

# Na čemu se osniva hipoteza da je endemska nefropatija bolest prirodnog žarišta

Ante Hrabar i Borislav Aleraj

Zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske, Zagreb

Pregled

U D K 616.61

Prispjelo: 12. travnja 1988.

U radu su razmotrene epidemiološke karakteristike endemske nefropatije (EN), koje se poklapaju s karakteristikama bolesti prirodnih žarišta, te je iznesena originalna hipoteza o razlozima epidemske pojave EN u Brodskoj posavini 1956/57. godine. Prikazani su i rezultati »case-control« studije izloženosti bolesnika od EN mogućim faktorima vezanim uz lokaciju obradive zemlje, a koji govore u prilog

prirodno-žarišne etiološke hipoteze. Studijom je ustanovljeno da se raspored posjeda zdravih i bolesnih razlikuje. Mjesta s manjom zastupljenošću zdravih, a većim brojem bolesnih vlasnika, grupiraju se uz šumski biotop koji bi mogao odgovarati elementarnom prirodnom žarištu. Ovi rezultati, iako nisu dokaz, služe kao putokaz daljnjim istraživanjima.

**Ključne riječi:** endemska nefropatija, hipoteza, prirodno žarište

## 1.

Jedan od osnovnih predmeta rada epidemiologije je otkrivanje kauzalne povezanosti između bolesti i faktora koji je izazivaju, to jest otkrivanje etiologije nepoznatih bolesti.<sup>1</sup> Upravo takva je bolest i endemska nefropatija, čija je etiologija još uvijek nepoznata unatoč tridesetgodišnjim nastojanjima da se taj problem riješi. Do sada je postavljeno i evaluirano više od 50 pojedinačnih etioloških hipoteza. Većina od njih je odbačena, a samo neke su još uvijek aktualne pa i u centru pažnje. Njih je, međutim, teško potvrditi ili odbaciti, a još teže, s obzirom na dugotrajan prirodni tok endemske nefropatije, jednu od njih dokazati, bilo eksperimentom na životinjama, bilo koristeći se prirodnim eksperimentom na ljudima, jer se ovim drugim putem uspjelo dokazati da se kod endemske nefropatije ne radi o monogenom, autosomnom, dominantnom ni recesivnom, ili spolno vezanom nasljeđivanju, već je nastanak bolesti pod pretežnim utjecajem djelovanja egzogenih faktora iz okoline.<sup>2</sup> Na **tablici 1.** prikazane su glavne odbačene hipoteze a na **tablici 2.** hipoteze na kojima se još uvijek radi. Ako se analizirajući tablicu 2. izuzmu istraživanja iz genetske posredne hipoteza, koja imaju za cilj da objasne posredne etiološke faktore za nastanak manifestne bolesti, tj. da objasne predispoziciju za oboljevanje, ostaje da se iznesu elementi na kojima se zasnivaju druge dvije skupine hipoteza — toksična i virusna. U okviru virusne teorije istraživačka grupa Zavoda za zaštitu zdravlja SR Hrvatske postavila je početkom 70-tih godina hipotezu da je EN bolest prirodnog žarišta, izazvana virusom (najvjerojatnije dosada nepoznatim virusom) koji se održava među životinjama u divljoj prirodi. Cilj ovog rada je da se prikažu elementi na kojima se ta hipoteza zasniva i da se poduzetom epidemiološkom analitičkom metodom — »case-control« studijom nastoji hipotezu testirati. Treba spomenuti da sličnu zamisao nastoji dokazati i skupina rumunjskih istraživača,<sup>3,4</sup> a u tom smislu je i rad Vojnomedicinske akademije (VMA) u Višnjičevu.<sup>5</sup>

## 2. Na čemu se osniva hipoteza da je EN bolest prirodnog žarišta

Shematizirani princip funkcioniranja i održavanja neke bolesti prirodnog žarišta daje **slika 1.**, gdje se vidi da čovjek samo povremeno ulazi u prirodni ciklus održavanja infekcije između životinja vektora (arthropoda). Osobitosti bolesti prirodnih žarišta su oštra geografska ograničenost i mozaički raspored žarišta, te dugotrajna, stalna enzootsko-endemska aktivnost. Oscilacije u oboljevanju ljudi pri tome mogu biti posljedica većeg ili manjeg izlaganja prirodnom žarištu ili dinamike infekcije među životinjama, odnosno povremenih enzootija.

