanica u urinu:

Drugi jutarnji urin

parametar	rezultat	jedinica	ref. vrijednost
pirilinks D			
osteokalcin			

mokraće, iako je njihovo određivanje u 24-satnom urinu znatno češće ("zlatni standard"), (81). U drugom radu su dani rezultati bazičnih istraživanja pripreme i karakterizacije te topljivosti magnezijeva hidrogenurata oktahidrata,  $(\text{Mg}(\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O})$ , mogućega sastojka mokraćnih i/ili bubrežnih kamenaca. Kristali  $(\text{Mg}(\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O})$ , (kristalografski različite faze I i faza II), pripremljeni su i karakterizirani s više fizikalno-kemijskih metoda (rentgenska

difrakcijska analiza, RTG, infracrvena spektroskopijska analiza, FTIR, svjetlosna mikroskopija), a konstanta produkta topljivosti,  $K_{sp}$ ,  $(\text{Mg}(\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O})$ , faze I u vodi pri 37°C i faze II pri različitim temperaturama i u različitim otapalima (razrijeđene vodene otopine magnezij klorida te mokraćne kiseline) bila je određena mjerenjem koncentracija magnezija i mokraćne kiseline u otopini. U ravnotežnim uvjetima, topljivost faze II niža je u prisutnosti magnezijevih

PRILOG 2.:  
anketa prehrana-obrazac  
APPENDIX 2.:  
Questionnaire food-form

**ANKETNI LISTIĆ O NAVIKAMA I PREHRANI**

1.	Ime i prezime	
2.	Datum rođenja	
3.	Mjesto rođenja	
4.	Spol	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ž
5.	Adresa	
6.	Koliko dugo živite na toj adresi?	
7.	Visina	cm
8.	Težina	kg
9.	Bračno stanje	
10.	Koju sta školu završili?	
11.	Podaci o zaposlenju	Koliko dugo?    godina    mjeseci
12.	Vas posao je (bio)	
13.	Jeste li se bavili aktivno ili rekreativno nekim sportom?	<input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Ne
	Kojim?	
	Koliko puta tjedno?	
	Koliko vremena?    sati    minuta	
	Koliko dugo?    godina    mjeseci	
14.	Kako ocjenjujete osobnu dnevnu tjelesnu aktivnost?	
15.	Izlažete li se suncu?	<input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Ne
	Koliko prosječno sati na dan u ljetnim mjesecima?	
	Koliko prosječno sati na dan u zimskim mjesecima?	
16.	Imate li u užoj obitelji oboljelih od:	<input type="checkbox"/> osteoporoze
		<input type="checkbox"/> šećerne bolesti
		<input type="checkbox"/> bolesti probave
		<input type="checkbox"/> hiperlipidemije
		<input type="checkbox"/> kardiovaskularne bolesti
		<input type="checkbox"/> povećanog krvnog tlaka
		<input type="checkbox"/> raka
		<input type="checkbox"/> gojaznosti
17.	Jeste li imali prijeloma?	<input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Ne
	Koliko puta?	Kada?    godine
	Prijelom: <input type="checkbox"/> noge	<input type="checkbox"/> ključne kosti
	<input type="checkbox"/> ruke	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> kuka	
	Gdje i kako e došlo do prijeloma? (npr. kod kuće/pad)	
18.	Koristite li neki diuretik?	<input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Ne
	Koji?	
	Koliko vremena?    godina    mjeseci	
19.	Pušite li?	<input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Trenutno ne <input type="checkbox"/> Nikada
	Koliko cigareta na dan?	
	Koliko godina ste bili pušač/pušite?	
	Koliko godina ne pušite?	

PRILOG 2.:  
 (nastavak)  
 APPENDIX 2.:  
 (continued)

20.	Jeste li u zadnjih godinu dana koristili kalcij (najmanje jednom tjedno)?	<input type="checkbox"/> Da	<input type="checkbox"/> Ne
		Koliko tableta?	
		Koliko godina?	
		Od:	
21.	Jesteli u zadnjih godinu dana koristili vit. D (najmanje jednom tjedno)?	<input type="checkbox"/> Da	<input type="checkbox"/> Ne
		Koliko tableta/kapi?	
		U količini od:	
22.	Koliko često konzumirate mlijeko i mliječne proizvode?		

**SAMO ZA ŽENE**

- S koliko godina ste dobili prvu menstruaciju? godina
- Jeste li u menopauzi?  Da  Ne  
S koliko godina ste ušli u menopauzu? godin
- Kako ocjenjujete svoje menstrualne cikluse?
- Jeste li ikad zatrudnjeli?  Da  Ne  
Kako je završila vaša prva trudnoća?  
S koliko godina ste prvi puta rodili? godina
- Jeste li dojili?  Da  Ne  
Koliko dugo? mjeseci  
Koliko djece?
- Jeste li ikad koristili hormonalna kontraceptivna sredstva?  Ne  Da, još sad  Da, ali ne više  
Koliko dugo ste ih koristili?  
Koliko ste godina imali kad ste ih počeli koristiti?
- Jeste li ginekološki operirani (dojka, maternica, jajnici)?  Da  Ne  
Koje godine? godine  
Zbog?

