



Dugogodišnje praćenje i istraživanje endemske nefropatije i prijepori oko njezine etiologije

Long-term monitoring and research of endemic nephropathy and contradicted her etiology

U povodu obilježavanja 60 godina praćenja endemske nefropatije na području brodskog Posavlja, održanog u HAZU-u ove godine, i njezina povezivanja s korovom vučjom stopom (*Aristolochia clematitis*) kao jedan od sudionika istraživanja bolesti iznosim svoja razmišljanja i zapažanja.

Davne 1957. godine dr. Olga Pichler, tadašnja voditeljica Odjela za unutarnje bolesti Medicinskog centra u Slavonskom Brodu na jednoj je jutarnjoj liječničkoj viziti upozorila prisutne liječnike i studente medicine na nekoliko bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom. Oboljeli su imali povišeni RN (rezidualni dušik) u serumu, uznapredovalu anemiju i relativno oskudni patološki nalaz u mokraći. Bolest je započela s glavoboljom i povraćanjem, a oboljeli su tvrdili da sličnih bolesnika ima još u njihovoj okolini, čak i u istim domaćinstvima. Bolesnici su potjecali iz nekoliko posavskih sela razmještenih zapadno od Slavenskog Broda. Zaključak toga kratkog prikaza dr. Olge Pichler bio je da ćemo svi zajedno krenuti prema njihovim seoskim domovima, vidjeti prilike u kojima žive, kako se hrane, kakvu vodu piju ne bismo li tako uočili neke zajedničke elemente vezane uz mogući nastanak bolesti. U nekoliko izlazaka slobodnom nedjeljom dr. Olgu Pichler pratili su odjelni liječnici dr. Emil Bobinac i dr. Mato Grgić te studenti medicine Adelhajda Krekman i dolje potpisani Stjepan Čeović. Tom smo prigodom posjetili sela Bebrinu, Slavonski Kobaš i Pričac. Studenti su anketirali članove domaćinstava oboljelih, medicinske sestre prikupile su uzorke njihove krvi i mokraće, a liječnici su pregledavali zatečene ukućane. Taj prvi terenski izvid bio je uvod u buduću dobro koncipiranu, sistematsku perlustraciju cjelokupnog stanovništva triju najpogođenijih sela s nepoznatom bubrežnom bolesti. U međuvremenu se saznalo o sličnoj bolesti na području rijeke Kolubare u Srbiji te Bosanskog Šamca i Bijeljine u Bosni, kao i na nekim područjima Bugarske i Rumunjske. Iduće, 1958. godine obavljena je prethodno isplanirana cjelovita perlustracija triju posavskih sela. Rezultati su objavljeni u Liječničkom vjesniku 1959. godine.¹

Prema kliničkim i laboratorijskim nalazima, već je tada dobiven širi uvid u kliničku sliku i prevalenciju oboljelih, a uskoro i patohistološki nalaz bioptičkih uzoraka bubrežnog tkiva, kao i cijelih bubrega premi-

nulih na bolničkim odjelima.^{2,3} Podrijetlo i uzrok bolesti ipak su ostali nepoznati.

Nakon toga više je autora iz bivše Jugoslavije i inozemstva publiciralo brojna mišljenja i nedorečene hipoteze o etiologiji bolesti.

Prva sumnja bilo je olovo iz mlinskog kamena.⁴ Slijedili su silikati,⁵ ispitivani su mikroelementi u tlu, živim namirnicama i ljudskim organima,⁶ sumnjalo se nadalje na neke bakterije,^{7,8} viruse,^{9,10,11} bolest prema tipu prirodnog žarišta,¹² radioaktivnost,¹³ mikotoksine^{14,15} te biljku vučju stopu (*Aristolochia clematitis*).¹⁶

Ove dvije posljednje ideje temeljene su na zbivanjima kod domaćih životinja i zbog toga im je posvećena veća pažnja.

S mikotoksinima su danski znanstvenici vezali patološke promjene na bubrežima svinja u njihovim farmama, a s *Aristolochia clematitis* bolesti konja nakon što su jeli sijeno s ostacima njezine stabljike.

Na biljku *Aristolochia clematitis* upozorio je A. Dumić već 1954. godine,¹⁷ a M. Martinčić opisao je patološke promjene na bubrežima 24-ju uginulih i dvaju utamanjenih konja. Poslije upoznat s bubrežnom bolesti ljudi, Martinčić je sugerirao na moguću uzročnu povezanost *Aristolochie clematitis* i endemske nefropatije. Nakon toga javio se M. Ivić¹⁸ opisujući mogućnost miješanja sjemenja *Aristolochie clematitis* sa pšeničnim zrnjem prigodom žetve i vršidbe te zatim njezina unosa u ljudski organizam preko brašna i kruha.