Prve tri navedene osobitosti, geografska ograničenost, mozaički raspored i endemičnost su glavne epidemiološke osobitosti i endemske nefropatije. Što se tiče oscilacija u oboljevanju ljudi, smatramo da je i ta osobitost prisutna u endemske nefropatije. Naime, postavlja se pitanje zašto se bolest u zapadnom dijelu Brodske posavine 1956/57. godine pojavila u epidemijском obliku,<sup>6</sup> dok za prethodno razdoblje postoje indicije da je bolest bila prisutna kao rijetka pojava.<sup>7</sup> Slična zapažanja o epidemijскоj pojavi bolesti registrirana su malo ranije u Bugarskoj<sup>8</sup> i dolini Kolubare.<sup>9</sup> Mišljenja smo da su melioracije i isušivanje tla u zapadnom dijelu Brodske posavine, u razdoblju od 1935. do 1955. godine (osobito nakon 1945.) kopanjem kanala Mrsunje, koja danas ima izgled rječice, omogućile češći ulaz i intenzivniji boravak ljudi na isušanim lokalitetima; pretpostavljenih elementarnih, arhaičnih prirodnih žarišta, što je rezultiralo upadljivim porastom broja oboljelih i umrlih 1956/57. godine.

## 3. Provjera hipoteze prirodno-žarišne bolesti

### 3.1. MATERIJAL I METODE

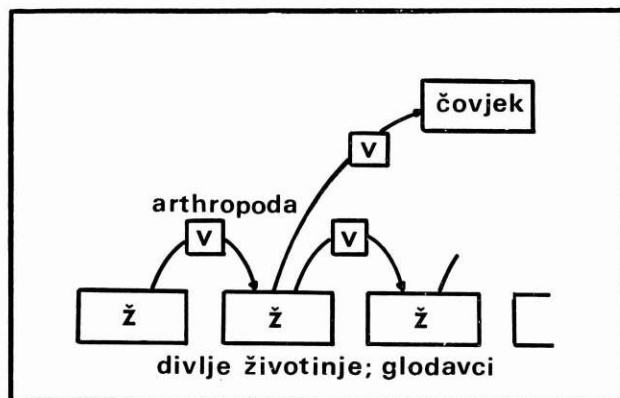
Jedan od pristupa evaluaciji spomenute etiološke hipoteze je analiza ekspozicije stanovnika endemskog područja na terenu. S tom namjerom koncipirana je epidemiološka case-control studija s analizom ekspozicije ispitanika prema vrsti i lokalitetu zemljišnih posjeda. Za ovu svrhu korišteni su podaci iz posjedovnih listova Ureda za katastar Općine Slavonski Brod, koji su za ovu svrhu stavljeni na uvid i korištenje.

**TABLICA 1.**  
**ODBAČENE HIPOTEZE**

*Genetska skupina*  
monogeno, autosomno dominantno ili recesivno nasljeđivanje  
spolno vezano nasljeđivanje  
*Toksiološka skupina*  
silicij (SiO<sub>2</sub>)  
olovo  
toksini *Aristolochia clematis*  
*Infektivna skupina*  
streptokoki  
leptospire  
*escherichia coli*  
ostale poznate bakterije  
corona virusi  
haantan virusi