Anketu izvršio:

Datum: 9.12.2010

iona, dok je topljivost u prisutnosti mokraćne kiseline te u čistoj vodi približno ista (efekt zajedničkoga iona), (82). Nastavljena su istraživanja na razradi, odnosno poboljšanju kemijskih metoda za utvrđivanje ukupnoga inhibitorškoga kapaciteta urina (titracijska i taložna metoda). Određivanjem inhibitorškoga kapaciteta urina moguća je diskriminacija urina stvaralaca kamenaca od urina zdravih osoba. Do sada dobiveni rezultati titracijskom i taložnom metodom ukazuju na to da postoje razlike u inhibitorskom kapacitetu urina za kontrole i ispitanike. Rezultati obrade mokraće pacijenata, stvaralaca kamenaca, te mokraća kontrola, prezentirani su posterom te kratkim priopćenjem na šestom europskom simpoziju o urolitijazi (6th eULIS) koji se održao u Comu, Italija, u listopadu 2009., (83). Na poziv organizatora pripremljen je i rad koji je u tisku (84). Započete su analize istaloženih enkrustata na urolitičkim stentovima. Prema preliminarnim rezultatima istaloženi konkrementi na stentovima su po

kemijskom sastavu struviti (magnezijamonijevi fosfati), kalcijevi fosfati i kalcijevi oksalati, o čemu je referirano na XIII. Ružičkinim danima u Vukovaru održanim u rujnu 2010. godine (85). Dio rezultata tih istraživanja prikazan je i u radu Hrvoja Kuveždića, Vesne Babić-Ivančić, Vatroslava Šerića, Antuna Tucaka: „Nastajanje enkrustata transureteralnih „JJ“ proteza“ pripremljenom za ovaj broj Medicinskoga vjesnika (86).

Istraživanja etiopatogeneze litijaze, kao što je već rečeno, pokazuju da su faktori direktno odgovorni za nastanak kamenaca prekomjerna zasićenost mokraće i manjak inhibitora nastajanja kamenaca u mokraći bolesnika. Toksični učinak kalcijevoga oksalata dovodi do ozljeda renalnih stanica slobodnim radikalima, a povećava se i broj uroepitelnih stanica u urinu koje utječu na retenciju kristala i stvaranje kamenaca. Antioksidansi, koji sprječavaju lipidnu



peroksidaciju i smanjuju mogućnost oksidativne ozljede, imaju inhibitorni učinak na interakciju kristal-stanica u staničnim kulturama, tako da smanjuju broj ozljeđenih renalnih stanica. U pacijenata bi ti isti antioksidansi utjecali na smanjen broj apoptotičnih stanica te na taj način ne bi bilo staničnoga otpada odgovornoga za nukleaciju kristala. U istraživanjima koja su predmet interesa drugoga projekta „Prevenција stvaranja i recidiva mokraćnih kamenaca“ (voditelj dr. sc. Antun Tucak) cilj je utvrditi i) toksični učinak oksalata u staničnim kulturama psećih renalnih stanica te ii) sposobnost antioksidansa da inhibiraju interakcije kristal-stanica (npr. vitamin E, zeleni čaj, L-arginin). Na taj način bi se utvrdio učinak koji bi ti antioksidansi imali na pojavu recidiva u pacijenata s urolitijazom. Rezultati dobiveni istraživanjima na tom projektu rezultirali su s više radova indeksiranih u Current Contentsu od kojih navodimo nekoliko (87-91).

Razna klinička i epidemiološka istraživanja pokazala su da bolesnici s urolitijazom imaju ubranu koštanu pregradnju i smanjenu koštanu masu. Osteopontin (OPN) jest fosforilirani protein koji je rasprostranjen u mnogim tkivima, a dovodi se u vezu sa stvaranjem mokraćnih kamenaca. Snažan je inhibitor stvaranja i rasta kristala in vitro, dok se još raspravlja o njegovom učinku na adheziju kristala na tubularne epitelne stanice. Osteopontin također utječe na koštanu pregradnju, budući da potiče diferencijaciju i aktivnost osteoklasta. Novija istraživanja otkrila su važnu ulogu osteoprotegerina (OPG) i RANKL (receptor activator of NF-kappaB ligand) u procesu koštane pregradnje, a od ranije je poznato djelovanje nekih citokina. Te spoznaje bile su osnova istraživanja u trećem projektu „Osobitosti koštane pregradnje u bolesnika s urolitijazom“ voditeljice dr. sc. Jasminke Milas Ahić. Pretpostavka je da bolesnici s idiopatskom kalcijском urolitijazom imaju povećanu produkciju navedenih citokina koji potiču resorpciju kosti, što dovodi do smanjenja koštane mase. Promjene citokina su uključene u proces koštane pregradnje i mogle bi imati ulogu u gubitku koštane mase u bolesnika s recidivirajućom urolitijazom (porast tih citokina može dovesti do ubrzane resorpcije kosti). Ispitanicima s recidivirajućim kalcijским kamencima denzitometrijom je određena mineralna gustoća kostiju na lumbalnoj kralježnici i vratu bedrene kosti. Dobiveni su rezultati pokazali osteopeniju kod 45,8 % i osteoporozu kod 10,4 % bolesnika s recidivirajućom urolitijazom. U kontrolnoj grupi 30 % ispitanika imalo je osteopeniju, a niti jedan ispitanik nije imao osteoporozu. Snižena mineralna gustoća kosti između muških i ženskih pacijenata s recidivirajućom urolitijazom bila je 45,5 % prema 65,4 % , a rezultati su prezentirani i u navedenim radovima (92-96).