Istraživači iz Hrvatske (Milovan Radonić, Ante Hrabar, Radovan Pleština, Radovan Fuchs, Mladen Belicza, Ana Stavljenić-Rukavina, Dubravka Čvorišćec, Berislav Borčić, Borislav Aleraj, Stjepan Čeović i dr.) tih su se kasnih šezdesetih i početkom sedamdesetih godina zainteresirali za aristolohičnu intoksikaciju, upoznali biljku *Aristolochia clematitis*, a Stjepan Čeović nalazio ju je na njivama, uz poljske putove i jarke, obale, rubove šuma, u vrtovima, čak i u vinogradima na obroncima Dilj-gore ne samo oko posavskih sela s endemskom nefropatijom nego i ondje gdje bolest nije uopće uočena ni potvrđena.

Biljka je zapravo rasprostranjena na širokom prostoru srednje Europe, na otocima Sredozemlja, a prisutna je i na drugim kontinentima. Naraste do 80 – 90 cm, a na stabljici ima srcolike listove u čijim su pazušcima

smješteni žuti cvjetovi. Plod u obliku tobolca veličine oraha ima sjemenke koje sazrijevaju krajem ljeta i početkom jeseni. Svi dijelovi biljke, a osobito sjemenke sadržavaju otrovni alkaloid aristolohin i aristolohičnu kiselinu. Biljka ima neugodan miris i okus te ju životinje na paši izbjegavaju, iako sasušenu i pomiješanu sa sijenom ipak pojeduju. Biljka je lako prepoznatljiva, što domaće stanovništvo na svaki upit o njoj potvrđuje. Ivić u istom radu iznosi da biljku, kao ni ostali korov, nije našao u žitnim poljima, gdje se primjenjuju herbicidi i suvremeniji način obrade tla.

Hrvatski istraživači postavili su tada pitanje je li otrovanje biljkom *Aristolochia clematitis* moguće preko kruha s obzirom na dobro poznate prilike pri žetvi, vršidbi i mljevenju brašna u Brodskoj Posavini.

U Slavoniji svatko tko je na selu rođen i odrastao svjedok je da se vršidba gotovo cijelo dvadeseto stoljeće obavljala vršilicama, a od sedamdesetih godina tog stoljeća kombajnima. Na stražnjem dijelu vršilice i kombajna kroz prva dva otvora sipalo je čisto pšenično zrnje, a kroz posljednji od ukupno 4 ili 5 otvora razni otpad (zrnje kukolja, divlje grahorice i rijetki sitni dijelovi slame). Taj se dio hvatao u posebnu vreću i bio odmah odvojen od ostaloga pšeničnog zrnja. Sadržaj je obično bio bačen peradi da probere ako joj nešto odgovara. U toj posljednjoj vreći bile su možda i sjemenke *Aristolochie*; iako nabubrene i nedozrele, upitno je jesu li mogle zbog svoje veličine proći kroz sita vršilice.

Nakon vršidbe seljaci iz zapadne Brodske Posavine, uključujući i sela s endemskom nefropatijom, pšenicu su vozili svojim seljačkim kolima pretežno na mljevenje u pet velikih mlinova na rijeci Orljavi. Mlinovi su bili poredani uz rijeku od Brodskog Drenovca na sjeveru te nizvodno prema Lužanima sve do Slavenskog Kobaša i njezina ušća u Savu. U ostalom ravničarskom dijelu Posavine takve vodenice bile su rijetkost i nisu mogle rastavljati brašno na krušno i ostale vrste kao mlinovi uz rijeku Orjavu. U orljevskim mlinovima pšenica je najprije bila izvagana i zatim istresena u zajednički koš bez obzira na to odakle je vlasnik došao. Nakon ponovnog prosijavanja zrnja i meljave ovako izmiješane pšenice vlasnici su dobivali adekvatnu količinu po želji određenog brašna. Dakle, nitko nije dobio brašno samo od svoje pšenice, nego iz mješavine dovezene toga jutra i mljevene tijekom dana. Brašno se čekalo po više sati i kući se vraćalo u predvečerje. Unatoč tomu tijekom gotovo stoljetnog razdoblja endemska se nefropatija nije širila izvan desetak posavskih sela na ostali zapadnobrodski posavski bazen, koji je cijeli gravitirao prema orljevskim mlinovima. Ipak, bolest na širem prostoru nije utvrđena kliničkom obradom i klasičnim laboratorijskim pretragama hospitaliziranih bolesnika. Širenje bolesti nije potvrđeno ni višegodišnjim masovnim perlustracijama i stanov-