**TABLICA 2.**  
**PREGLED GLAVNIH DANAS AKTUALNIH**  
**ETIOLOŠKIH HIPOTEZA ENDEMSKE**  
**NEFROPATIJE**

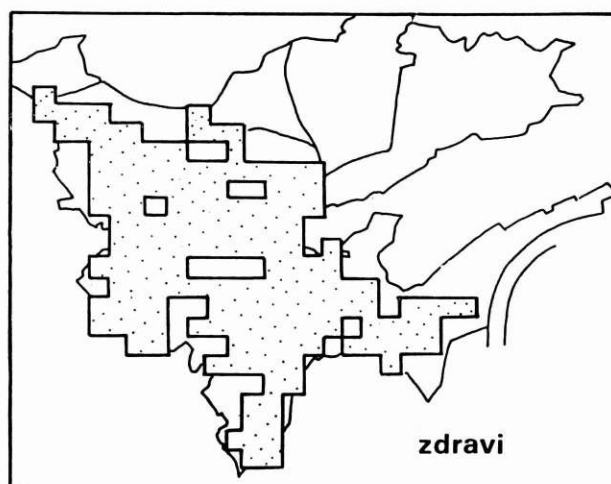
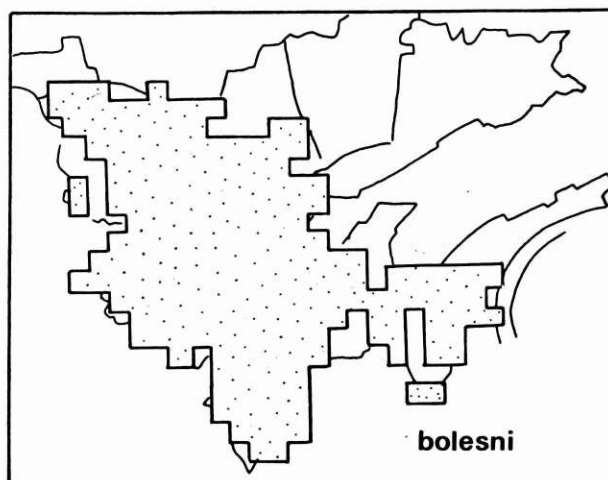
*Genetska hipoteza*  
Poligeno nasljeđivanje s nepotpunom ekspresijom gena uz prisutnost egzogenih faktora («predispozicija»)  
istražuju se:  
krvne grupe  
HLA sustav  
dermatoglifi  
i drugo  
*Toksička hipoteza*  
Opetovano natprosječno izlaganje nefrotoksičnim supstancama  
istražuju se:  
ochratoksin  
drugi toksični plijesni  
krom  
NO<sub>3</sub> (nitrati)  
*Virusna hipoteza*  
Opetovana i/ili sporo progresivna virusna infekcija  
istražuju se:  
oncorna virusi  
drugi virusi  
dosad nepoznati virusi



**SLIKA 1.**  
**Shematski prikaz prirodno-žarišne bolesti**

Uspoređene su dvije kategorije ispitanika: »bolesnici« od endemske nefropatije i »zdravi«. Od dvije skupine formirane su na temelju prihvaćenih dijagnostičkih kriterija za EN, koji su već objavljeni.<sup>10</sup> Klasificiranje ispitanika zahtijevalo je više-kratno longitudinalno praćenje svih stanovnika endemskog područja prema određenim biokemijskim, kliničkim i epidemiološkim parametrima.<sup>10</sup>

Analiza je provedena za dva susjedna endemska sela u zapadnoj Brodskoj posavini. I u jednom i u drugom selu u obradu su uzeti svi bolesnici (35, odnosno 23 osobe), a za komparaciju jednak broj zdravih osoba, odabranih među zdravim ispitanicima stratificiranim slučajnim izborom. Zdravi i bolesni ispitanici usklađeni su po dobi, spolu i dužini boravka u endemskom kraju. Analogna analiza načinjena je posebno za imigrante u endemsko područje, u kojih se utjecaji faktora okoline u pra-