V. Vitart i sur. (97) pokazali su genetsku varijaciju unutar transporter gena SLC2A9, kojom su objasnili 1,7 do 5,3% razlike u koncentraciji mokraćne kiseline u serumu, te je povezali s razinom ekskrecije mokraćne kiseline i nastankom gihta. Potaknuti iznimnim rezultatom istraživanja tih znanstvenika započeta je suradnja s DNA laboratorijem Medicinskoga fakulteta u Osijeku, kako bi se istu varijaciju unutar transporter gena SLC2A9 pokušalo istražiti u pacijenata s mokraćnim kamencima. Istraživanja moguće povezanosti

pojave mokraćnih kamenaca urične kiseline s mutacijom uratnoga transporter gena rezultirala su objavljivanjem znanstvene publikacije (98).

## SUTRA

Veliki korak naprijed u istraživanjima urolitijaze bilo je uvođenje terapijske metode ESWL kojom se kamenac odstranjuje iz organizma čovjeka razbijanjem, čime je gotovo riješen terapijski tretman bolesti. ESWL je prije otprilike 25 godina otvorio novo poglavlje u liječenju bubrežnih kamenaca te urolitijazu na neki način «skinuo» s liste bolesti za koje treba pronaći rješenje jer se tim postupkom sve moglo otkloniti jednim jednodnevnim posjetom bolnici. Međutim, samo djelomice je rasvijetljena etiopatogeneza urolitijaze (odnosno nefrolitijaze), a nažalost, zasad još uvijek nemamo spoznaje o pravoj etiologiji, a time i o terapiji i profilaksi. Na osnovi dugogodišnjega rada i suradnje kemičara i medicinara koji su u tijeku, trebat će uz kemičare, biokemičare, liječnike raznih profila (urologe, nefrologe, nuklearne medicinare), fizičare, biologe uključiti i molekularne biologe u medicinu da bi svi zajedno pokušali suvremenim pristupima i spoznajama doći do novih spoznaja koja će podići na višu razinu i sama istraživanja, a time i rezultate što će pridonijeti ne samo razumijevanju procesa nastanka i stvaranja kamenca koji je multifaktorijalan i na koji utječe niz čimbenika već i njihovoj prevenciji. U tome će pomoći i upoznavanje novih metoda i tehnika (kako eksperimentalnih tako i instrumentalnih, računskih i statističkih), rad na njima, njihovom razvoju te uvođenju u istraživanja o urolitijazi. Profilaksi (sprečavanju nastanka kamenaca) pridonijet će i daljnji razvoj te evaluacija jednostavnih kemijskih taložnih metoda na kojima se radi, na jednom već spomenutom projektu u okviru programa na Medicinskom fakultetu u Osijeku. Razradom te evaluacijom tih metoda moglo bi se u budućnosti razlikovati urine stvaralaca kamenaca od urina zdravih osoba. Dodatno analizirajući još neke parametre koji su povezani s izlučivanjem enkrustata na urološkom stentu tražit će se uzrok njihove pojave što će biti tema i predmet istraživanja jedne disertacije, a u eventualnim daljnjim istraživanjima definirat će se modelni sustav (oksalatni, fosfatni) u kojem će se istražiti taloženje, odnosno inhibicija nastajanja enkrustata na spomenutim stentovima modificiranom metodom opisanom u radu H. Füredi-Milhofer i sur. (99). U tijeku su i pripreme na predloženim istraživanjima utjecaja GAG-a (promotora ili inhibitora nastanka kamenaca) u jednostavnim modelnim sustavima koja će se započeti i raditi u ovisnosti o mogućnostima (ljudskim, materijalnim) na samom projektu. Uvođenje istraživanja na staničnim kulturama (na drugom projektu u okviru već spomenutog programa) u razjašnjavanju nefrolitijaze i/ili urolitijaze donosi nove poglede na procese koji se događaju na molekularnoj razini. Novija istraživanja su pokazala da je značajan promotor u stvaranju kamenca, veličina staničnoga oštećenja koje nastaje zbog pojave kristala u urinu. Kristali oštećuju epitelne stanice i uzrokuju povećanje koncentracije slobodnih radikala te vode do povećane apoptoze. Mijenja se i lipidni sastav membrana te dolazi do povećane količine lipida u urinu. Svi ti faktori potiču nukleaciju i rast kristala te dovode do stvaranja kamenca. Kod većine pacijenata mogu

se primijetiti promjene uzrokovane dugotrajnom izloženosti stanica prisutnim kristalima, što dovodi do oštećenja samih stanica. S obzirom na to da u organizmu postoje stanice neosjetljive na kristalna oštećenja, traži se način da se taj mehanizam iskoristi u terapiji urolitijaze (100).

Zahvala

Zahvaljujemo na potpori Ministarstvu znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske (projekti 219-2192190-2069, 219-2192190-2186, 219-2192190-2182, 098-0982904-2951).

