

Međudjelovanje dijagnostičkih biljega endemske nefropatije

Cvitković, Ante

Doctoral thesis / Disertacija

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:512746>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Cvitković, Ante (2012) *Međudjelovanje dijagnostičkih biljega endemske nefropatije [Interaction of markers endemic nephropathy].* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1595>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ante Cvitković

**Međudjelovanje dijagnostičkih biljega
endemske nefropatije**

DISERTACIJA

Zagreb, 2012.

Disertacija je izrađena u Zavodu za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije u sklopu projekata „Endemska nefropatija u Hrvatskoj, epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza“ (108-0000000-329) i „Prediktivni modeli u zdravstvu“ (108-0982560-0257), Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske, na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelji rada: doc.dr.sc. Zdenko Sonicki i prof. dr. sc. Bojan Jelaković

Za izradu ove disertacije zahvaljujem mentorima doc. dr. sc. Zdenku Sonickom i prof. dr.sc. Bojanu Jelakoviću koji su uložili dosta napora, vremena i strpljenja da bi ova disertacija ugledala svjetlo dana. Zahvaljujem i svojim suradnicima u Zavodu za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije medicinskoj sestri Mariji Jukić i Dragani Jurić, dipl.san.ing. koji su uložili puno truda u ovaj rad.

Ove disertacije ne bi bilo bez podrške i velikog razumijevanja mojih Roka, Marka, Luke i Renate kojima posvećujem ovaj rad.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA ENDEMSKE NEFROPATIJE	1
1.2. ETIOLOGIJA ENDEMSKE NEFROPATIJE.....	6
1.2.1. <i>Nasljedni faktori</i>	6
1.2.2. <i>Mikroelementi i lignit</i>	7
1.2.3. <i>Mikroorganizmi</i>	7
1.2.4. <i>Mikotoksini</i>	7
1.2.5. <i>Imuni mehanizmi</i>	8
1.2.6. <i>Vučja stopa</i>	8
1.3. KLINIČKA SLIKA	9
1.4. LABORATORIJSKI NALAZI	10
1.5. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI.....	12
1.6. PROBLEMATIKA ISTRAŽIVANJA	16
2. HIPOTEZA	19
3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	19
4. ISPITANICI I METODE.....	20
4.1. PRIKUPLJANJE PODATAKA	20
4.1.1. <i>Prikupljanje podataka terenskim istraživanjem</i>	20
4.1.2. <i>Prikupljanje podataka praćenjem oboljelih</i>	24
4.2. ISPITANICI.....	24
4.3. PRIPREMA PODATAKA	25
4.3.1. <i>Priprema podataka obzirom na toksičnu izloženost aristolohičnoj kiselini</i>	25
4.3.2. <i>Priprema podataka za analizu višedimenzionalnog djelovanja dijagnostičkih biljega EN</i>	26
4.4. ANALIZA PODATAKA	28
5. REZULTATI	31
5. 1. PREVALENCIJA OBOLJELIH OD ENDEMSKE NEFROPATIJE.....	31
5. 2. DEMOGRAFSKE I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA PO SELIMA	32
5. 2. 1. <i>Obilježja ispitanika po selima iz upitnika</i>	32
5. 2. 2. <i>OBILJEŽJA LABORATORIJSKIH NALAZA ISPITANIKA PO SELIMA</i>	39
5. 3. DEMOGRAFSKE I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA KLASIFICIRANIH PO WHO KRITERIJIMA	43
5. 3. 1. <i>Epidemiološka i laboratorijska obilježja ispitanika klasificiranih po WHO kriterijima</i>	43
5. 3. 2. <i>Obilježja ispitanika klasificiranih po WHO kriterijima iz upitnika</i>	47
5. 4. ANALIZA MEĐUDJELOVANJA DIJAGNOSTIČKIH BILJEGA ENDEMSKE NEFROPATIJE	58
5. 4. 1. <i>Analiza međudjelovanja dijagnostičkih biljega kod usporedbe skupina oboljelih od EN i ostalih...</i>	58
5. 4. 2. <i>Analiza međudjelovanja dijagnostičkih biljega kod oboljelih od EN i ispitanika pod rizikom</i>	70
5. 4. 3. <i>Analiza međudjelovanja dijagnostičkih biljega u odnosu oboljelih od EN i ispitanika kategoriziranih kao sumnjivi na EN</i>	82
6. RASPRAVA.....	93
7. ZAKLJUČCI	116
8. SAŽETAK.....	119
9. SUMMARY.....	123
10. POPIS LITERATURE.....	127
11. ŽIVOTOPIS	147
12. PRILOZI.....	148
12.1. UPITNIK	148

POPIS OZNAKA I KRATICA

EN – endemska nefropatija

ESRD- završna faza bolesti bubrega (od engl. end stage renal disease)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (od engl. Word Health Organization)

MDRD- modifikation of diet in renal disease

OR – omjer izgleda (od engl. odds ratio)

CI – interval pouzdanosti (od engl. confidence interval)

alfa1/albumin - omjer alfa ₁ mikroglobulinurije i albuminurije

u fam - boravak u obitelji

u reg - boravak u endemskoj regiji

alfa 1 micro – alfa ₁ mikroglobulinurija

NAG- N-Acetyl-β-(D)-Glucosaminidase

1. UVOD

1.1. Epidemiologija endemske nefropatije

Endemska nefropatija (EN) je kronična tubulointersticijska bolest. Početak bolesti je klinički neprimjetan, progresivnog je tijeka i dovodi do kroničnog zatajenja bubrega. Endemska nefropatija pokazuje jaku povezanost s pojavom karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava¹. Različiti nazivi koristili su se za endemsku nefropatiju i to: endemska nefropatija, porodično oboljenje bubrega, kronično oboljenje bubrega, kronični nefritis, bubrežno oboljenje, endemski nefritom, balkanski nefritis, moravski nefritis, endemski nefrit, nefropatija podunavskih zemalja. Poslije zasjedanja stručnjaka balkanskih zemalja i Svjetske zdravstvene organizacije u listopadu 1964. godine u Dubrovniku usvojen je naziv endemska nefropatija iako se i nakon toga i dalje pojavljuju nazivi balkanska nefropatija i nefropatija podunavskih zemalja². Svjetska zdravstvena organizacija je klasificirala endemsku nefropatiju u Desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema u „druge tubulointersticijske bolesti bubrega“ pod šifrom N15.0 kao Endemska nefropatija (balkanska nefropatija)³. Prvi podatci o pojavi bolesti u Hrvatskoj su neprecizni. Često se koristila usmena predaja poput „da se ne igra kolo u Kobašu, jer je tamo ženska čeljad slabijeg zdravlja i brzo umire“⁴. Prvi klinički verificiran podatak o smrti izazvanoj uremijom pronađen je u župskoj matici umrlih sela Slavanskog Kobaša iz 1943. Godine⁵. Prvi sa sigurnošću utvrđen slučaj u Hrvatskoj je dokazan 1949. godine obdukcijom na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 21- godišnjaka iz Slavanskog Broda⁶. Bolest su prvi opisali Tančev i suradnici 1956. godine nakon trogodišnjeg praćenja bolesti u okrugu Vraca u Bugarskoj⁷. U našoj zemlji na internom odjelu Medicinskog centra Slavonski Brod uočen je tijekom 1956. i 1957. godine veći broj bolesnika s kroničnom nefropatijom,

a svi su potjecali iz zapadne Brodske Posavine ⁵. Zbog toga je u ljeto 1957. godine organizirana prva detekcija bubrežnih bolesnika u tri sela Slavonskom Kobašu, Bebrini i Pričcom ⁸. U isto vrijeme obavljena su terenska ispitivanja u selu Šopići kod Lazarevca ⁹. U Rumunjskoj je prvi izvještaj objavljen 1958. godine ¹⁰.

EN je dijagnosticirana u Bosni i Hercegovini, Bugarskoj, Hrvatskoj, Rumunjskoj i Srbiji ⁷⁻¹¹. U Hrvatskoj je dijagnosticirana u 14 sela zapadno od Slavanskog Broda gdje je prema popisu stanovništva 2001. godine živjelo 10865 stanovnika. To su sela: Slavonski Kobaš, Kaniža, Bebrina, Stupnički Kuti, Banovci, Dubočac, Šumeće, Zbjeg, Pričac, Živike, Slobodnica, Lužani, Malino i Brodski Varoš. Zahvaćena sela se nalaze u poplavnim područjima. Na jugu ovu ranije plavlvenu nizinu (Jelas polje) nadmorske visine između 88 i 97 m omeđuje široki meandar rijeke Save, na sjeveru obronci Dilj gore. Zapadno se EN zaustavila iza sela Živika, a istočno pred Slavanskim Brodom. Od izravnog razlijevanja rijeke Save kod visokog vodostaja zaštićena su nasipom izgrađenim 1978. godine, te sustavom odvodnih kanala i crpnih stanica ^{1,12}.

U Bosni se bolest javlja s najistaknutijim žarištima u selima Golo Brdo, Velino Selo, Brodac i drugima, u Srbiji u okolini Lazarevca, posebno u selima Vreoci, Šopići i Petka ^{9,11,13,21}. Zatim se javljaju izvještaji o endemskoj nefropatiji u Mačvi, Bosanskom Šamcu, Orašju, Odžaku, Brčkom, slijevu Južne Morave od Leskovca do Stalaća, te u Vitini na graničnom području Kosova i Makedonije. U Bugarskoj postoje dva žarišta endemske nefropatije na području Vračanskog i Mihajlovgradskog okruga ^{2,14-21}. U Rumunjskoj su otkrivena dva žarišta u jugozapadnom dijelu zemlje na obroncima Južnih Karpata u okrugu Oltenija i Banatu ^{2,10,21}.

Bolest se ne javlja u gradovima, iako su neki u središtu endemskog područja. EN pogađa isključivo seosku populaciju ^{21,22}. Minimalno trajanje izloženost bolesnika

nepoznatom etiološkom faktoru u jednom od seoskih žarišta iznosi 10 godina ²³. Bolest pogađa gotovo isključivo odrasle, a gotovo nikada adolescenate i mlađe iako je bilo i takvih izvještaja. Čeočić navodi da je EN sporadično utvrđena u ispitanika starih 17, 15 pa čak i 12 godina ^{2,8,21,24,25}.