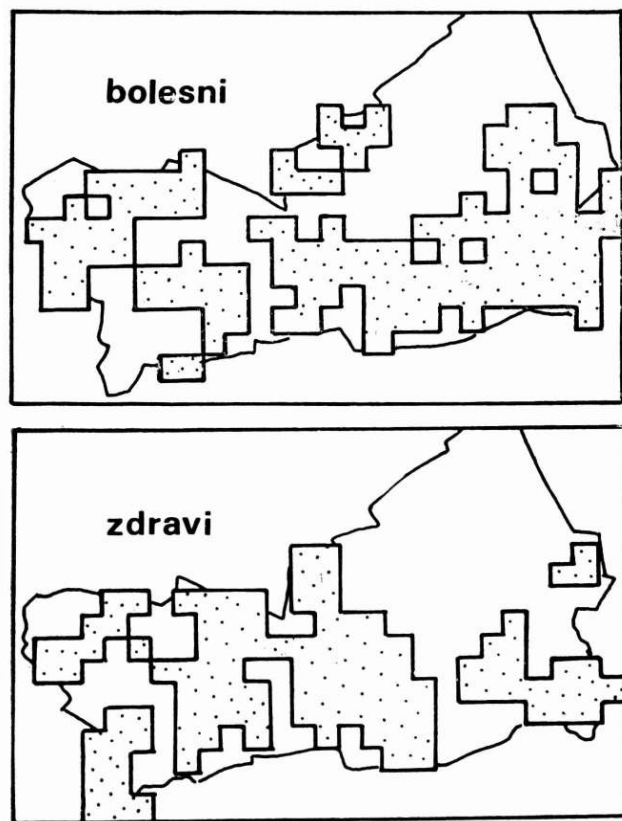
**SLIKA 2.**  
**Selo 1.**  
**Kvadranti zemljišta bolesnih i zdravih ispitanika.**  
**Razina promatranja: jednog i više vlasnika po kvadrantu**  
**M = 1:50000**

vilu mogu lakše uočiti. Iz tehničkih razloga obrađeno je samo jedno selo (9 bolesnih i 9 zdravih imigranata).

Podaci o zemljišnim posjedima svakog pojedinih ispitanika mapirani (kartirani) su tako da su pojedine čestice prema svom katastarskom broju locirane na karti katastarske općine i prenesene na preglednu kartu spomenutih sela pomoću kvadrantne mreže omjera 250x250 m (u prirodi), označene brojevima i slovima abecede. Tako je obrađeno i mapirano ukupno 3480 pojedinačnih katastarskih čestica, i to na nekoliko načina (razina): najmanje jedan ispitanik u kvadrantu, ili više ispitanika po kvadrantu. Obrada je obavljena ručno. Na kraju je načinjen terenski izvid.

### 3.2. REZULTATI

Neke od rezultata raznih faza obrade prikazuju dijagrami (slike 2—7). Slike 2. (za jedno selo) i 3. pokazuju da bolesni ispitanici imaju u cjelini nešto više posjeda nego zdravi, a time potencijalnu mogućnost intenzivnije ekspozicije na terenu.



SLIKA 3.

Selo 2.

Kvadranti zemljišta bolesnih i zdravih ispitanika  
Razina promatranja: jednog i više vlasnika po kvadrantu  
M = 1:50000

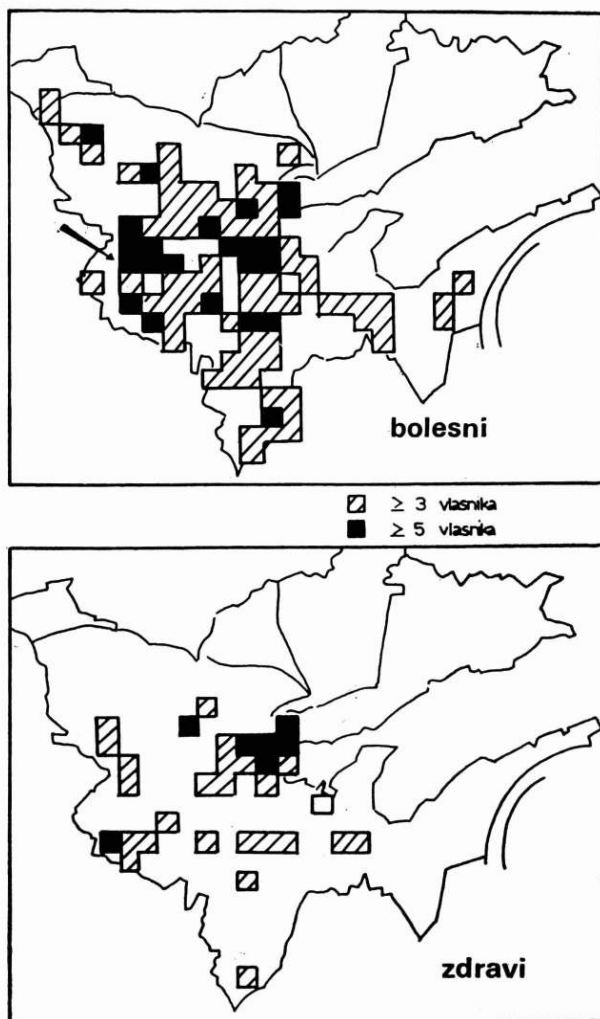
Slike 4. (za prvo selo) i 5. (za drugo selo) pokazuju da terenski raspored posjeda ispitanika nije jednak. Na određenim dijelovima prisutno je manje zdravih osoba, a više bolesnih, (označeno strelicom).