#### LITERATURA / REFERENCES

1. Tucak A. Organizacija, provedba i dostignuća multicentričnog istraživanja urolitijaze u SR Hrvatskoj. *Med Vjesn* 1984;16(2): 43-50.
2. Klarica J. Ovisnost sastava bubrežnih kamenaca o životnoj dobi bolesnika. *Med Vjesn* 1984;16(2): 55-8.
3. Samaržija I, Molnar V, Mihoković S, Frömter F. Renalni transport cistina. *Med Vjesn* 1984;16(2):71-4.
4. Miškić H, Vidović M, Mareković Z. Poprečna ureterolitotomija. *Med Vjesn* 1984;16(2):91-6.
5. Mesarić Š, Milter I, Radonić M, Tucak A, Vlašić F, Matković B. Analiza mokraćnih kamenaca metodom infracrvene spektrometrije. *Med Vjesn* 1984;16(2):75-8.
6. Matković B, Mesarić Š. Analiza i klasifikacija bubrežnih kamenaca. *Med Vjesn* 1984;16(2):79-82.
7. Radonić R, Mesarić Š, Kuzmanić D. Analiza sastava bubrežnih kamenaca kliničkih bolesnika. *Med Vjesn* 1984;16(2):83-6.
8. Tucak A, Matković B, Mesarić Š, Galić J, Koproščec D, Milter I. Analiza bubrežnih kamenaca bolesnika liječenih na Odjelu za urologiju Opće bolnice Osijek. *Med Vjesn* 1984;16(2): 87-90.
9. Babić-Ivančić V, Uzelac M, Marković M, Füredi-Milhofer H. Utjecaj koncentracija kalcijevih, oksalatnih i fosfatnih iona na svojstva taloga kalcij-oksalata i kalcij-fosfata. *Med Vjesn* 1984;16(2): 59-64.
10. Marković M, Komunjer Lj, Škrčić D, Füredi-Milhofer H. Utjecaj glutaminske kiseline na taloženje kalcij oksalata. *Med Vjesn* 1984;16(2): 65-70.
11. Polić V, Belamarić M. Epidemiološka istraživanja nefrolitijaze kod radnika koji rade pod uvjetima visokih temperatura (Željezara Split). *Med Vjesn* 1984;16(2): 97-8.
12. Peljhan V, Tucak A, Galić J, Koproščec D, Dojčinov Lj, Butković Z, Venžera Z, Matoš I, Valek M. Učestalost urolitijaze u uvjetima visoke temperature radne okoline. *Med Vjesn* 1984;16(2): 99-102.
13. Utvić V. „O kamencu“ – Prva urološka publikacija iz osječke bolnice 1876. godine. *Med Vjesn* 1984;16(2):163-4.
14. Tucak A. Multicentrični program istraživanja nefrolitijaze u SR Hrvatskoj. Sadašnji rezultati i perspektive. *Med Vjesn* 1985;17(4): 125-6.
15. Füredi-Milhofer H, Radonić M. Važnost bazičnih fizičko-kemijskih istraživanja za razumijevanje patogeneze urolitijaze. *Med Vjesn* 1985;17(4):127-35.
16. Klarica J, Polić V. Epidemiološka istraživanja urolitijaze. Osvrt na istraživanje u SR Hrvatskoj. *Med Vjesn* 1985;17(4):137-40.
17. Dekanić D, Matković V. Metabolička obrada bolesnika s nefrolitijazom. *Med Vjesn* 1985;17(4):141-4.
18. Gabrić V, Derežić D. Kirurška terapija nefrolitijaze. Sadašnje stanje i perspektive. *Med Vjesn* 1985;17(4):145-148.
19. Škrčić D, Marković M, Füredi-Milhofer H. Utjecaj nekih aminokiselina na formiranje kalcij-oksalatnih mokraćnih kamenaca. I. kalcij-oksalat trihidrat. *Med Vjesn* 1985;17(4):149-56.
20. Brečević Lj, Kralj D. Utjecaj nekih aminokiselina na taloženje kalcij-oksalat dihidrata. *Med Vjesn* 1985;17(4):157-62.
21. Babić-Ivančić V, Uzelac M, Turčin R, Füredi-Milhofer H, Brničević N. Uvjeti nastajanja natrij-urata i kalcij-urata. *Med Vjesn* 1985;17(4):163-8.
22. Tucak A, Mesarić Š, Vlašić F, Galić J, Dlouhy B. Sastav bubrežnih kamenaca u pojedinim područjima SR Hrvatske. *Med Vjesn* 1985;17(4):169-74.
23. Venžera Z, Tucak A, Kuveždić M, Galić J, Vagner J, Kozmar D, Dlouhy B, Cetina N, Dekanić D. Kalcij i fosfati u serumu i 24-satnoj mokraći u odnosu na dob i spol. *Med Vjesn* 1985;17(4):179-82.
24. Galić J, Tucak A, Mesarić Š, Ugrai V, Gall D, Kozmar D, Venžera Z, Dlouhy B, Matković V, Dekanić D. Primarni hiperparatiroidizam u bolesnika s nefrolitijazom u sjeveroistočnoj Slavoniji i Baranji. *Med Vjesn* 1985;17(4): 187-90.
25. Kes P, Samoščanec S, Klancir S. Patogeneza arterijske hipertenzije u bolesnika s bubrežnim kamencima. *Med Vjesn* 1985;17(4):191-4.
26. Babić-Ivančić V, Füredi-Milhofer H, Uzelac M. Taloženje i topljivost mokraćne kiseline i natrij hidrogenurata. U: Tucak A, Radonić M, Füredi-Milhofer H, Dekanić D, Čečuk Lj. ur. *Urolitijaza, Osijek: Revija*; 1989. p. 160-8.
27. Babić-Ivančić V, Uzelac M, Marković M, Füredi-Milhofer H. Utjecaj kalcijevih, oksalatnih i fosfatnih iona na svojstva taloga kalcij-oksalata i kalcij-fosfata. U: Tucak A, Radonić M, Füredi-Milhofer H, Dekanić D, Čečuk Lj. ur. *Urolitijaza, Osijek: Revija*; 1989. p. 169-75.
28. Kralj D, Brečević Lj. Taloženje i transformacija kalcij-oksalat dihidrata u prisutnosti aminokiselina. U: Tucak A, Radonić M, Füredi-Milhofer H, Dekanić D, Čečuk Lj. ur. *Urolitijaza, Osijek: Revija*; 1989. p. 183-9.
29. Škrčić D, Kralj D, Brečević Lj. Taloženje i transformacija kalcij-oksalat hidrata. U: Tucak A, Radonić M, Füredi-Milhofer H, Dekanić D, Čečuk Lj. ur. *Urolitijaza, Osijek: Revija*; 1989. p. 176-82.
30. Škrčić D, Marković M, Komunjer Lj, Füredi-Milhofer H. Utjecaj nekih aminokiselina na taloženje kalcij oksalata. U: Tucak A, Radonić M, Füredi-Milhofer H, Dekanić D, Čečuk Lj. ur. *Urolitijaza, Osijek: Revija*; 1989. p. 190-201.
31. Hlady V. Interakcija makromolekula i kristala konstituenata bubrežnih kamenaca. U: Tucak A, Radonić M, Füredi-Milhofer H, Dekanić D, Čečuk Lj. ur. *Urolitijaza, Osijek: Revija*; 1989. p., 202-11.
32. Marković M, Vicković Đ, Pavković N. Metode testiranja urina obzirom na taloženje kalcijevih soli. U: Tucak A, Radonić M, Füredi-Milhofer H, Dekanić D, Čečuk Lj. ur. *Urolitijaza, Osijek: Revija*; 1989. p. 212-18.
33. Šarinić P. Hrvatska urologija od 1945. do 1995. godine. *Med Vjesn* 2004;36(1-4):17-28.
34. Babić-Ivančić V, Marković M, Tucak A, Dekanić D, Cvijetić S, Šerić V, Füredi-Milhofer H. Trideset godina u nefrolitijazi; suradnja kemičara i urologa. *Med Vjesn* 2004;36(1-4):125-43.
35. Füredi-Milhofer H. Biološka, normalna i patološka mineralizacija u ljudskom organizmu: sličnosti i razlike. *Med Vjesn* 2004;36(1-4):145-7.
36. Cvijetić S, Babić-Ivančić V, Tucak A, Füredi-Milhofer H. Mineralna gustoća kosti u bolesnika s urolitijazom – studija praćenja. *Med Vjesn* 2004;36(1-4):149-53.
37. Šerić V, Kozmar D, Wagner J, Tucak A, Babić-Ivančić V. Analiza bubrežnih kamenaca metodom IR spektroskopije. *Med Vjesn* 2004;36(1-4):156-66.
38. Kuveždić H. Neinvazivno odstranjivanje kamenaca mokraćnog sustava: Iskustva Klinike za urologiju Kliničke bolnice Osijek. *Med Vjesn* 2004;36(1-4):167-72.
39. Achilles W, Dekanić D, Burk M, Schalk Ch, Tucak A, Kerner I. Crystal growth of Calcium oxalate in urine of stone-formers and normal controls. *Urol Res* 1991;19: 159-64.
40. Babić-Ivančić V, Cvijetić Avdagić S, Šerić V, Kontrec J, Tucak A, Füredi-Milhofer H, Marković M. Metabolic evaluation of urolithiasis patients from eastern Croatia. *Collegium Antropologicum*, 2004;32(5):350-6.