EN je dovela do smrti cijelih obitelji u pojedinim kućanstvima. Čeočić se koristio terminima praznih kuća⁴. U usporedbi sa prvim istraživanjima dob obolijevanja se znatno pomaknula u stariju dob, tako da recentni radovi pokazuju da iznosi 61,9 godina²⁶. Istraživanja specifičnog mortaliteta u periodu od 1991. do 2002. godine pokazuju da je prosječna dob smrti bolesnika od EN 69,2 godine (muškarci 67,7; žene 70,3) ²⁷. Žene su prema nekim autorima češće oboljevale od muškaraca, a taj omjer se kretao od 2,04 : 1 do 3:2 u korist žena ^{8,28}. Pojedini autori ističu da je omjer oboljelih muškaraca i žena podjednak ²⁵. Bolest se pojavljuje u kućanstvima bez obzira na obiteljsku povezanost, a javlja se podjednako kod useljenika i iseljenika iz pogođenih sela ^{22,25,29}.

Od prvog terenskog epidemiološkog istraživanja na području Brodske Posavine koje je provedeno u jesen 1957. godine u Pričcu i Bebrini nastavljaju se istraživanja kako bi se pronašli uzroci bolesti, te otkrile činjenice vezane uz EN koje bi olakšale kako dijagnostički i terapijski pristup bolesti, tako i provođenje javno zdravstvenih preventivnih akcija. Terenska epidemiološka istraživanja endemske nefropatije se povijesno nazivaju perlustracije. Sustavna istraživanja endemske nefropatije u Hrvatskoj započinju 1975. godine u organizaciji Odbora za Endemsku nefropatiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Zagrebu ^{1,4,5,8,12,26}. Prije i tijekom Domovinskog rata istraživanja su se provodila u Kaniži svake godine od 1975. godine uz izuzetak ratne 1992. godine. U ostalim selima nije se toliko istraživalo, pa je tako u Bebrini bilo 9 perlustracija, Banovcima 8, Šumu 7, Brodskoj Varoši 5,

Slavonskom Kobašu 4, Pričcu 4, Lužanima 2, Dubočcu 1, Stupničkim Kutima 1, Zbjeg 1, te Živikama 1 perlustracija ^{1,4,5,28}. Nakon 2000. godine perlustracija je urađena 2005. godine u Kaniži, Bebrini i Banovcima, 2008. godine u Slavonskom Kobašu, Živikama i Pričcu, te 2010. godine u Šumeću, Zbjegu i Dubočcu ^{12,30,31}.

Do sada je najveća zabilježena prevalencija oboljelih od EN zabilježena u endemskom selu Pričcu, 1977. godine i iznosila je 8,3 %. Prevalencija se računala na način da je u nazivnik ulazio ukupan broj stanovnika tog sela, a ne broj onih koji su se odazvali na pregled¹. Broj sumnjivih se kretao preko 20 % ²⁶.

Incidencija je praćena samo u selu Kaniža, a za ostala sela nije poznata. U periodu 1975. – 1979. godine je bila 5,3%, zatim u petogodišnjim periodima (1980-1994. godina) je bila 2,12 do 2,46%. Prema podacima novoprimljenih pacijenata na Interni odjel Opće bolnice Slavonski Brod godišnja incidencija se kretala između 1,09% i 2,35% ^{1,26}.

U razdoblju od 1957. do 1994. godine od EN je umro 541 stanovnik hrvatskih endemskih sela. Specifični mortalitet je bio najveći u Kaniži, Bebrini, Pričcu i Slavonskom Kobašu. Specifični mortalitet u ta četiri sela je bio između 2 i 2,7 na tisuću stanovnika. U drugim endemskim selima na tisuću stanovnika je bio između 0.2 i 0.9 umrlih. Od 214 obdukcija iz endemskog područja Hrvatske u Općoj bolnici Slavonski Brod u šesnaestogodišnjem periodu do 1991. godine EN je potvrđena u 94 slučaja. ^{1,5,26,28,32}

U Srbiji prevalencija EN u regiji Kolubara je 1,7% što je vrlo slično 1971. godini kada je bila 1,67% ^{33,34}. Incidencija je u Srbiji padala 10% godišnje u prvim desetljećima praćenja (1977-1989), a u zadnje dvije dekade se neznajno povećala 3,9% ³⁵. U

Bugarskoj je 1964. godine prevalencija bila 6 na 1000 stanovnika, a između pogođenih sela je bila 12,3 na 1000³⁶. Na temelju epidemioloških ispitivanja i bolničke dokumentacije u vračanskom okrugu 1974. godine incidencija je u hipoendemskim selima 1,5 za bolesne, a 1,0 za sumnjive, u mezoendemskim 11,8 i 10,2 a u hiperendemskim 78,4 i 59,7 na 10 000 stanovnika. Ističe se Cakonicu (vračanski okrug) kao selo s najvećom incidencijom od 166,3 na 10 000 stanovnika^{21,37}. Stojimirović i suradnici su 1958. godine pronašli u okolici Lazarevca 7,02% bolesnih, 13,7 % monosimptomatskih i 36 % sumnjivih^{21,38}. Gaon je 1957-1958. godine u Velinom Selu i Golom Brdu našao 6,4% oboljelih i 6% sumnjivih kod muškaraca, a kod žena 5,3% bolesnih i 5,3 % sumnjivih^{15,21}.

Pojava karcinoma prijelaznog epitela pijelona i uretera i EN na istom području primjećena je u nizu zemalja^{27,39-50}. U hrvatskom endemskom području zabilježena je 14 puta veća stopa specifičnog mortaliteta od karcinoma prijelaznog epitela pijelona i uretera nego na području cijele Brodsko-posavske županije i 55 veća nego u području cijele Republike Hrvatske²⁷. Povećanu stopu mortaliteta od karcinoma prijelaznog epitela pijelona i uretera u endemskom području u odnosu na neendemsko bilježe i druge države⁴⁰. Pacijenti iz endemske regije sa zdjeličnim tumorima i tumorima uretera su mlađi (muškarci 61,5 godina) u usporedbi sa pacijentima iz neendemskih područja (prosječna dob 69,9 godina)^{27,28}.

Karcinomi prijelaznog epitela koji su praćeni od 1957. godine imali su svoj vrh pojavnosti između 1967 i 1978. godine (godišnja incidencija 21,9 na 100 000) i polagani pad do 7,4 u razdoblju 1997-2006. godine u južnoj Srbiji. Dob operiranih je porasla s 52,3 i 51,5 na 70,9 godina⁵¹. U Srbiji je incidencija u endemskom kraju

bila 11,2 puta veća nego u neendemskom kraju što je manje nego u razdoblju od 1969 do 1988. godine kada je bila 57,1 puta češća ⁴⁰.

1.2. Etiologija endemske nefropatije

Istraživanje etiologije EN usmjereno je k istraživanjima toksičnih čimbenika okoliša i genske predispozicije osoba izloženih tim čimbenicima. Iako činjenice nedvojbeno upućuju da se ne radi o nasljednoj bolesti, posve je jasno da su za nastanak i razvoj bolesti bitni određeni genski haplotipovi, odnosno da je za razvoj bolesti potrebna genetička predispozicija. Pozitivna obiteljska anamneza je jedan od kriterija za postavljanje dijagnoze EN. Istraživane su različite hipoteze i različiti mogući etiološki agensi kao što su mikotoksini, infektološki agensi i teški metali ⁴⁻⁵,
52-84

1.2.1. Nasljedni faktori

S obzirom na to da se EN javlja u kućanstvima nametnulo se pitanje javlja li se bolest nasljedno. Različite studije pokušale su odgovoriti postoji li nasljedna sklonost prema EN. Neki autori navode da se EN ne nasljeđuje ni po jednom klasičnom Mendelovom obrascu nasljeđivanja ⁸⁵. Bugarski autori su kroz niz radova dokazivali genetičku osnovu EN-a ^{59,86,87}. Čeović je dokazao oboljevanje od EN i useljenih Ukrajinaca i time epidemiološki isključio postojanje nasljedne osnove bolesti ²¹. Ispitivan je i utjecaj ACE genskog polimorfizma i utvrđeno da nije rizični faktor za EN ⁵⁸.

1.2.2. Mikroelementi i lignit

U okviru istraživanja etioloških noksi urađena su istraživanja različitih metala i nemetala. Analize su obuhvatile između ostalih i nefrotoksične elemente olovo, kadmij i živu^{21,64-66,88-91}. Danas pretpostavku o nedostatku ili pak dugotrajnijoj ekspoziciji elementima u tragovima smatramo napuštenom. Pojedini autori su u potpunosti odbacili mogućnost da bi nefrotoksični elementi bili uzročnici EN⁹¹. Razmatrana je i hipoteza da EN uzrokuje konzumacija bunarske vode zagađene policikličkim aromatskim ugljikovodicima^{92,93}. Međutim pogođena sela su niz godina priključeni na vodovodnu vodu.

1.2.3. Mikroorganizmi

Istraživan je utjecaj bakterija : streptokoka, leptospira, E.coli, stafilokoka, mycobacterium tuberculosis, salmonela, šigela i brucele kao i virusa: virusa Zapadnog Nila, koronavirusa, papova virusa, arenavirusa, arbovirusa i retrovirusa, međutim te su hipoteze za sada odbačene^{21,94-97}.

1.2.4. Mikotoksini

Na kroničnu gljivičnu intoksikaciju prvi je 1960. godine pomislio Dimitrov^{21,98}. Mikotoksini ochratoxin i citrinin izolirani iz niza spojeva Penicillium i Aspergillus označeni su kao uzročnici nefropatije svinja^{21,99}. Ochratoxin A je razmatran kao etiološki faktor endemske nefropatije^{52-57,99}. Međutim EU Committee on Food Safety je stajališta da nema uvjerljivih dokaza u humanoj epidemiologiji koji potvrđuju vezu između izloženosti ochratoxina A i prevalencije EN ili karcinoma urotela¹⁰⁰. Drugi mikotoksini uključujući citrinin, fumonisin B₁ and B₂, zearalenone i aflatoxin B₁ i G₁, su također istraživani⁶⁵.

1.2.5. Imuni mehanizmi

Istraživana je i mogućnost djelovanja imunih mehanizama u etiopatogenezi bolesti¹⁰¹. Humoralni imuni mehanizmi ne pokazuju ulogu u patogenezi EN-a. Također je učinjeno i nekoliko studija o staničnoj imunosti u EN sa zaključkom da su potrebna daljnja istraživanja¹⁰².