ništva endemskih sela, a i izvan toga područja, kao ni uzvodno Savom (Dolina i Okučanski Gređani u okolicu Nove Gradiške te Krapje kod Jasenovca) ni nizvodno u selu Klakaru i Rajevu Selu. Bolest nije utvrđena ni u nekoliko podravskih i podunavskih sela (Aljmaš, Erdut, Podravski Podgajci), gdje su ekološka, hidrološka i ruralna obilježja te tehnologija žetve, vršidbe i meljave bili podjednaki kao i u endemskim selima.

Sve ove spoznaje bile su razlog dugogodišnje rezerve spomenute hrvatske istraživačke grupe prema aristolohičnoj intoksikaciji preko brašna i domaćeg kruha.

Obolijevanjem Belgijanki koje su pile litre i litre kineskog čaja radi mršavljenja i zatim otkrićem da se u čaju nalaze ostaci biljke *Aristolochia clematitis* te analognoga patomorfološkog nalaza bubrega kao i kod endemskih nefropata J. P. Cosyns i suradnici¹⁹ ponovo su potaknuli ideju o zajedničkom etiološkom faktoru. Takvo mišljenje prihvatili su A. P. Grollman i B. Jelaković uz više drugih autora^{20,21} tvrdeći da je endemska nefropatija jednaka kineskoj čajnoj aristolohičnoj nefropatiji. Oslonili su se pritom na AL-DNK adukte u bubrežnom tkivu oboljelih, kao i u tkivu tumora bubrežnog urotela, ali bez bilo kakvih nalaza i tragova aristolohičnog toksina u brašnu i kruhu brodsko-posavskog područja. Objasnili su da je kontaminacija aristolohičnim toksinima prestala zbog suvremenih agrotehničkih mjera i upotrebe herbicida, a novopristižući bolesnici ostaci su iz prijašnjih vremena.

Ne dovodeći u pitanje nefrotoksičnost derivata *Aristolochie clematitis*, u što su nas uvjerile oboljele Belgijanke, ključno pitanje ove hipoteze jest možemo li ju povezati s endemskom nefropatijom putem krušnog brašna, a bez dokaza prisutnosti tragova toksina u njemu. Nije se ni pokušala izmjeriti veličina nezrelih sjemenki *Aristolochie* i usporediti s otvorima na sitima vršilice i orljevskih mlinova te utvrditi je li uopće moguć njihov prolaz.

Prihvatimo li aristolohičnu hipotezu citiranih autora, ne smijemo ni pomisliti kako je izgledala vršidba na otvorenom gumnu gdje je miješanje pšeničnog zrnja s raznim kukoljem pa tako i eventualnim sjemenkama *Aristolochie clematitis* bila mnogo realnija i masovnija stvarnost. To vrijeme nije tako davno prošlo, jer su to radili naši djedovi i bake. Da je bolesti bilo i prije 1957. godine, naslućuje se iz pojedinačnih izjava ukućana oboljelih, kao i nekih tadašnjih zdravstvenih radnika. Ostajući pri aristolohičnoj hipotezi, taj broj oboljelih morao bi tada biti znatan, a takvih podataka ipak nema.

Drugo je ključno pitanje kako povezati ubikvitarost biljke i žarišno javljanje bolesti. Upravo ta okolnost bila je razlog odbacivanja brojnih prijašnjih hipoteza o mogućoj etiologiji bolesti. Osim toga, široka rasprostranjenost biljke morala bi ostaviti molekular-

ne biljege aristolohičnog toksina u ljudskom organizmu mnogo šire izvan tzv. endemskog područja, pogotovo gdje je način žetve, vršidbe, meljave i pečenja domaće kruha bio podjednak. Pitanje je zato treba li i dalje inzistirati na ulazu potencijalnog toksina preko kruha ili razmišljati i o drugim mogućnostima njegova unosa. Odgovore na ove dileme mogla bi više rasvijetliti tek provedba masovnijih molekularnoepidemioloških ispitivanja stanovništva na širem području gdje je biljka prisutna, a koja zasad nedostaju. Ovakva razmišljanja podupiru i neki drugi poznavaoци endemske nefropatije, koji čak dovode u pitanje aristolohičnu koncepciju nastanka bolesti.²²