41. Babić-Ivančić V, Füredi –Milhofer H, Brown WE, Gregory TM. Precipitation Diagrams and Solubility of Uric Acid Dihydrate. *J Crystal Growth* 1987; 8: 581-7.
42. Babić-Ivančić V, Füredi-Milhofer H, Brničević N, Marković M. Precipitation and Solubility of Calcium Hydrogenurate Hexahydrate. *J Res Natl Inst Stand Technol* 1992; 97: 365-72.
43. Babić-Ivančić V, Füredi-Milhofer H, Purgarić B, Brničević N, Despotović Z. Precipitation of Calcium Oxalates from High Ionic Strength Solutions. III. The Influence of Reactant Concentrations on the Properties of the Precipitates. *J Crystal Growth* 1985; 71: 655-63.
44. Babić-Ivančić V, Kontrec J, Brečević Lj. Formation and transformation of struvite and newberyite in aqueous solutions under conditions similar to physiological. *Urol Res*, 2004; 32:350-56.
45. Babić-Ivančić V, Kontrec J, Kralj D, Brečević Lj. Precipitation Diagrams of Struvite and Dissolution Kinetics of Different Struvite Morphologies. *Croat Chem Acta* 2002; 75: 89-106.
46. Benković J, Füredi-Milhofer H, Hlady V, Čvorišćec D, Stavljenić-Rukavina A. Effect of Tam-Horsfall Protein on Calcium Oxalate Precipitation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 705-10.
47. Brečević Lj, Škrtić D, Garside J. Transformation of calcium oxalate hydrates. *J Crystal Growth* 1986; 74:399-408.
48. Brečević Lj, Škrtić D. The transformation of calcium oxalate dihydrate in high ionic strength solutions. In: Jančić SJ, deJong EJ, ur. *Industrial Crystallization 84..* Amsterdam: Elsevier, 1984: 409-12.
49. Cvijetić S, Füredi-Milhofer H, Babić-Ivančić V, Tucak A, Galić J, Dekanić-Ožegović D. Bone mineral Density Loss in Patients with Urolithiasis: a Follow-Up Study. *Arch Med Res* 2002; 33: 152-7.
50. Füredi-Milhofer H, Babić-Ivančić V, Milat O, Brown WE, Gregory TM. Precipitation of Sodium Acid Urate from Electrolyte Solutions. *J Crystal Growth* 1987; 83: 572-80.
51. Füredi-Milhofer H, Babić-Ivančić V, Brničević N, Uzelac M. Precipitation and solubility of calcium hydrogenurate hexahydrate. U: Gasser G, Vahlensieck W, ur. *Pathog Klinik der Harnstein XIII.* Darmstadt: Steinkopff-Verlag; 1988. p. 195-8.
52. Füredi-Milhofer H, Kiss K, Kahana F, Sarig S. New Method for Discriminating Between Calcium Stone Formers and Healthy Individuals. *Brit J Urol* 1993; 71: 137-42.
53. Füredi-Milhofer H, Marković M, Komunjer Lj, Purgarić B, Babić-Ivančić V. The Use of precipitation Diagrams in the Determination of Critical Supersaturation for Homogeneous Nucleation. *Croat Chem Acta* 1977; 50: 139-154.
54. Füredi-Milhofer H, Sarig S. Interactions Between Polyelectrolytes and Sparingly Soluble salts. *Prog Cryst Growth Charact Mater* 1996; 32: 45-74.
55. Füredi-Milhofer H. Precipitation and Interfacial Phenomena in Biological Mineralization. *Croat Chem Acta* 1983; 56: 721-40.
56. Füredi-Milhofer H.; Babić-Ivančić V.; Brečević Lj, Filipović-Vinceković N.; Kralj D. Komunjer Lj, Marković M, Škrtić D. Factors Influencing Nucleation from Solutions Supersaturated to Different Crystal Hydrates. *Colloids and Surfaces* 1990; 48:219-30.
57. Füredi-Milhofer H, Marković M, Uzelac M. Precipitation and Solubility of Calcium Phosphates and Oxalates in the System  $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{H}_3\text{PO}_4 - \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 - \text{NaCl} - \text{H}_2\text{O}$ , *J Crystal Growth* 1987; 80:60-8.
58. Füredi-Milhofer H, Škrtić D, Marković M, Komunjer Lj. (1981): Crystal Growth and Aggregation of Calcium Oxalate in High Ionic Strength Solutions, In: *Urolithiasis; Clinical and Basic Research*, L.H. Smith, W.G. Robertson, B.L. Finlayson, eds., New York, London: Plenum Press, 1981. p. 401-9.
59. Füredi-Milhofer, H.; Škrtić, D.; Marković M, Komunjer Lj. Kinetic Analysis of the Influence of Additives on Spontaneous Precipitation from Electrolytic Solutions, *Prog Colloid Polymer Sci* 1988; 77: 195-207.
60. Komunjer Lj, Marković M, Füredi-Milhofer H. Influence of Amino Acids on the Precipitation Kinetics of Calcium Oxalate Monohydrate, 1993; *J Crystal Growth* 132:122-8.