1.2.6. Vučja stopa

Sličnost između EN i nefropatije uzrokovane aristolohičnom kiselinom opisana je početkom 1990-tih^{74,103}. Istraživanja koja su provedena nakon toga u Hrvatskoj snažno podupiru hipotezu da je aristolohična kiselina glavni rizični faktor za EN i pridružene tumore gornjeg urotela^{67-70,73,75}. Prvi je hipotezu o konzumaciji kruha koji je sadržavao sjemenke biljke *Aristolochia clematitis* (vučja stopa) iznio Ivić 1969. godine¹⁰⁴. I prije Ivićevog opažanja primjećeno je da aristolohična kiselina uzrokuje oštećenja bubrega i jetre kod konja¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. U svom radu Ivić je 1969. godine primjetio da su pšenične njive na nefropatskom terenu u slivu Južne Morave zagađene vučjom stopom koje nije vidio u Vojvodini. Taj korov teško uspijeva na jako hranjivoj i obrađivanoj (gnojivom) zemlji jer ga potisnu druge biljke i korovi, a raste gdje je zemlja posnija i slabije obrađena. U doba žetve dostiže visinu pšenice i na svakoj stabljici se nalazi 3-8 velikih čahura punih sjemenki. Agrikulturni običaji u to vrijeme su podrazumijevali manje parcele, lošije obrađene i redovito zasijane neselektiranim pšeničnim sjemenom¹⁰⁴. Žetva se u tim krajevima redovito obavljala srpom i posječena pšenica se rukom vezivala u snopove i u tim snopovima se nalazila pšenica i vučja stopa¹⁰⁴. I kod modernijih vršilica sjemenke vučje stope prolaze kroz sita trijera jer proces vršidbe lako zdrobi tanke sasušene sjemenke aristolohije¹⁰⁴. Za svoje potrebe seljaci su mljeli pšenicu u vodenicama¹⁰⁴. Ivić je brojanjem sjemenki vučje stope utvrdio da jedan kilogram pšenice sadrži veću dozu vučje

stope (na kg tjelesne težine) od one koje je davao eksperimentalnim životinjama i kod njih dobio teško oštećenje bubrega ¹⁰⁴. Izvršio je trovanje kunića davanjem per os raznih doza brašna od samljevenih sjemenki aristolohije ¹⁰⁴. Devedesetih godina prošlog stoljeća kod skupine mlađih žena koja je koristila čaj za mršavljenje u kojem su nalazila *Aristolochia fangchi* i druge kineske trave javlja se obostrana progresivna intersticijska fibroza bubrega s ranom pojavom tubularne proteinurije i kroničnim zatajenjem bubrega. Bolest je sličila EN ^{74,78}. Nakon toga su provedena istraživanja u Hrvatskoj u kojima su specifični aristolactam-DNA adukti nađeni u tkivu bubrega oboljelih od EN i karcinoma gornjeg urotela pogođenih pacijenta iz endemskog područja. Mutacija p53 tumorskog supresorskog gena u karcinomima gornjeg urotela je rezultat dugotrajne izloženosti aristolohičnoj kiselini. Patofiziologija i histopatologija kod EN slične nefropatiji aristolohične kiseline ^{67-70,75,76}.

1.3. Klinička slika

Bolest ima tihi početak. U početku je atipična. Nema specifičnog kliničkog niti dijagnostičkog znaka. Nedefinirana bol u lumbalnom području je prisutna samo ponekad. Slabost, bljedilo i povećana žeđ je prisutna u fazi azotemije. U fazi uremije prisutni su simptomi renalne insuficijencije kao što su slabost, mučnina, ponekad povraćanje, narušenje sna, konvulzije i drugi simptomi karakteristični za kroničnu uremiju. Anemija je prisutna u fazi renalne insuficijencije. Ksantodermija posebno izraženu na licu, dlanovima, tabanima neki autori smatraju specifičnom osobinom EN-a dok je drugi ne smatraju tipičnim obilježjem EN. ^{2,22,108}

Ako su prisutni tumori urinarnog trakta odgovarajući simptomi su također prisutni ^{22,108-110}.

Umjereni edemi mogu biti prisutni u uznapredovaloj fazi uremije. Poneki pacijenti osjećaju umjerenu bol nakon lumbalne sukusije. Nefrotički sindrom nije razvijen. Krvni tlak je u početku normalan, ali kako bolest progredira raste. Arterijski krvni tlak obično je uredan do završne faze kroničnog zatajenja bubrega kada se u oko 40% bolesnika razvije dijastoličko-sistolička hipertenzija.¹⁰⁸ Recentni podatci pokazuju da 69,6% pacijenata ima hipertenziju. Pri tome s kroničnim zatajenjem bubrega raste broj pacijenata s hipertenzijom^{111,112}.

1.4. Laboratorijski nalazi

EN nema specifičnog dijagnostičkog markera. Dijagnoza se postavlja nakon što se isključe drugi mogući uzroci bubrežne bolesti^{1,2,4-5}. Pretraga urina je vrlo važna u dijagnostici EN²². Proteinurija je važan znak oboljelih od EN. U ranoj fazi je intermitentna i slaba, te karakterizirana povećanim izlučivanjem proteina male molekularne mase¹¹³. Od proteina niske molekularne mase koji se izlučuju spominju se beta₂ mikroglobulin, alfa₁ mikroglobulin, retinol vezajući protein, cystatin, lizozim, transferin^{22,108,113-120}. Pri dijagnosticiranju endemske nefropatije se koriste beta₂ mikroglobulin i alfa₁ mikroglobulin^{115,116}. Prije njih se proteinurija dokazivala sulfosalicilnom kiselinom i test trakom koje su limitirane vrijednosti u početnoj fazi bolesti^{1,2,4,5,21}. Alfa₁ mikroglobulin je prema istraživanjima pouzdan marker oštećenja proksimalnog tubula kod oštećenja teškim metalima, hipertenziji i dijabetesu melitusu¹²¹⁻¹²⁵. Alfa₁ mikroglobulin veći od 15 mg/g kreatinina je nađen u 90% bolesnih od EN, u 41,6% sumnjivih, 7,1% pod rizikom i 8,9% ostalih¹¹⁶. Mjerenja su pokazala da 85,7% bolesnih ispitanika i 50% sumnjivih alfa₁ mikroglobulin u urinu izlučuju iznad 20 mg/l, a svi iz kontrolne skupine ispod¹¹³. Istraživanja u endemskom području su pokazala da je relativni rizik klinički zdravih ispitanika s

pozitivnom pretragom urina na beta₂ mikroglobulin da razviju EN 9,9 puta veći od pojave EN kod članova kontrolne skupine iz iste sredine s negativnim nalazom¹²⁶. Nedostatak ovog markera je sklonost razgradnji pri nižim vrijednostima pH mokraće, a posebno pri neodgovarajućem rukovanju s uzorkom mokraće¹²⁷. Izlučivanje beta₂ mikroglobulina je najveće u djece u obiteljima sa EN-om¹²⁸. Medijan beta₂ mikroglobulina je 17,5 puta veći nego u pacijenata koji boluju od glomerulonefritisa i 18,3 puta veći nego u kontrole dok je alfa₁ mikroglobulin 3 puta veći i 2,25 puta veći¹²⁹. Bolesnici od EN u početku imaju tubularnu proteinuriju, a u kasnijem stadiju bolesti pojavljuju se i izlučivanje proteina kao što su albumini¹³⁰. U kasnijoj fazi kad su pogođeni glomeruli prisutna je miješana tubularno glomerularna proteinurija¹³⁰. Omjer alfa₁ mikroglobulina i albumina u urinu veći od 0,91 mg/g korišten je kao diskriminirajuća vrijednost pogotovo kad je proteinurija tubularna¹³¹. Izlučivanje alanin-aminopeptidaze i laktat dehidrogenaze je povećano u 86% i 88 % pacijenata. N-acetyl-β-d-glucosaminidase je slabo povećana u 91% sumnjivih pacijenata na EN¹¹³. Pojedini autori navode da povećano izlučivanje NAG-a može biti prognostički faktor za EN⁵⁸. Ispitivan je i Tamm-Horsfall protein u ranoj fazi EN¹³². Nalazi sedimenta urina su nespecifični. Tumorske stanice mogu biti nađene semikvantitativnom citološkom analizom kada su tumori urinarnog trakta povezani sa EN¹³³. Normokromna i normocitna anemija je prisutna u ranoj fazi bolesti. Serumske vrijednosti ureje i kreatinina rastu¹³⁴. Histopatologija bubrega kod pacijenta sa EN ovisi o stadiju bolesti¹⁰⁸.

Normalni nalaz UZV bubrega je prisutan u ranoj fazi i kad bolest progredira bubrezi postaju manji. Tkivo bubrega dobiveno biopsijom je normalno ili pokazuje malene fokuse intersticijalne fibroze sa relativno malom infiltracijom u kompeziranoj fazi EN. Promjene su prisutne dominantno u korteksu ali i u medulli. Glomeruli su

nedirnuti ili malo promijenjeni. Tubularne epitelne stanice su sporadično oštećene. Intezivna intersticijska fibroza sa atrofičnim tubulima i hijaliniziranim glomerulima u fokusu fibroze je viđena u uznapređovaloj fazi EN. Obdukcija pokazuju u terminalnoj fazi intezivnu fibrozu bubrega.¹³⁵

Usporedba nalaza biopsije bubrega pacijenata sa EN iz Bosne i Hercegovine s kontrolnom skupinom pokazala je veću učestalost tubulointersticijskih promjena (tubularne atrofije, intersticijske fibroze i stanične infiltracije), te glomerularne skleroze kod pacijenata sa EN¹³⁶.

1.5. Dijagnostički kriteriji

EN se javlja podmuklo i polagano bez akutne epizode. Početak bolesti je teško odrediti. Simptomi bolesti su nespecifični¹⁰⁸. Ne postoji specifičan dijagnostički biljeg temeljem kojeg bismo postavili dijagnozu^{1,108,113}. Problematika dijagnosticiranja EN postaje složenija činjenicom da se dijagnoza postavlja nakon što se isključe bubrežne bolesti druge etiologije (refluksna nefropatija, kronični pijelonefritis, izloženost olovu, kadmiju, živi, biljkama koje sadrže aristolohičnu kiselinu, policistična bolest bubrega i druge), uključujući i šećernu bolest. Zbog polaganog i podmuklog razvoja i tijeka bolesti, jedan od najvećih izazova je rano dijagnosticiranje EN. Ranu dijagnostiku EN otežava činjenica što ne postoji specifični dijagnostički biljeg, nego se u tom postupku koriste kriteriji kojima se kombiniraju različiti dijagnostički biljezi. Pri tome, različite zdravstvene ustanove u različitim zemljama primjenjuju različite dijagnostičke kriterije. Ipak, činjenica je da se koriste slični ili isti dijagnostički biljezi, a razlike se očituju u različitim kombinacijama i/ili primjeni različitih graničnih vrijednosti. Zbog toga se objavljeni rezultati istraživanja različitih autora teško mogu uspoređivati, a pogotovo se informacije o prevalenciji EN treba oprezno interpretirati. Wilson je na Konferenciji Svjetske zdravstvene

organizacije u Dubrovniku 1964. godine predložio, a Konferencija usvojila sljedeće 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 objašnjenja¹³⁷.

Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze EN Svjetske zdravstvene organizacije objavljeni su 1965. godine, te su zbog razvoja medicinske struke modificirani također i u našoj zemlji, kao i u ostalim EN centrima.

Modificirani kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije koji su se koristili u recentnim istraživanjima uključuju sljedeće dijagnostičke biljege:

- a. Pozitivna obiteljska anamneza na pojavu EN,
- b. Proteinurija (proteini male molekularne mase, tzv. tubularna proteinurija),
- c. Koncentracija kreatinina u serumu veća od 132,6 $\mu\text{mol/L}$,
- d. Anemija ($\text{Hb} < 120 \text{ g/L}$ za muškarce, $\text{Hb} < 113 \text{ g/L}$ za žene),
- e. Isključene bubrežne bolesti ostalih uzroka, uključujući i šećernu bolest^{1,4,12,27,31}.

Temeljem tih biljega definiraju se sljedeće skupine ispitanika:

1. *Potvrđena* EN uključuje sljedeće kombinacije biljega:

„a+b+c+d+e“, ili „b+c+d+e“, ili „a+b+d+e“,

2. *Sumnjivi* na EN uključuju sljedeću kombinaciju biljega:

„a+b“, ili „b+d“,

3. *Ugroženi* ispitanici ili ispitanici pod rizikom uključuju sljedeći biljeg:

„a“,

4. Ispitanici koji *nemaju* EN negativni su obzirom na biljege:

„a“, „b“, „c“, i „d“,

5. *Neklasificirani* / ostali.

U Hrvatskoj je 1998. godine predložena modifikacija definicije biljega proteinurije tako da se eksplicitno proteinurija definirala kao albuminurija veća od 30 mg/L, beta₂ mikroglobulinurija veća od 30 µg/L, ili alfa₁ mikroglobulinurija veća od 20 mg/L¹¹⁶.

Obzirom da su kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije objavljeni 1965. godine, te da su različiti EN centri zbog razvoja medicinske struke na različite načine modificirali te kriterije, u travnju 2008. godine na Braču je održan međunarodni simpozij pod pokroviteljstvom Svjetske zdravstvene organizacije s ciljem da se postigne konsenzus eksperata o klasifikaciji, dijagnosticiranju i liječenju EN. Na tom skupu predloženi su novi kriteriji za dijagnosticiranje EN¹³⁸.

Tzv. brački kriteriji uključuju sljedeće dijagnostičke biljege:

- a. Biopsija bubrega indikativna na EN (ukoliko je indicirano učiniti),
- b. Boravak u endemskoj regiji duži od 20 godina,
- c. Tubularna proteinurija (alfa₁ mikroglobulinurija / kreatinin u urinu > 14mg/g, i omjer alfa₁ mikroglobulinurija / albuminurija >= 0,9 mg/g),
- d. Smanjena glomerularna filtracija - eGFR (granične vrijednosti prema *Wetzles et al*),
- e. Anemija (Hb<120 g/L za muškarce, Hb<110 g/L za žene),

- f. Boravak u kućanstvu u kojem je bilo oboljelih od EN i/ili karcinoma prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava duži od 15 godina,
- g. Karcinom prijelaznog epitela gornjeg dijela mokraćnog sustava,
- h. Boravak u kućanstvu s dokazanim tzv. sporadičnim EN slučajevima,
- i. Biopsija bubrega indikativna na EN kod bolesnika s karcinomom gornjeg urinarnog trakta ili kod članova njihovih kućanstava
- j. Boravak u endemskoj regiji duži od 15 godina.

Pod pojmom sporadične EN podrazumijeva se bolesnik s tipičnom kliničkom slikom kroničnog intersticijskog nefritisa i isključenim ostalim uzrocima te kliničke slike, što uključuje refluksnu nefropatiju, kronični pijelonefritis, recidive uroinfekta, izloženost ostalim nefrotoksinima (olovo, kadmij, živa, biljni čajevi koji sadrže aristolohičnu kiselinu).

Temeljem tih biljega definiraju se sljedeće skupine ispitanika:

1. *Bolesni*, definirani sljedećom kombinacijom biljega:
„a“, ili „b+c+d+e“, ili „c+f“, ili „b+c+g“,
2. *Sumnjivi* na EN, definirani sljedećom kombinacijom biljega:
„d+e+f“, ili „c+j“, ili „b+g“,
3. *Visok rizik* obolijevanja od EN, definiran je sljedećom kombinacijom biljega:
„f“, ili „h“,
4. *Sporadična* EN, definirana biljegom:
„i“.

U Srbiji su se koristili tzv. Danilovićeve kriteriji koji su se sastojali od sljedećih biljega:

1. Seljaci koji žive u selima u kojima je dijagnosticirana endemska nefropatija

2. Endemska nefropatija - pozitivna obiteljska anamneza
3. Umjerena proteinurija
4. Niska specifična težina urina
5. Anemija
6. Azotemija
7. Simetrični skupljeni bubrezi

Dijagnoza endemske nefropatije je postavljena kod pacijenata koji imaju prva tri kriterija i ispunjen najmanje jedan od preostalih kriterija.¹³⁹ Bilo je i zajedničkih pokušaja definiranja kriterija u kojima su sudjelovali stručnjaci iz različitih zemalja

140.

1.6. Problematika istraživanja

Brojne hipoteze o etiologiji endemske nefropatije i obnova Ivićeve hipoteze o aristolohičnoj kiselini iz vučje stope rezultirale su razmišljanjem na koji način bi aristolohična kiselina dospjela do ispitanika. Slijedeći Ivićevu hipotezu¹⁰⁴ pretpostavljeni put je od polja gdje vučja stopa raste sa pšenicom, preko brašna i konzumacije kruha do ispitanika. Istodobno se nametnulo i pitanje je li prevalencija vučje stope bila jednaka u svim selima u prošlosti i jesu li se razlikovali agrikulturni običaji u selima u prošlosti i među ispitanicima koji su klasificirani po WHO kriterijima. S obzirom na pretpostavljeni put unosa važno je istražiti i agrikulturne običaje u endemskim selima kao i pojavnost vučje stope u sadašnjosti kako bi je usporedili sa pojavnosti u prošlosti, te različitim postupcima ukloniti vučju stopu iz žita, a time i iz kruha.

Osim identifikacije dijagnostičkih biljega EN putem konsenzusa eksperata, postoje i rijetka istraživanja, odnosno pokušaji analize prediktivne snage pojedinih dijagnostičkih biljega pri dijagnosticiranju odnosno diskriminiranju ispitanika oboljelih od EN u odnosu na ispitanike koji ne boluju od EN ¹⁴¹⁻¹⁴². Autori su na uzorku od 182 ispitanika, od kojih je njih 98 dijagnosticirano kao ispitanici koji boluju od EN, dok je 57 bolovalo od ostalih bubrežnih bolesti, a 27 ispitanika je bilo zdravo, analizirali prediktivnu snagu 28 različitih dijagnostičkih biljega, pomoću multivarijatne logističke regresije. Pri tome valja napomenuti, da su autori u skupinu ispitanika koji boluju od EN uključili ispitanike koji zadovoljavaju kriterije za potvrđenu EN i sumnjivu EN. Dobiveni rezultat je ukazivao da se alfa₁ mikroglobulinurija i ultrazvučno mjerena duljina bubrega mogu smatrati značajnim prediktorima u diskriminaciji EN i ostalih bubrežnih bolesti, te zdravih ispitanika. Ultrazvučno mjerena duljina bubrega je korelirala ultrazvučno određenim volumenom bubrega, koji se također smatrao dijagnostičkim biljegom sa značajnom diskriminacijskom snagom. Kombinacija dijagnostičkih biljega nije imala značajno veću prediktivnu snagu od pojedinih dijagnostičkih biljega. Dobiveni rezultat potvrdio je dijagnostičku vrijednost alfa₁ mikroglobulinurije kao dijagnostičkog biljega primjerenog za dijagnosticiranje EN, ali nije identificirao moguća međudjelovanja s ostalim dijagnostičkim biljezima, osim ultrazvučnih obilježja bubrega¹⁴⁰, kako bi se dobio bolji uvid u moguću zalihost, redundanciju pojedinih biljega, kao i njihov međuodnos, odnosno interakcije s kojima bi se utvrdilo donose li pojedini dijagnostički biljezi informaciju istog smisla, ili možda suprotnog, ili možda uopće ne postoji međudjelovanje među pojedinim specifičnim biljezima. S obzirom na prevalenciju EN se smatra rijetkom bolesti. Osim toga nestandardiziranom primjenom dijagnostičkih kriterija otvara se i problem nepouzdana dijagnosticirane bolesti. Te činjenice upućuju na to da je teško uključiti

bolesnike u uzorak zadovoljavajuće veličine, temeljem kojega bi se moglo provesti istraživanje primjerene statističke snage za analizu obilježja biljega koji se koriste pri dijagnosticiranju EN. Izuzetno je važno istraživanjem na konkretnim podacima analizirati prediktivnu snagu i diskriminativnu moć pojedinih dijagnostičkih biljega kako bi se potvrdili, dopunili ili korigirali kriteriji dobiveni konsenzusom eksperata. Preduvjet za takvo istraživanje je analiza međudjelovanja dijagnostičkih biljega. Tom analizom bi se utvrdio njihov međuodnos, te identificiralo njihovu moguću redundanciju, njihovu dijagnostičku snagu u smislu potvrđivanja i/ili odbacivanja dijagnoze EN, ili njihovu moguću nepovezanost u dijagnostičkom smislu.

Za postizanje takvog cilja nužno je primijeniti multivarijatnu, odnosno višedimenzionalnu analizu, koja u uvjetima malih uzoraka daje relativno nepouzdanu rezultate. Poznato je da su regresijski koeficijenti izrazito osjetljivi s obzirom na moguće pogreške uzoraka (eng. *sampling error*). Primjenom multivarijatnih regresijskih postupaka, kao što je i logistička regresija, na različitim manjim uzorcima moguće je dobiti različite rezultate što ukazuje na nepouzdanost postupka. Uključivanjem velikog broja prediktorskih varijabli i njihovih mogućih interakcija takvi modeli postaju još nepouzdaniji. Zbog te multikolinearnosti može se dogoditi da zaista važne varijable i njihov međuodnos budu potisnute nevažnim varijablama što je uzrokovano pristranom selekcijom u uzorku, a rezultira lošim, nekvalitetnim modelom. Taj problem se može riješiti smanjivanjem pogreške uzorka što se postiže izrazitim povećanjem uzorka koji se analizira, ili primjenom alternativnih postupaka kojima je moguće kontrolirati i smanjivati pogrešku.