Slika 6. (samo za prvo selo) obrađuje samo imigrante. Na njoj su, za razliku od prethodnih slika, zajedno ali raznom bojom prikazani zdravi i bolesni. Vidi se da se razlika razmještaja posjeda, uočena na slikama 4. i 5., i kod imigranata ponavlja.

Na spojenim kartama jednog i drugog sela (slika 7) vidi se da su dva mjesta veće koncentracije bolesnih vlasnika međusobno blizu (strelice). Analiza posjeda prema vrsti, kao i terenski izvid, pokazuju da se spomenuti lokaliteti nalaze uz rub jednog kompleksa stare šume (točkasto).

### 3.3. RASPRAVA

U interpretaciji rezultata ove analize geografske distribucije posjeda polazi se od pretpostavke da se može očekivati da i bolesni i zdravi ispitanici imaju posjede na istoj lokaciji ako su ti tereni »neopasni«, dok bi se trebali razlikovati u zastupljenosti na »opasnim« terenima. Ta se pojava upravo uočava na ovim rezultatima. U nekim područjima podjednako su prisutni i zdravi i bolesni, a na nekima (spomenuti lokaliteti uz šumu) zdravi izostaju (slike 4 i 5). No treba upozoriti da se ne radi o izrazitim, oštro odrezanim razlikama već o razli-



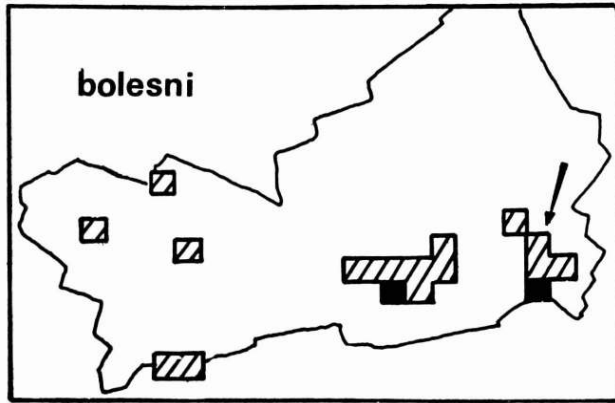
SLIKA 4.

Selo 1.

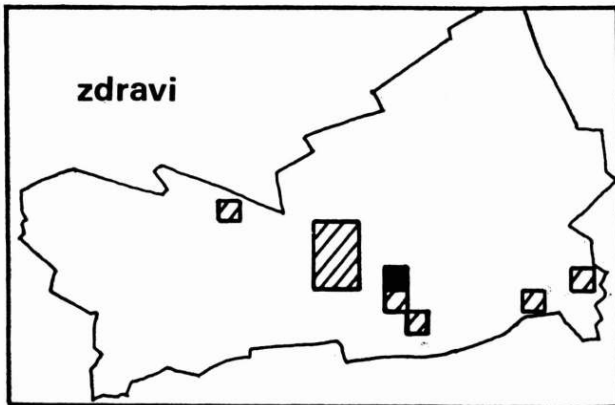
Kvadranti s većom zastupljenošću bolesnih ili zdravih ispitanika  
Razina promatranja: 3 i više i 5 i više vlasnika po kvadrantu  
M = 1:50000

kama u intenzitetu. Ako se gledaju svi kvadranti (jedan i više vlasnika), bolesni i zdravi pokrivaju praktički isti teren (slike 2 i 3). Razlike su više izražene u prvom selu nego u drugom. To se može tumačiti manjim brojem ispitanika u drugom selu, te njihovom kraćom ekspozicijom ovim terenima (cca 20 godina) zbog provedene komasacije.