Prim. dr. sc. Stjepan Čeović,
epidemiolog u mirovini

LITERATURA

1. Pichler O, Bobinac E, Miljuš B, Sindik A. O učestaloj pojavi bubrežnog oboljenja u okolici Slavenskog Broda. *Liječ Vjesn* 1959;81:259–306.
2. Radonić M, Radošević Z, Županić V. Endemic nephropathy in Yugoslavia. U: Mostovi FK, Smith DE (ur.). *The Kidney*. International Academy of Pathology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1966, str. 503–22.
3. Vukelić M, Šoštarić B, Belicza M. Pathomorphology of Balkan endemic nephropathy. *Fd Chem Toxic* 1992;30(3):193–200.
4. Danilović V, Đurišić M, Mokranjac M, Stojimirović B, Živojinović J, Stojaković P. Porodično oboljenje bubrega u selu Šopići izazvano hroničnom intoksikacijom olovom. *Srp Arh* 1957;10:1115–25.
5. Marković B. Endemische Nephropathie in Jugoslawien. *Schweiz Med Wschr* 1968;98:417–20.
6. Makarov V, Topakbašjan S, Dinev I, Topuzov R. Ispitivanje bioloških materijala u pogledu mikroelemenata u vezi etiologije endemske nefropatije. U: *Endemska nefropatija*. Niš: Univerzitet u Nišu; 1967:158–63.
7. Milojević B. Pitanje uloge streptokokne infekcije u raznim oštećenjima bubrega. *Higijena* 1960;12:231–9.
8. Tomašić P. Problem etiologije endemske nefropatije. *Liječ Vjesn* 1960;82:701–8.
9. Georgescu L, Litvac B, Manescu N, Petrovici A, Schwarzkopf A, Zosin C. Particules virales dans le rein de la néphropathie endémique balkanique. *Sem Hôp Paris* 1970;46:3526–32.
10. Apostolov K, Spasić P, Bojanić N. Evidence of a viral aetiology in endemic (Balkan) nephropathy. *Lancet* 1975;2:1271–3.
11. Belicza M. Is there any morphological evidence of the viral etiology of endemic (Balkan) nephropathy (author's transl). *Liječ Vjesn* 1976;98(4):202–4.
12. Aleraj B. A study of the viral etiology of endemic nephropathy. U: Čvorišćec D, Čeović S, Stavljenić-Rukavina A (ur.). *Endemic Nephropathy in Croatia*. Zagreb: Academia Croatica Scientiarum Medicorum; 1996, str. 23–9.
13. Karamikhailova E, Nikolov K, Doichinova K, Mikhailova V. On the radioactivity of the water sources in the villages affected by endemic nephritis. U: Puchlev A (ur.). *Endemic Nephritis in Bulgaria*. Sofija: Medizina i Fizkultura; 1960, str. 152–62.
14. Krogh P. Mycotoxic porcine nephropathy: A possible model for Balkan endemic nephropathy. U: Puchlev A, Dinev IV, Milev B, Doichinov D (ur.). *Endemic Nephropathy, Proceedings of the 2nd International Symposium on Endemic Nephropathy*. Sofija: Publishing House of the Bulgarian Academy of Science; 1974, str. 266–70.
15. Fuchs R, Hult K. Ochratoxin A in blood and its pharmacokinetic properties. *Fd Chem Toxic* 1992;30(3):201–4.
16. Martinčić M. Toxische Einwirkungen der Aristolochia clematitis auf die Niere des Pferdes. *Vet Arh* 1957;27:51–9.
17. Dumić A. Trovanje konja vučjom stopom (A. clematitis L.). *Beograd: Vojnotehnički glasnik*; 1954, str. 3–35.
18. Ivić M. Problem etiologije endemske nefropatije. *Liječ Vjesn* 1969;91:1273–81.
19. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, De Plaen JF, Ferluga D, van Ypersele de Strihou C. Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy? *Kidney Int* 1994;45:1680–8.
20. Grollman AP, Jelaković B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2817–23.
21. Jelaković B, Castells X, Tomić K, Ardin M, Karanović S, Zavadil J. Renal cell carcinomas of chronic kidney disease patients harbor the mutational signature of carcinogenic aristolochic acid. *Int J Cancer* 2015;136(12):2967–72.
22. Mantle P, Herman D, Tatu C. Is Aristolochic Acid Really the Cause of the Balkan Endemic Nephropathy? *J Controversies Biomed Res* 2016;2(1):9–20.