2. HIPOTEZA

Hipoteza je:

Višedimenzionalnom analizom međudjelovanja dijagnostičkih biljega EN CoPlot metodom dobit će se informacija o mogućoj redundantnosti, pozitivnoj ili negativnoj povezanosti, te mogućoj nepovezanosti pojedinih dijagnostičkih biljega u postupku razlikovanja ispitanika oboljelih od EN i ispitanika koji ne boluju od EN. Rezultat će olakšati postupak standardizacije dijagnostičkih kriterija, te pomoći u ranom dijagnosticiranju EN.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je:

- Utvrditi pojavnost EN u analiziranom uzorku ispitanika
- Opisati demografske i epidemiološke karakteristike ispitanika s obzirom na toksičnu izloženost aristolohičnoj kiselini
- Identificirati moguće dijagnostičke biljege za EN
- Analizirati višedimenzionalni međuodnos dijagnostičkih biljega pomoću CoPlot metode
- Identificirati redundantne dijagnostičke biljege EN
- Identificirati pozitivno povezane dijagnostičke biljege EN
- Identificirati negativno povezane dijagnostičke biljege EN
- Identificirati nepovezane dijagnostičke biljege EN
- Identificirati ključne dijagnostičke biljege EN i usporediti ih s dostupnim dijagnostičkim kriterijima za dijagnosticiranje EN

4. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno u okviru znanstvenih projekata „Endemska nefropatija u Hrvatskoj, epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza“(108-0000000-329) i „Prediktivni modeli u zdravstvu“ (108-0982560-0257), Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske, na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

4.1. Prikupljanje podataka

Studija je retrospektivno prospektivnog karaktera i temelji se na podacima prikupljenim terenskim istraživanjem 2005. godine i prospektivnim praćenjem oboljelih do kraja 2010. godine.

4.1.1. Prikupljanje podataka terenskim istraživanjem

Terensko epidemiološko istraživanje je provedeno u tri endemska sela od njih 14 i jednom kontrolnom selu sličnih obilježja endemskim selima. Obuhvaćeni su bili Kaniža, selo s 824 stanovnika, Bebrina s 521 stanovnikom, i Banovci s 400 stanovnika, iz endemskog područja, te kontrolno selo Klakar s 290 stanovnika. U istraživanje su uključene samo osobe starije od 18 godina. Ispitanici su bili anketirani pomoću opsežnog upitnika pripremljenog za tu svrhu, te su obavljani klinički i laboratorijski pregledi. Svi ispitanici su potpisali informirani pristanak. Istraživanje su odobrila Etička povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“.

Istraživanje se odvijalo na sljedeći način:

Prvi dan ispitanicima je medicinski tehničar u kućama ispitanika podijelio bočice za urin i dodijelio termine za klinički pregled. Drugi dan je medicinski tehničar sakupljao urin, a liječnik, medicinska sestra i tehničar su odlazili u selo gdje je obavljen klinički pregled, te se tijekom pregleda uzeo uzorak krvi za laboratorijsku analizu. Ispitanici koji se nisu odazvali na klinički pregled pozivani su na još jedan termin. Dnevno je na klinički pregled pozivano između 50-70 ispitanika. Podaci koji su se dobili kliničkim pregledom i uzimanjem anamnestičkih podataka bilježeni su u pojedinačni karton svakog ispitanika. U karton su zabilježeni podaci o mjestu i godini rođenja, zanimanju, ranijem zanimanju, boravku u trenutnoj obitelji, selu, endemskom kraju, obiteljskoj anamnezi, dosadašnjim težim bolestima, dosadašnjim tegobama (učestalo mokrenje, pečenje kod mokrenja, krvavo mokrenje, boli u slabinama, bubrežne kolike, glavobolja), sudjelovanju u ranijim perlustracijama i korištenju lijekova. Također su zabilježeni podaci o tjelesnoj visini, tjelesnoj masi, indeksu tjelesne mase, sistoličkom i dijastoličkom arterijskom tlaku, te srčanoj frekvenciji. Klinički pregled se još sastojao od inspekcije kože, evidencije edema i ispitivanja bolne osjetljivosti bubrežnih loža.

Neovisno o njima druga grupa liječnika posebno educiranih za provedbu upitnika odlazila je od kuće do kuće i popunjavala upitnik. Onima koje ne bi zatekli liječnici iz druge grupe su se ponovno vraćali.

Ispitanici su odgovorili na 217 pitanja iz upitnika (prilog 1) koji su podijeljeni po temama u sljedeće dijelove:

- Socio-demografski podaci o ispitaniku i kućanstvu (20 pitanja)
- Podaci o pušenju, alkoholu, čajevima, lijekovima i drugim navikama (27 pitanja)

- Podaci o mogućoj izloženosti toksinima prije 20-30 godina (7 pitanja)
- Podaci o mogućoj sadašnjoj izloženosti toksinima (7 pitanja)
- Podaci o sijanju žita na lokalnim poljima prije 20-30 godina (19 pitanja)
- Podaci o sadašnjem sijanju žita na lokalnim poljima (16 pitanja)
- Podaci o vršenju i skladištenju žita prije 20-30 godina (15 pitanja)
- Podaci o sadašnjem vršenju i skladištenju žita (9 pitanja)
- Podaci o mljevenju žita i pripremanju kruha prije 20-30 godina (12 pitanja)
- Podaci o sadašnjem mljevenju žita i pripremanju kruha (11 pitanja)
- Podaci o opažanju pojedinih korova u poljima prije 20-30 godina uz prikazivanje fotografija korova (12 pitanja)
- Podaci o sadašnjem opažanju pojedinih korova u poljima uz prikazivanje fotografija korova (12 pitanja)
- Podaci o vodoopskrbi, konzumaciji mliječnih i mesnih proizvoda prije 20-30 godina (8 pitanja)
- Podaci o sadašnjoj vodoopskrbi, konzumaciji mliječnih i mesnih proizvoda (8 pitanja)
- Podaci o ekonomskom stanju, zdravstvenom stanju, obiteljska anamneza, s posebnim naglaskom na bolesti mokraćnog sustava (19 pitanja)
- Osobni i obiteljski anamnestički podaci o karcinomima i operativnim zahvatima (15 pitanja)

4.1.1.1. Prikupljanje laboratorijskih podataka terenskim istaživanjem

Iz uzorka krvi uzetih u istraživanju 2005. godine određene su vrijednosti crvene krvne slike, kreatinina, a iz uzoraka prvog jutarnjeg urina izmjerena je i zabilježena vrijednost alfa₁ mikroglobulina i albumina u urinu, te je određena vrijednost glomerularne filtracije pomoću Cockroft-Gaultove i modificirane MDRD formule. Analiza podataka laboratorijskih nalaza je učinjena obzirom na selo u kojem su ispitanici boravili kao i prema WHO dijagnostičkim kriterijima.

Krv i urin su skupljani i čuvani na suhom ledu za transfer u Opću bolnicu „Dr. Josip Benčević“, Zavod za javno zdravstvo Brodsko- posavske županije i Klinički bolnički centar Rebro. Serumski kreatinin je analiziran s Jaffe metodom na Olympus AU 2700 analyzer (Olympus Co., Tokyo, Japan). Hemoglobin je utvrđen na Cell Dyn 1800 hematološkom automatskom analizatoru (Abbott, Santa Clara, California, USA). Crvena krvna slika je određena hematološkim brojačem (Cell Dyn Sapphire). Iz jednokratnog urina odredio se lateks-imunofelometrijski alfa₁ mikroglobulin i albumin (Boehringer Mannheim). Krvni tlak je mjeren tlakomjerom proizvođača Omron (M6 Comfort).

Glomerularna filtracija je određena Crockroft-Gaultovom i modificiranom MDRD formulom na sljedeći način:

1. Crockroft-Gaultova formula: $GFR = (((140 - \text{dob}(\text{u godinama}) \times \text{tjelesna masa u kg}) / (\text{kreatinin(s)} \times 72)) \times (0.85 \text{ ako žena}))^{143}$
2. Modificirana MDRD formula: $GFR, \text{u ml/min/1.73 m}^2 = 186.3 \times (\text{kreatinin(s)} - 1.154) \times (\text{dob} - 0.203) \times (0.742 \text{ ako žena})^{144-146}$.

Svi podaci su prikupljeni, mjereni i laboratorijski određivani prema protokolu istraživanja, uz poštivanje etičkih načela. Biološki uzorci su obilježavani jedinstvenom identifikacijskom šifrom, te randomizirani kako bi se uklonila laboratorijska i istraživačka pristranost.

4.1.2. Prikupljanje podataka praćenjem oboljelih

Praćenje ispitanika kojima je postavljena sumnja prema WHO kriterijima da su oboljeli od EN u terenskom istraživanju koje je provedeno 2005. godine obavljeno je do kraja 2010. godine uvidom u medicinsku dokumentaciju oboljelih kod nefrologa i na odjelu hemodijalize Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“, kod pripadajućeg odabranog liječnika obiteljske medicine i pri dolasku oboljelih na cijepljenja u Zavodu za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije. Bilježeno je njihovo zdravstveno stanje i prikupljeni su podatci vezani uz moguću dijagnozu endemske nefropatije. Na taj način maksimalizirana je izvjesnost postavljanja dijagnoze EN.

4.2. Ispitanici

Istraživanje 2005. godine je obuhvatilo 1081 ispitanika s područja tri endemska sela (Banovci, Bebrina i Kaniža) i kontrolnog neendemskog sela Klakar. Od njih 1081, 772 ispitanika odazvalo se i odgovorilo na pitanja iz definiranog upitnika. Klinički pregled i analizu krvi obavilo je njih 867, dok je analizu urina obavilo njih 1067. Od ukupno anketiranih i pregledanih 1081 ispitanika, 912 ispitanika bilo je iz endemskog kraja. Iz endemskog sela Kaniža u uzorak terenskog istraživanja je uključeno 450 ispitanika (55% stanovnika sela), iz Bebrine njih 254 (49%), iz Banovaca 208 ispitanika (52%). Iz neendemske regije, kao uzorak kontrolnog sela

Klakar, uključeno je 169 ispitanika (44%). Od 772 ispitanika koji su odgovorili na upitnik iz Banovaca je bilo 154, Bebrine 199, Kaniže 291 i Klakara 128 ispitanika.