61. Kontrec J, Babić-Ivančić V, Brečević Lj. Formation and morphology of struvite and newberyite in aqueous solutions at 25 and 37°C. *Collegium Antropologicum*, 2005;29(1):281-6.
62. Marković M, Komunjer Lj, Füredi-Milhofer H, Škrtić D, Sarig S. Precipitation of calcium oxalates from high ionic strength solutions. VII. Influence of glutamic acid. *J Crystal Growth* 1988; 88:118-24.
63. Marković M, Škrtić D, Füredi-Milhofer H. Precipitation of calcium oxalates from high ionic strength solutions. II. Aggregation of calcium oxalate trihydrate. *J Crystal Growth* 1984; 67:645-53.;
64. Marković M, Vicković Đ. Methods for testing urines for the precipitation of calcium salts. U: *Excerpta Medica: Proceedings of the 1st European Symposium on Urolithiasis.* Amsterdam, Hong Kong, Princeton, Sydney, Tokio: 1990. p. 114-6.
65. Marković M, Füredi-Milhofer H. Precipitation of Calcium Oxalates from High Ionic Strength Solutions. Part 6. Kinetics of Precipitation from Solutions Supersaturated in Calcium Oxalates and Phosphates. *J Chem Soc, Faraday Trans. (1 84)*1988; 1301-10.
66. Marković M, Füredi-Milhofer H. Kinetics of Precipitation of Calcium Oxalates and Phosphates from Solutions Supersaturated with Both Solid Phases, In: *Pathogenese und Klinik der Harnsteine XIII*, G. Gasser, W. Vahlensieck, eds., Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 1988; pp. 173-7.
67. Marković M, Komunjer Lj. A New Method to Follow Crystal Growth by Coulter Counter, *J Crystal Growth* 1979;46:701-5.
68. Marković M, Komunjer Lj, Füredi-Milhofer H. Investigations of Precipitation Processes by Particle Size Analysis. In: *Industrial Crystallization 78*, E.J. de Jong, ed., Amsterdam: North Holland Publ., 1979; pp. 65-74.
69. Sikirić M, Babić-Ivančić V, Milat O, Füredi-Milhofer H. Factor Influencing Additive Interactions with Calcium Hydrogenphosphate Dihydrate Crystals. *Langmuir* 2000; 16: 9261-66.
70. Sikirić M, Babić-Ivančić V, Tonković M. Precipitation of calcium oxalate and calcium phosphate in the presence of uric acid. *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 1997; 121: 145-50.
71. Škrtić D, Marković M, Füredi-Milhofer H. Precipitation of calcium oxalates from high ionic strength solutions. IV. Testing of kinetic models. *J Crystal Growth* 1987; 79:791-96.
72. Škrtić D, Marković M, Komunjer Lj, Füredi-Milhofer H. Precipitation of calcium oxalates from high ionic strength solutions. I. Kinetics of spontaneous precipitation of calcium oxalate trihydrate. *J Crystal Growth* 1984; 66:431-40.
73. Škrtić D, Komunjer Lj, Füredi-Milhofer H, Hlady V, Marković M, Miculinić J. Multiple Effect of Aminoacids and Tamm-Horsfall Glycoprotein on the Precipitation of Calcium Oxalate. In: *Urolithiasis*, V.R. Walker, R.A.L. Sutton, E.C.B. Cameron, C.Y.C. Pak and W.G. Robertson, eds., New York, London: Plenum Press, 1990; pp. 181-85.
74. Tucak A, Cvijetić S, Babić-Ivančić V, Dekanić-Ožegović D, Kerner I, Zorić I. Bone mineral density and calcium metabolism in patients with urolithiasis. *Period Biol* 2000; 102: 77-81.
75. Tucak A, Gotovac A, Moravek P. Extracorporeal Shock wave Lithotripsy (ESWL)-a report on the first 500 patients. *Sbor. Věd. Praci LF UK Hradec Kralove*, 1991; 34:359-66.
76. Tucak A, Kalem T, Cvijetić S, Galić J, Prlić D, Zorić I, Dekanić-Ožegović D. The incidence and risk factors of urolithiasis in active working population of the Osijek community: an epidemiology study. *Per Biol* 2000; 102(4):431-5.
77. Tucak A, Kuveždić H, Koproščec D, Matoš I, Kalem T. Extracorporeal Shock wave Lithotripsy- A six month Follow up, *Cro Med J*, 1992;33(1):35-8.
78. Tucak A, Šerić V, Kozmar D, Sikirić M, Zorić I, Babić-Ivančić V. Correlation of urine metabolic factors and urinary stones composition. *Period Biol* 1999; 101: 35 - 44.
79. Kuveždić H, Tucak A, Perić N, Prlić D, Zorić I, Galić R. ESWL Treatment of Urinary Stones in Children – The Overview of 14 Years of Experience. *Collegium Antropologicum* 2003;27(suppl 1):71-5.