Uočene razlike, međutim, same po sebi još ne govore zbog čega su nastale i da li je to uopće u vezi s endemskom nefropatijom. Ipak, može se pretpostaviti da su opažene razlike stvarne i da jesu u vezi s endemskom nefropatijom. Potporu baš takvoj pretpostavci daju, između ostalog, ponovljene analogne razlike među imigrantima, te činjenica da se mjesta veće koncentracije bolesnih ispitanika u dva susjedna ispitana sela susreću, odnosno međusobno nastavljaju. Treća činjenica u prilog ovoj pretpostavci, a također i u prilog hipotezi o prirodno-žarišnoj naravi endemske nefropatije, je ta da se mjesta veće koncentracije bolesnika nalaze



▨ ≥ 3 vlasnika  
 ■ ≥ 5 vlasnika



Slika 5.

**Selo 2.**

**Kvadranti s većom zastupljenošću bolesnih ili zdravih ispitanika**

**Razina promatranja: 3 i više i 5 i više vlasnika po kvadrantu**

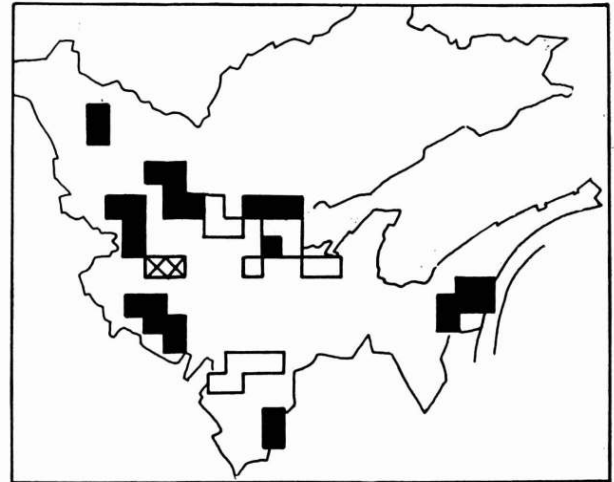
**M = 1:50000**

uz rub jedne stare autohtone močvarne šume, mogućeg elementarnog prirodnog žarišta.

Naravno, svi ovi rezultati ne mogu se uzimati kao dokaz već ih shvaćamo kao putokaz za daljnji opsežan rad na evaluaciji iznesene hipoteze. Najprije će se jednaka analiza proširiti na još nekoliko endemskih sela. Daljnji glavni pravci budućih istraživanja bit će izloženi na kraju članka.

**3.4. ZAKLJUČAK**

Obavljena case-control studija izloženosti bolesnika od endemske nefropatije nekim faktorima okoline, točnije, faktorima vezanim uz lokaciju obradive zemlje, pokazuje najprije veću ukupnu količinu obradive zemlje u bolesnika, što daje potencijalnu mogućnost za intenzivnije izlaganje hipotetskom etiološkom agensu. Nadalje, zdravi su slabo, a bolesni znatno zastupljeni na određenim lokalitetima, što može biti u vezi s nastankom endemske nefropatije. Uže gledano, može biti u vezi s ekspozicijom nekom virusnom uzročniku na terenu prirodnog žarišta.



■ bolesni  
 □ zdravi  
 ⊗ preklapanje

Prikazani su samo kvadranti s 2 i više vlasnika

**SLIKA 6.**

**Selo 1. Imigranti**

**Kvadranti s većom zastupljenošću vlasnika (bolesni: crno; zdravi: bijelo)**

**Razina promatranja: dva i više vlasnika po kvadrantu**

**M = 1:50000**

Utoliko ovaj rad ide u prilog hipoteze da je EN bolest prirodnog žarišta.