4.3. Priprema podataka

4.3.1. Priprema podataka obzirom na toksičnu izloženost aristolohičnoj kiselini

Klasifikacija, odnosno dijagnosticiranje EN temelji se na kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije. Ispitanici su biti svrstani u skupine:

- Potvrđena EN
- Sumnjivi na EN
- Ugroženi ispitanici ili ispitanici pod rizikom
- Ispitanici koji nemaju EN: - ostali iz endemskih sela
- Neklasificirani / ostali iz kontrolnog sela

Demografske i epidemiološke karakteristike ispitanika s obzirom na moguću izloženost aristolohičnoj kiselini, kao i identifikacija mogućih biljega EN analizirani su usporedbom pozitivne i negativne skupine u odnosu na EN. S obzirom na činjenicu da je za pojavu i razvoj EN potrebna dugogodišnja izloženost mogućim uzrocima osoba u endemskoj regiji, kriterij uključivanja u ovu studiju je bio dob starija od 20 godina, a takvih je bilo 760 (iz Banovaca 152, Bebrine 199, Kaniže 281, Klakara 128).

Negativna, odnosno kontrolna skupina je definirana ispitanicima klasificiranim u skupinu ispitanika koji nemaju EN po kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije.

Pozitivnu skupinu su činili ispitanici klasificirani u kategorije potvrđena EN i sumnjivi na EN, što je činilo pozitivnu skupinu za prvi model istraživanja, dok je za drugi model istraživanja zbog potrebe očuvanja veličine uzorka u pozitivnu skupinu prvog

modela dodana još i skupina ispitanika klasificiranih kao ugroženi ispitanici ili ispitanici pod rizikom prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije. Ugroženi ispitanici ili ispitanici pod rizikom tijekom vremena prelaze u oboljele ili sumnjive ili cijelo vrijeme života po WHO kriterijima ostaju pod rizikom.

Prikupljeni podaci iz terenskog istraživanja 2005. godine su upisani i organizirani u 13 odvojenih Excel datoteka, te povezani jedinstvenom identifikacijskom šifrom koja ima smisao primarnog ključa baze podataka. Također je pripremljena i pripadajuća dokumentacija, odnosno kodeks podataka i definicije postupaka mjerenja.

4.3.2. Priprema podataka za analizu višedimenzionalnog djelovanja dijagnostičkih biljega EN

Za analizu višedimenzionalnog međudjelovanja dijagnostičkih biljega EN, s obzirom da se primijenjuje metodologija analize primjerena malim uzorcima, definirao se uzorak ispitanika koji boluju od EN dijagnosticirani na način maksimiziranja izvjesnosti postavljene dijagnoze. Praćenjem oboljelih se željela postići sigurnost da se radi o potvrđenoj EN jer se dijagnoza EN postavlja nakon isključenja drugih bolesti. Zbog toga su se primijenili dijagnostički kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije, tzv. brački kriteriji i ekspertna mišljenja obiteljskog liječnika i nefrologa koji sudjeluju u praćenju i liječenju pojedinih ispitanika za koje se smatra da boluju od EN. Odabranom uzorku ispitanika koji izvjesno boluju od EN pridružio se kontrolni uzorak ispitanika sukladnih karakteristika obzirom na dob, spol i endemsko selo prebivanja koji prema WHO kriterijima pripadaju u skupine onih koji nemaju EN, koji su pod rizikom i koji su sumnjivi.

Međudjelovanje dijagnostičkih biljega je promatrano pri razlikovanju skupina:

a) oboljeli i ostali (nemaju EN)

b) oboljeli i pod rizikom

c) oboljeli i sumnjivi

Od 1081 ispitanika obuhvaćenog terenskim istraživanjem 2005. godine kod njih 26 je prema WHO kriterijima postavljena sumnja da boluju od EN. Praćenjem tih 26 ispitanika kod 3 su utvrđene druge bolesti kojima se objasnila njihova klinička slika i laboratorijski nalazi tako da ih je ostalo 23 kojima je potvrđena dijagnoza EN. U dvojice ispitanika postavljena je dijagnoza šećerne bolesti, a u jednom megaloblastična anemija i sumnja na karcinom želuca koja zbog nesuradljivosti pacijenta nije istražena. To su nam bili isključujući kriteriji za sudjelovanje u studiji kojom je analizirano višedimenzionalno međudjelovanje dijagnostičkih biljega EN. S obzirom na kriterije za dob, spol i selo boravka 23 ispitanika koji boluju od EN pridruženo je obzirom na dob, spol i selo boravka 23 ispitanika iz skupine onih koji nemaju EN, onih pod rizikom i sumnjivih. Na taj način smo dobili parove skupina za analizu višedimenzionalnog međudjelovanja dijagnostičkih biljega EN. Informacija o mogućoj okolišnoj izloženosti uključujući broj godina u endemskom kraju (u obitelji, selu i regiji), pozitivnoj obiteljskoj anamnezi na EN, dob i spol su promatrani kao mogući epidemiološki biljezi. Serumski kreatinin, proteinurija, albuminurija, omjer alfa₁ mikroglobulinurije i albuminurije su uključeni kao znaci bubrežnog oboljenja. Alfa₁ mikroglobulinurija je uključena kao biljeg za tubularnu proteinuriju. Također su uključene varijable sistolički i dijastolički krvni tlak. Glomerularna filtracija je razmatrana kao biljeg renalne funkcije, a procijenjena je koristeći Crockroft-Gault formulu i MDRD formulu. Anemija je razmatrana kao važna karakteristika EN, te su uključena eritrociti, hemoglobin i hematokrit. Identificirano je 18 potencijalnih biljega za dijagnozu EN. Međudjelovanje dijagnostičkih biljega je promatrano na dva načina. Analiziran je međuodnos parova skupina koristeći biljege definirane WHO kriterijima.

Korišteno je sedam dijagnostičkih biljega: dob, spol, obiteljska anamneza, albuminurija, alfa₁ mikroglobulinurija, kreatinin, hemoglobin. Osim biljega definiranih WHO kriterijima u drugom slučaju su korišteni svi identificirani potencijalni biljezi, njih osamnaest koji imaju epidemiološko kliničko dijagnostički smisao u postupku postavljanja dijagnoze EN.

4.4. Analiza podataka

Prikupljeni podatci prikazani su tablično aritmetičkim sredinama, standarnim devijacijama, medijanom, rasponom između maksimalnih i minimalnih vrijednosti, te interkvartilnim rasponom, odnosno apsolutnom frekvencijom pojavljivanja i pripadajućim postocima. Demografske i epidemiološke karakteristike ispitanika obzirom na toksičnu izloženost aristolohičnoj kiselini analizirane su s obzirom na selo u kojem je ispitanik boravio kao i prema skupini po WHO dijagnostičkim kriterijima kojim je ispitanik pripadao temeljem rezultata prikupljenih podataka 2005. Za tu svrhu korištena su pitanja iz upitnika koja su se odnosila na podatke o:

- sijanju žita na lokalnim poljima prije 20-30 godina (4 pitanja)
- sadašnjem sijanju žita na lokalnim poljima (2 pitanja)
- vršenju i skladištenju žita prije 20-30 godina (8 pitanja)
- mljevenju žita i pripremanju kruha prije 20-30 godina (10 pitanja)
- sadašnjem mljevenju žita i pripremanju kruha (10 pitanja)
- opažanju pojedinih korova u poljima prije 20-30 godina uz prikazivanje fotografija korova (3 pitanja)
- sadašnjem opažanju pojedinih korova u poljima uz prikazivanje fotografija korova (3 pitanja)
- konzumaciji mliječnih i mesnih proizvoda prije 20-30 godina (2 pitanja)

Korištenjem tih podataka moguće je pratiti put aristolohične kiseline iz vučje stope od polja preko brašna i konzumacijom kruha do ispitanika prije 20-30 godina. Današnji podaci o agrikulturnim običajima kao i opažanjem vučje stope korišteni su zbog usporedbe sa prošlošću, a i zbog procjene utjecaja aristolohične kiseline. Obilježja ispitanika po selima i skupinama prema WHO kriterijima analizirani su χ^2 testom (kvalitativna obilježja) i Kruskal Wallisovim testom (kvantitativna i ordinalna obilježja). Mann Whitney testom je analiziran odnos parova sela i parova skupina kategoriziranih po WHO kriterijima po uočenoj razlici među obilježjima uz primjenu Bonferonijeve korekcije. Demografske i epidemiološke karakteristike ispitanika obzirom na moguću izloženost aristolohičnoj kiselini, kao i identifikacija mogućih biljega EN analizirani su logističkom regresijom, odnosno omjerima izgleda (engl. odds ratio) i njihovim 95% intervalom pouzdanosti. Osim logističke regresije primijenjene na definirane skupine učinjena je i standardizacija obzirom na dob, spol i trajanje boravka u endemskoj regiji.

Za višedimenzionalnu analizu međudjelovanja dijagnostičkih biljega EN koristila se CoPlot vizualizacija. CoPlot vizualizacija se temelji na multidimenzionalnom skaliranju i evaluaciji asocijacija između varijabli i asocijacija između pojedinih opažanja, odnosno konkretnih ispitanika. Vizualizacija se postiže superpozicijom dvaju grafičkih prikaza temeljenih na dobivenim rezultatima. Prvi grafički prikaz predstavlja udaljenost među opažanjima (ispitanicima), dok drugi grafički prikaz, uvjetovan prvim, prikazuje vektorski prostor odnosa među varijablama. Tim postupkom se dobija informacija o međuosobnim opažanjima vrijednosti za pojedine ispitanike i definirane varijable dijagnostičkih biljega EN. CoPlot metodom moguće je identificirati pogreške u uzorku, ekstremna mjerenja, kao i međuosobni ispitanika i varijabli iz podataka, te omogućiti selekciju ključnih

varijabli za daljnja istraživanja. Također je moguće procijeniti redundanciju varijabli i ispitanika uključenih u uzorak.

Udaljenost između pojedinih opažanja definira se zbrojem apsolutnih devijacija, metrikom poznatom pod nazivom „udaljenost gradskih blokova“ (engl. city-block distance). Umjesto klasične tehnike grafičkog prikaza matrice udaljenosti, primijenjena je ne-metrička metoda temeljena na analizi najmanjeg prostora, kako bi se dobio dvodimenzionalni prikaz svih opažanja^{147,148}. Drugi grafički prikaz koji se superponira na prikaz međuodnosa opažanja, dobija se regresijskom metodom najmanjih kvadrata, tako da korelacija između aktualnih vrijednosti varijabli i udaljenosti projekcija pojedinih opažanja budu maksimizirani.

Za validaciju takvog postupka, izračunate su mjere kojima se procjenjuje koliko dobro su prikazana opažanja, i koliko dobro su prikazane varijable (eng. goodness of fit diagnostics). Za procjenu relativnog gubitka informacija koji se javlja kada se multidimenzionalni podaci transformiraju u dvodimenzionalne koristi se koeficijent alijenacije (engl. coefficient of alienation)¹⁴⁸. Također je izračunata magnituda maksimalnih korelacija, kao mjera izračuna korelacija između originalnih vrijednosti svake varijable i projekcija svakog opažanja na tu varijablu.