80. Bernardi-Opačak T, Babić-Ivančić V, Marić I. Urolitijaza iz molekularne perspektive. *Med Vjesn* 2009;41(1-2):29-31.
81. Šerić V, Dutour-Sikirić M, Mihaljević I, Tucak-Zorić S, Bilić-Čurčić I, Babić-Ivančić V. Metabolic and physico-chemical urolithiasis parameters in the first morning urine. *Coll antropolog.* 2009; 33(S2):85-91.
82. Babić-Ivančić V, Jendric M, Šoštarić N, Opačak-Bernardi T, Tucak Zorić S, Dutour Sikirić M. Influence of pH, temperature and common ion on magnesium hydrogenurate octahydrate solubility. *Coll Antropolog.* 2010;34(S1):259-66.
83. Opačak-Bernardi T, Babić-Ivančić V, Šerić V, Marković M, Füredi-Milhofer H, Marić I, Smolić R, Smolić M, Tucak A. Evaluation of methods for urine inhibitory potential for precipitation of calcium oxalate. Abstracts 6<sup>th</sup> Euroolithiasis (eULIS) Society Symposium (14<sup>th</sup> European Symposium on Urolithiasis), 15-17 October 2009 – Como, Italy. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2009;81(3):132-132.
84. Opačak-Bernardi T, Babić-Ivančić V, Šerić V, Marković M, Füredi-Milhofer H, Marić I, Smolić R, Smolić M, Tucak A. Evaluation of methods for urine inhibitory potential for precipitation of calcium oxalate. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2010, in press.
85. Babić-Ivančić V, Kuveždić H, Šerić V, Tucak A. Nastajanje enkrustata na urološkim stentovima. *Knjiga sažetaka. XIII. Ružičkine dani*, 16. i 17. rujna 2010., Vukovar, Hrvatska. str. 101-101.
86. Kuveždić H, Babić-Ivančić V, Šerić V, Tucak A. Nastajanje enkrustata transureteralnih „JJ“ proteza. *Ibid.*, (*Med Vjesn* 2010, in press).
87. Bilić-Čurčić I, Milas-Ahić J, Smolić M, Smolić R, Mihaljević I, Tucak-Zorić S. Urolithiasis and Osteoporosis: clinical relevance and therapeutic implications. *Coll Antropol.* 2009;33,S2:189-92.
88. Mihaljević I, Mudri D, Smolić R, Smolić M, Tucak-Zorić S. Biochemical bone turnover markers: significance in patients with osteoporosis. *Coll Antropol.* 2009;33(S2):21-4.
89. Smith RM, Smolić R, Volarević M, Wu GY. Positional effects and strand preference of RNA interference against hepatitis C virus target sequences. *Journal of Viral Hepatitis.* 2007;14(3):194-212.
90. Volarević M, Smolić R, Wu CH, Wu GY. Potential role of RNAi in the treatment of HCV infection. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2007;5(5): 823-31.
91. Volarević M, Wu CH, Smolić R, Andorfer JH, Wu GY. A Novel G418 Conjugate Results In Targeted Selection of Genetically Protected Hepatocytes without Bystander Toxicity. *Bioconjugate chemistry.* 2007;6:1965-71.
92. Jakić M, Lovčić V, Klarić D, Mihaljević D, Zibar L, Jakić M, Marić I. Are Lipoprotein Disturbances in Chronic Hemodialyzed Patients Only Renal Failure Related? *Coll antropol.* 2010;34:181-88.
93. Jakić M, Mihaljević D, Zibar L, Jakić M, Kotromanović Ž, Roguljić H. Sensorineural Hearing Loss in Hemodialysis Patients. *Coll Antropol.* 2010;34:165-71.
94. Kaštelan D, Lozo P, Stamenković D, Miskić B, Vlak T, Kolak Ž, Milas Ahić J, Altabas V, Crnčević Orlić Ž, Koršić M. Preference for weekly and monthly bisphosphonates among patients with postmenopausal osteoporosis : results from the Croatian PROMO Study. *Clinical Rheumatology.* 2009;28(3):321-26.
95. Tucak-Zorić S, Bilić Čurčić I, Mihalj H, Dumančić Ž, Zelić Ž, Majetić Cetina N, Smolić R, Volarević M, Missoni S, Tomljenović A, Szivoczka L, Duraković Z, Xi H, Chakarabarty R; Deka R; Tucak A, Rudan P. Prevalence of metabolic syndrome in the interior of Croatia : the Baranja region. *Coll Antropol.* 2008;32(3):659-65.
96. Uremović M, Cvijetić S, Bošnjak-Pašić M, Šerić V, Vidrih B, Demarin V. Impairment of proprioception after whiplash injury. *Coll Antropol.* 2007;31(3):823-27.
97. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration and gout. *Nat Genet* 2008;40:437-42.
98. Polašek O, Gunjača G, Kolčić I, Zgaga L, Džijan S, Smolić R, Smolić M, Milas-Ahić J, Šerić V, Galić J, Tucak-Zorić S, Tucak A, Rudan I, Lauc G. Association of Nephrolithiasis and Gene for Glucose Transporter Type 9 (SLC2A9): Study of 45 Patients. *Croat Med J.* 2010;51:48-53.
99. Dutour Sikirić M, Gergely C, Elkaim R, Wachtel E, Cuisinier F JG, Füredi-Milhofer H. Biomimetic organic-inorganic nanocomposite coatings for titanium implants. *Journal biomed materials res. Part A.* 2009;89(3):759-71.
100. Dal Moro F, Mancini M, Tavolini IM, De Marco V, Bassi P. Cellular and molecular gateways to urolithiasis: A new insight. *Urologia Internationalis* 2005;74:193-7.