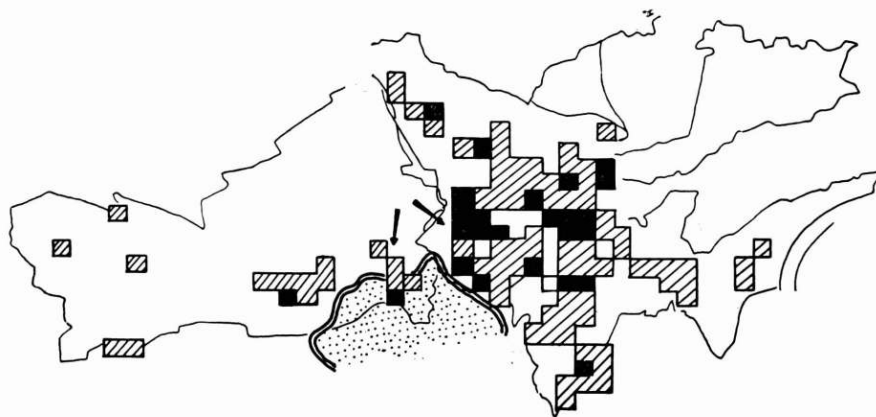
**4. Kakve su prognoze o kretanju endemske nefropatije u svjetlu ove hipoteze i do sada poznatih epidemioloških podataka**

Dosadašnje praćenje pokazuje da intenzitet obolijevanja od endemske nefropatije stagnira, odnosno blago opada, a da se prosječna starost bolesnika povećava.<sup>11,12</sup> To može biti s jedne strane posljedica povoljnog utjecaja mjera zdravstvene zaštite i produljenja života oboljelih, a s druge strane to može biti posljedica slabljenja utjecaja uzročnog agensa. U konkretnom slučaju endemske nefropatije vjerujemo da se radi o utjecaju oba faktora. Može se, stoga, prognozirati da će se blagi trend opadanja intenziteta, uz određene oscilacije, nastaviti, iako će bolest biti još dugo vremena prisutna. Glavni razlog za ovakvu prognozu leži u sve većoj upotrebi agrotehnike (strojevi, pesticidi), što čovjeka udaljava od tla i prirodne okoline i istodobno skraćuje njegov boravak, a pesticidi kao nužefekt utječu na smanjenje brojnosti populacije vektora i divljih glodavaca. Daljnji napredak zdravstvene službe, iako nespecifičnim sredstvima, može dulje održati životnu sposobnost i produžiti život osoba zahvaćenih bolešću. Pri tome ne treba zaboraviti da je za sve to zaslužna i usmjerena ekonomska pomoć šire društvene zajednice.

Zadatak zdravstvene službe i medicinske znanosti je da i dalje intenzivno nastoji razjasniti da kraja pravu narav ove bolesti, jer je jedino na taj način moguće definitivno eliminirati ovu tešku bolest.

**5. Plan budućih istraživanja**

U okviru razjašnjavanja uzroka EN i evaluacije hipoteze da je EN virusna bolest prirodno-žarišnog tipa, u slijedećoj fazi planiramo intenzivirati traga-



**SLIKA 7.**  
**Zajednička karta sela 1. i 2.**  
**Kvadranti s većom zastupljenošću bolesnih**  
**vlasnika**  
**Razina promatranja: 3 i više i 5 i više vlasnika po**  
**kvadrantu**  
**M = 1:50000**  
**točkasto područje: šuma**

nje za virusima u organizmima divljih životinja, prvenstveno malih divljih glodavaca na određenim terenima. Na temelju rezultata naprijed iznesenog rada, lovovi divljih mikromamalijskih bit će usmjereni na lokalitete za koje se s većom vjerojatnošću može pretpostaviti da predstavljaju elementarno prirodno žarište.

Slijedeća etapa, ukoliko se izolira virus, bit će kultivacija virusa i namnažanje i proizvodnja dijagnostičkog antigena.

Na taj način moći će se pristupiti direktnoj provjeri hipoteze, odnosno evaluaciji kauzalne veze između izoliranih virusa i endemske nefropatije provedbom terenskih serološko-epidemioloških ispitivanja stanovnika endemskog područja da bi se utvrdila eventualna antitijela na infekciju izazvanu nađenim virusom.