Za identifikaciju ključnih dijagnostičkih biljega koristio se kriterij maksimalne korelacije uz uvjet različitosti orijentacije u vektorskom prostoru kako bi se izbjegla redundancija biljega. Postavljen je kriterij odabira maksimalno pet dijagnostičkih biljega kako bi se zadržala usporedivost sa WHO dijagnostičkim kriterijima i jednostavnost u rutinskoj primjeni.

Za analizu podataka koristio se SAS 9.1, i programska podrška za statističku i grafičku analizu R, te posebno programiran Ravehov algoritam¹⁴⁹.

5. REZULTATI

5. 1. Prevalencija oboljelih od endemske nefropatije

U tablici 1. prikazana je struktura ispitanika iz koje je vidljivo da su u svim selima u većem postotku ispitanice. U endemskim selima živjelo je od 28,7% do 42,1% osoba sa pozitivnom obiteljskom anamnezom dok su svega dva (1,6%) ispitanika u kontrolnom selu Klakar opterećena pozitivnom obiteljskom anamnezom. U ispitivanom endemskom području prevalencija oboljelih je bila 1,32%, sumnjivih 3,6%, te ispitanika pod rizikom 8,88%. Prevalencija oboljelih bila je u Banovcima 1,75%, Bebrini 2,1 % i Kaniži 0,6%. Prevalencija sumnjivih u Banovcima je bila 4,25%, Bebrini 5,95%, Kaniži 1,8% i u Klakaru 1,4%. Prevalencija ispitanika koji su svrstani prema WHO u skupinu pod rizikom je bila u Banovcima 11%, Bebrini 8,8%, Kaniži 7,9% i Klakaru 0,69 % ispitanika.

Tablica 1. Epidemiološke karakteristike i klasifikacija prema WHO kriterijima ispitanika iz sela

OBILJEŽJE		SELO								χ ² test p vrijednost	Stupnjevi slobode
		BANOVCI		BEBRINA		KANIŽA		KLAKAR			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
spol	žene	86	55,8	116	58,6	176	60,5	74	57,8	0,002	3
	muškarci	68	44,2	82	41,4	115	39,5	54	42,2		
	ukupno	154	100	198	100	291	100	128	100		
obiteljska anamneza na EN	pozitivna	61	41,5	82	42,1	79	28,7	2	1,6		
	negativna	86	58,5	113	57,9	196	71,3	122	98,4		
	ukupno	147	100	195	100	275	100	124	100		
WHO klasifikacija	Oboljeli od EN	7	4,6	11	5,6	5	1,7	0	0		
	Sumnjivi	17	11,2	31	15,7	15	5,2	4	3,2		
	Pod rizikom	44	29,1	46	23,3	65	22,5	2	1,6		
	Ostali	83	55	109	55,3	204	70,6	0	0		
	Ostali iz kontrolnog sela	0	0,0	0	0,0	0	0,0	119	95,2		
	Ukupno	151	100	197	100	289	100	125	100		

N-broj ispitanika

5.2. Demografske i epidemiološke karakteristike ispitanika po selima

5. 2. 1. Obilježja ispitanika po selima iz upitnika

Podaci o sijanju, vršenju, skladištenju i mljevenju žita, pripremanju kruha, opažanju korova, te konzumaciji mliječnih i mesnih proizvoda u prošlosti (prije 20-30 godina) i sadašnjosti (danas) u selima prikazani su u tablicama 2, 3 i 4.

Prije 20-30 godina žito je sijalo 89,2 % ispitanika u Banovcima, a danas 73,8 % . Najmanje ispitanika je sijalo žito u Kaniži 71,4% (danas 55,4%), a u kontrolnom selu Klakar 86,7% (danas 63,5%). Podaci koji govore o običajima odvajanja korova prije 20-30 godina prikazani su u tablici 2. Stabljike korova od žita najviše su odvajali ispitanici iz Klakara. Uvijek i ponekad je ostajalo stabljika korova u žitu kod 98,5% ispitanika iz Banovaca, a visok je postotak i u drugim selima. Nakon vršidbe prije 20-30 godina sjemenke korova su od žita odvajali najviše ispitanici iz Bebrine njih 24,7%, a najmanje ispitanici iz sela Klakar 6,7%. Sjemenke je uvijek i ponekad odvajalo 51 % ispitanika iz Banovaca, 59,1 % iz Bebrine, 48,1% iz Kaniže i 58,3 % iz Klakara. Pranje žita je uvijek i ponekad radilo između 13,2% ispitanika u Banovcima i 27,1 % ispitanika u Kaniži. Unatoč gore navedenim postupcima sjemenke nakon odvajanja nikad nije viđalo 13,8 % ispitanika iz Banovaca, 20,6 % Bebrine, 25 % iz Kaniže i 9,5 % iz Klakara.

Svoje žito uvijek i ponekad prije 20-30 godina je mljelo između 35,9 i 42,9% ispitanika. Najčešće su mljeli kod mlinara (između 95 i 98% ispitanika). Brašno od vlastitog žita je dobijalo uvijek i ponekad između 22,8 % ispitanika u Bebrini i 25,9% ispitanika iz Kaniže. Kruh je peklo u više od 75% slučajeva između 88,3 i 95,5 % ispitanika. Brašno su pri tome najčešće dobivali od mlinara od 74,5 % u Kaniži do 89,2 % u Banovcima. Vučju stopu je u poljima prije 20-30 godina uvijek i ponekad

vidjelo u Banovcima 59,4%, a danas 41,8%, Bebrini 50,2% prije 20-30 godina , a danas 44,9%, Kaniži 54,2% u prošlosti, a danas 28,6%, a u kontrolnom selu Klakaru 47 % ispitanika u prošlosti, a danas 49,5%. Sjemenke vučje stope je među sjemenkama namjenjenim za brašno viđalo uvijek i ponekad danas u Banovcima 9,4% prema 30,2% prije 20-30 godina, u Bebrini 10,7% prema 22%, Kaniži 5,2 % prema 19,7%, te u kontrolnom selu Klakar 10,9% ispitanika prema 14,9% ispitanika koji su je viđali prije 20-30 godina . Vučju stopu je na livadama uvijek i ponekad viđalo danas u Banovcima 38,6% prema 46,1% , Bebrini 36,8% prema 44,6%, Kaniži 26,7% prema 53,7%, te u kontrolnom selu Klakar 38,6% prema 46,5% ispitanika koji su je viđali prije 20-30 godina.

Statistički značajne razlika između sela utvrđene χ^2 testom uz $p < 0,05$ prikazane su u tablici 2. i označene su crvenom bojom.

Tablica 2. Podaci o sijanju, vršenju, skladištenju i mljevenju žita, pripremanju kruha, opažanju korova, te konzumaciji mliječnih i mesnih proizvoda prije 20-30 godina u selima.

OBILJEŽJE		SELO								χ² test p- vrijednost	stupnjevi slobode
		BANOVCI		BEBRINA		KANIŽA		KLAKAR			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Jeste li sijali žito na vašim poljima ?	da	124	89,2	153	80,5	177	71,4	91	86,7	<0,001	3
	ne	15	10,8	37	19,5	71	28,6	14	13,3		
	ukupno	139	100	190	100	248	100	105	100		
Ako da, jeste li sijali žito svake godine ?	da	117	95,1	142	92,8	155	90,6	81	96,4	0,349	3
	ne	6	4,9	11	7,2	16	9,4	3	3,6		
	ukupno	123	100	153	100	171	100	84	100		
Ako ste sijali žito,jeste li ga prodavali ?	Da	64	51,6	82	53,6	60	34,5	32	35,2	0,004	6
	Ne	46	37,1	52	34,0	79	45,4	43	47,3		
	Ponekad	14	11,3	19	12,4	35	20,1	16	17,6		
	ukupno	124	100	153	100	174	100	91	100		
Ako ste imali polja,jesu li bila plavljena?	da	66	52,4	80	51,3	113	61,7	60	68,2	NA	6
	ne	60	47,6	76	48,7	70	38,3	28	38,3		
	ukupno	126	100	156	100	183	100	88	100		

Nastavak tablice br.2

OBILJEŽJE		SELO								χ ² test p- vrijednost	stupnjevi slobode
		BANOVCI		BEBRINA		KANIŽA		KLAKAR			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Jeste li nakon vršidbe odvajali stabljike korova od žita?	da	32	26,4	43	28,9	48	28,2	26	29,5	<0,001	3
	ne	89	73,6	106	71,1	122	71,8	62	70,5		
	ukupno	121	100	149	100	170	100	88	100		
Ako da, je li ipak ostajalo nešto stabljiki korova u žitu?	uvijek	36	55,4	36	40,9	58	52,2	41	62,1	0,027	6
	ponekad	28	43,1	39	44,3	43	38,7	22	33,3		
	nikad	1	1,5	13	14,8	10	9,0	3	4,5		
	Ukupno	65	100	88	100	111	100	66	100		
Jeste li ikada prali žito ?	uvijek	3	2,5	2	1,4	2	1,2	2	3,4	NA	6
	ponekad	13	10,7	19	13,4	42	25,9	18	20,5		
	nikad	105	86,8	121	85,2	118	72,8	67	76,1		
	ukupno	121	100	142	100	162	100	88	100		
Jeste li nakon vršidbe odvajali sjemenke korova od žita?	Da	12	9,0	46	24,7	24	10,0	7	6,7	<0,001	6
	Ne	122	91,0	140	75,3	218	90,4	98	93,3		
	ukupno	134	100	186	100	241	100	105	100		
Ako ne, jeste li ikad viđali sjemenke korova između žita?	Uvijek	55	56,1	52	45,6	79	60,3	29	43,9	<0,001	6
	Ponekad	41	41,8	45	39,5	46	35,1	37	56,1		
	Nikad	2	2,0	17	14,9	6	4,6	0	0,0		
	ukupno	98	100	114	100	131	100	66	100		
Ako ste odvajali sjemenke, kako često ste ih odvajali ?	Uvijek	8	15,7	23	26,1	8	15,4	4	16,7	0,656	6
	Ponekad	18	35,3	29	33,0	17	32,7	10	41,7		
	Nikad	25	49,0	36	40,9	27	51,9	10	41,7		
	ukupno	51	100	88	100	52	100	24	100		
Poslije odvajanja, jeste li viđali sjemenke korova između žita?	Uvijek	7	24,1	8	12,7	3	9,4	1	4,8	NA	6
	Ponekad	18	62,1	42	66,7	21	65,6	18	85,7		
	Nikad	4	13,8	13	20,6	8	25,0	2	9,5		
	ukupno	29	100	63	100	32	100	21	100		
Što ste učinili sa sjemenkama korova poslije odvajanja?	Hrana za stoku/pera d	2	10,0	25	46,3	11	36,7	0	0,0	NA	12
	Bacanje u smeće	15	75,0	17	31,5	16	53,3	10	83,3		
	Bacanje u gnoj	2	10,0	6	11,1	2	6,7	2	16,7		
	Ostalo	1	5,0	6	11,1	1	3,3	0	0,0		
	ukupno	20	100	54	100	30	100	12	100		
Jeste li obično sami mljeli svoje žito?	Uvijek	51	40,5	52	32,3	64	33,3	35	35,7	NA	6
	Ponekad	3	2,4	6	3,7	5	2,6	2	2,0		
	Nikad	72	57,1	103	64,0	123	64,1	61	62,2		
	ukupno	126	100	161	100	192	100	98	100		
Ako jeste, gdje ste ga mljeli?	Doma	3	2,7	1	0,7	2	1,2	4	5,0	NA	6
	Kod mlinara	110	97,3	147	98,0	163	97,6	76	95,0		
	Ostalo	0	0,0	2	1,4	2	1,2	0	0,0		
	ukupno	113	100	150	100	167	100	80	100		
Ako ste ga vozili u mlin, jeste li dobivali brašno od vašeg žita?	uvijek	18	16,2	9	6,0	42	25,1	13	16,9	0,001	9
	Ponekad	9	8,1	25	16,8	18	10,8	5	6,5		
	Nikad	76	68,5	101	67,8	91	54,5	54	70,1		
	Ne znam	8	7,2	14	9,4	16	9,6	5	6,5		
	ukupno	111	100	149	100	167	100	77	100		