## THE IMPORTANCE OF COLLABORATION AND INTERDISCIPLINARY APPROACHES TO SOLVING PROBLEMS OF UROLITHIASIS: YESTERDAY, TODAY AND TOMORROW

<sup>1,2</sup>Vesna Babić-Ivančić\*, <sup>1</sup>Antun Tucak, <sup>3</sup>Milenko Marković, <sup>4,1</sup>Vatroslav Šerić,  
<sup>1,5</sup>Selma Cvijetić Avdagić, Helga Füredi-Milhofer<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine Osijek, J. J. Strossmayer University Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia

<sup>2</sup>Ruđer Bošković Institute, Bijenička 54, 10000 Zagreb, Croatia

<sup>3</sup>Paffenbarger Research Center (ADAF), NIST material Science and Engineering Laboratory, Polymer Division, Gaithersburg, MD 20899-0001, USA

<sup>4</sup>Clinical Hospital Center Osijek, Division of Clinical Laboratory Diagnostics, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia

<sup>5</sup>Institute for Medical Research and Occupational Health, Ksaverska 2, 10001 Zagreb, Croatia

<sup>6</sup>Casali Institute of Applied Chemistry, Institute of Chemistry, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel

\* Corresponding author: V. Babić-Ivančić

Laboratory for precipitation processes, Division of materials chemistry, Ruđer Bošković Institute, Bijenička 54, 10 000 Zagreb  
tel: 01 45 71 209 / fax: 01 46 80 098 / e-mail: ivancic@irb.hr / vbivancic@mefos.hr

Review

### ABSTRACT

Collaboration between chemists, physicians and urologists from the Ruđer Bošković Institute, the Institute for Medical Research and the Occupational Health and Clinical Hospital Osijek, has started more than 30 years ago through the projects in the field of urolithiasis. Those investigations have contributed to new understandings of risk factors for kidney stones formation and also for diagnostic and therapy of urolithiasis. Several articles have been published in the journal „Medicinski vjesnik“ (1984 and 1985) and in the book „Urolitijaza (1989). The article published in 2004 (Babić-Ivančić V, et al; Medicinski vjesnik presented the review of basic and clinical investigations which results have been published in scientific journals or presented at the scientific conferences til 2004 and financed by the Croatian Ministry of Science, European Union, USA or TEMPUS. This article presents the results of investigations from 2004 until today and also gives a vision about future scope in this issue.

**Key words:** Research; Inerdisciplinary studies; Review; Risk Factors; Urolithiasis – pathology, prevention & control, urine

Acknowledgements:

The support granted by Croatian Ministry of Science, education and sports (projects 219-2192190-2069, 219-2192190-2186, 219-2192190-2182, 098-0982904-2951).