#### LITERATURA

1. MacMahon B, Pugh TF. *Epidemiology, Principles and Methods*, Little Brown and co., Boston, 1970;376.
2. Čević S, Hrabar A, Radonić M. An etiologic approach to Balkan endemic nephropathy based on the investigation of two genetically different populations. *Nephron*, 1985;40:175—9.
3. Bruckner I, Nicifor F, Rusu G. Endemic nephropathy in Romania: U Endemic (balkan) nephropathy; proceedings of the 4th symposium on endemic (balkan) nephropathy, Niš 1979. Institute of nephropathy and hemodialysis, Faculty of medicine, University of Niš 1981;11—4.
4. Marches C, Rotaru AG. Renal nephropathic lesions in micro-mamals from endemic nephropathy foci. U: Endemic nephropathy; proceedings of II international symposium on endemic nephropathy, Sofia 1972, Bulgaria academy of sciences Sofia 1974;227—30.
5. Birtašević B, Vuković B, Drndarević D, Seguljev, Z, Obradović M, Pokorni D, Čebeljčić M, Stojić P, Stefanović S, Stanković A, Bojanić N, Spasić P. Endemska (balkanska) nefropatija kao infekcija iz prirodnih žarišta. *Vojnosanit Pregl* 1983;40:319-24.
6. Pichler O, Bobinac E, Miljuš B, Sindik A. O učestalosti pojavi bubrenih oboljenja u okolini Slavenskog Broda, *Liječ Vjesn* 1958;81:295—306.
7. Čević S. Endemska nefropatija u različitim etničkim skupinama, Disertacija, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, 1978.
8. Puchlev A. Predgovor. U: Endemičniat nefrit v Bulgaria, Ur. Puchlev A., Medicina i fizkultura, Sofia, 1960;3.
9. Danilović V, Đurišić M, Mokranjac M, Stojmirović B, Živojinović J, Stojaković P. Porodično obolenje bubrega u selu Šopici izazvano hroničnom intoksikacijom olovom. *Srp arh celok lek* 1957;85:1115—25.
10. Hrabar A, Suljaga K, Borčić B, Aleraj B, Čević S, Cvorišćec D. Morbiditet i mortalitet od endemske nefropatije u selu Kaniži. *Arh hig rada toksikol* 1978;27:138—45.
11. Čević S, Radonić A, Hrabar A, Radošević Z, Bobinac E, Pleština R, Habazin-Novak V. Endemic nephropathy in Brodska Posavina in a twenty year period. U: Endemic (balkan) nephropathy; proceedings of IV symposium of endemic (balkan) nephropathy, Niš 1979. Institute of nephrology and hemodialysis, Faculty of medicine, University of Niš, 1981;223—7.
12. Čević S, Hrabar A, Radonić M, Čević J, Mitar J, Pleština R, Bistrotić D, Miletić-Medved M. Distribution of balkan endemic nephropathy in the region of Slavonski Brod, Croatia, Jugoslavia. U: Current research in endemic (balkan) nephropathy; proceedings of the 5-th symposium on endemic (balkan) nephropathy Niš 1983, University press, Niš, 1983;257—62.

## Abstract

### ENDEMIC NEPHROPATHY AS A NATURAL FOCUS DISEASE

Ante Hrabar and Borislav Aleraj  
Institute for Health Protection in SR of Croatia,  
Zagreb

The article presents and discusses the epidemiological features of endemic nephropathy (EN), which correspond to the natural focus disease model, and it also offers an original explanation of the 1956/57 outbreak of EN in the Brodska Posavina region.

In addition, the results of a case-control study of possible exposure on the arable land sites, sup-

porting the natural focus hypothesis of the EN, are presented. The geographic distribution of arable land of healthy and diseased examinees in two endemic villages appears to be quite different. Localities with sparse healthy owners and where a certain clustering of the diseased is observed, appear to gather around the swampy forest, a potential natural focus.

These results, although not proving the nature of EN, are the guide lines for further research.

---

**Key words:** endemic nephropathy, natural focus disease

**Received:** April 12, 1988