Nastavak tablice br. 2

OBILJEŽJE		S E L O								χ ² test p- vrijednost	stupnjevi slobode
		BANOVCI		BEBRINA		KANIŽA		KLAKAR			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Jeste li pekli kruh ?	Nikad	5	3,7	11	6,1	10	4,3	4	4,1	NA	12
	Manje od 25%	0	0,0	5	2,8	6	2,6	2	2,1		
	25%-50%	0	0,0	3	1,7	1	0,4	0	0,0		
	50%-75%	1	0,7	2	1,1	1	0,4	1	1,0		
	Više od 75%	128	95,5	159	88,3	212	91,8	90	92,8		
	Ostalo	0	0,0	0	0,0	1	0,4	0	0,0		
	Ukupno	134	100	180	100	231	100	97	100		
Ako ste pekli kruh, odakle ste dobivali brašno ?	Mlinar	116	89,2	137	81,5	161	74,5	77	81,9	NA	6
	Kupili	4	3,1	16	9,5	18	8,3	5	5,3		
	Od našeg žita	10	7,7	14	8,3	36	16,7	11	11,7		
	Ostalo	0	0,0	1	0,6	1	0,5	1	1,1		
	ukupno	130	100	168	100	216	100	94	100		
Je li vaša obitelj jela više ili manje kruha tjedno?	Manje nego sada	10	7,8	12	7,3	13	6,0	10	10,8	0,242	6
	Više nego sada	71	55,0	107	64,8	131	60,9	46	49,5		
	Približno jednako	48	37,2	46	27,9	71	33,0	37	39,8		
	ukupno	129	100	165	100	215	100	93	100		
Jeste li vi sami pojeli više ili manje štruca?	Manje nego sada	15	11,6	19	11,4	19	8,9	7	7,5	0,521	6
	Više nego sada	66	51,2	98	59,0	126	58,9	60	64,5		
	Približno jednako	48	37,2	49	29,5	69	32,2	26	28,0		
	ukupno	129	100	166	100	214	100	93	100		
Jeste li vidali vučju stopu na vašim poljima ?	Uvijek	46	33,3	50	27,0	73	31,9	28	28,0	0,606	6
	Ponekad	36	26,1	43	23,2	51	22,3	19	19,0		
	Nikad	56	40,6	92	49,7	105	45,8	53	53,0		
	ukupno	138	100	185	100	229	100	100	100		
Jeste li vidali vučju stopu na vašim livadama?	Uvijek	27	21,1	24	14,5	36	22,0	15	17,9	0,499	6
	Ponekad	32	25,0	50	30,1	52	31,7	24	28,6		
	Nikad	69	53,9	92	55,4	76	46,3	45	53,6		
	ukupno	128	100	166	100	164	100	84	100		
Jeste li vidali sjemenke vučje stope među sjemenkama namijenjenim za brašno?	Uvijek	16	11,8	20	11,3	13	5,7	3	3,2	0,027	6
	Ponekad	25	18,4	19	10,7	32	14,0	11	11,7		
	Nikad	95	69,9	138	78	18	80,3	80	85,1		
	ukupno	136	100	177	100	228	100	94	100		
Jeste li pili mlijeko (ili jeste li ga jeli sa žgancima) ?	da	128	97	148	83,6	204	85,4	82	81,2	0,001	3
	Ne	4	3	29	16,4	35	14,6	19	18,8		
	ukupno	132	100	177	100	239	100	101	100		
Jeste li jeli vlastito meso?	Da	135	95,7	183	95,8	241	95,6	101	91	NA	6
	Ne	6	4,3	8	4,2	11	4,4	10	9		
	ukupno	141	100	191	100	252	100	111	100		

NA- nije primjenjivo; N-broj ispitanika

Podaci o pripremanju kruha prikazani su tablici 3.

Endemska i kontrolno selo su se razlikovali kod odgovora na pitanja o pripremanju kruha. Takvi rezultati nas upućuju na činjenicu da ispitivana sela nisu imala iste običaje pripremanju kruha. Razlike su potvrđene uz korekciju p-vrijednosti na višestruke usporedbe Mann-Whitney testom kod parova sela. Kod odgovora na pitanja o broju štruca ispečenog kruha odjednom prije 20-30 godina razlika je utvrđena između sela Banovci i Bebrina ($p=0,006$), te između svih endemskih sela i kontrolnog sela Klakar ($p<0,001$). Razlika u broju štruca kruha koje je pojela ispitanikova obitelj može biti rezultat razlike u broju članova obitelji, a prisutna je između Banovaca i Bebrine ($p=0,048$), Banovca i Kaniže ($p<0,001$), Kaniže i Klakara ($p<0,001$). Razlika između težine štruca kruha je prisutna između svih endemskih sela u usporedbi s kontrolnim selom (Banovci i Klakar - $p<0,001$; Bebrina i Klakar- $p=0,024$; Kaniža i Klakar- $p=0,024$). Između endemskog sela Banovci i kontrolnog sela Klakar statistički značajna razlika je i kod broja tjednog pečenja kruha prije 20-30 godina ($p<0,001$). Između Kaniže i Klakara je statistički značajna razlika prisutna i kod broja pečenja kruha tjedno prije 20-30 godina ($p<0,001$).

Tablica 3. Podaci o pripremanju kruha prije 20-30 godina i danas u selima.

	SELO													
	Banovci			Bebrina			Kaniža			Klakar				
	X	SD	N	X	SD	N	X	SD	N	X	SD	N	Kruskal Wallis test P vrijednost	stupnjevi slobode
Atributi	M	IQR	R	M	IQR	R	M	IQR	R	M	IQR	R		
Ako ste pekli kruh, koliko puta tjedno ste pekli prije 20-30 godina? (puta tjedno)	1,62	1,39	129	1,73	1,57	168	1,47	1,25	216	1,18	1,14	94		
	1,00	1	7	1,00	1	7	1,00	0	7	1,00	0,00	7,00	<0,001	3
Koliko kruhova ste ispekli odjednom prije 20-30 godina? (štruca)	4,71	1,88	129	3,93	2,05	167	4,11	1,98	215	5,58	1,58	92		
	5,00	2	9	4,00	4	7	5,00	4,00	7,00	6,00	1,00	9,00	<0,001	3
Kolika je bila prosječna težina svake štruce prije 20-30 godina? (kg/štruca)	2,93	0,76	128	2,93	0,87	166	3,02	0,72	214	3,22	0,61	92		
	3,00	0,38	5	3,00	0,63	4	3,00	0,00	4,00	3	1	2,5	0,004	3
Koliko štruca kruha tjedno je vaša obitelj obično pojela prije 20-30 godina? (štruca tjedno)	5,45	2,1	127	4,86	2,77	167	4,15	1,59	215	5,23	1,53	90		
	5,00	2	12	4,00	3	18	4,00	2,00	8,00	5,00	2,00	6,00	<0,001	3
Koliko štruca ste vi sami pojeli u jednom tjednu prije 20-30 godina? (štruca tjedno)	0,88	0,45	128	0,99	0,55	164	0,85	0,36	215	0,86	0,35	92		
	1,00	0,50	2,90	1,00	0,5	3,30	1,00	0,50	2,80	1,00	0,50	1,80	0,133	3
Ako pečete kruh, koliko puta tjedno pečete sada? (puta tjedno)	1,29	0,87	94	2,42	1,9	199	1,22	0,99	291	1,25	1,06	128		
	1	1,5	3,8	2,00	2	7	1,00	0,00	5,00	1,00	2,00	4,00	<0,001	3
Koliko štruca ispečete odjednom, sada? (štruca)	3,57	2,48	154	1,92	1,3	199	3,06	2,30	291	2,97	2,18	128		
	3,00	5	9	1,00	2	4	2,92	5,00	7,00	2,00	3,00	7,00	0,001	3
Kolika je prosječna težina štruce sada? (kg/štruci)	2,67	0,77	94	2,16	0,88	199	2,65	0,99	291	2,84	0,79	128		
	3,00	1,00	3,00	2,00	1,5	4	2,50	1,00	4,00	3,00	0,80	3,50	<0,001	3
Koliko štruca tjedno pojede vaša obitelj sada? (štruca tjedno)	3,4	2,13	154	5,13	4,08	199	2,82	1,64	291	2,52	0,9	128		
	3,00	4,00	7,5	4,00	5	14,5	3,00	2,50	6,70	2,00	1,00	3,00	0,006	3
Koliko štruca kruha tjedno vi pojedeta sada? (štruca tjedno)	0,79	0,6	154	1,55	1,33	199	0,69	0,34	291	0,91	1,48	128		
	0,50	0,50	3,00	1,00	1,5	6,8	0,50	0,50	1,90	0,50	0,50	5,70	<0,001	3

X- aritmetička sredina; M-medijan; SD-standardna devijacija; IQR – interkvartilni raspon; N-broj ispitanika; R-raspon = maksimum -minimum

Usporedbe sela u sadašnjosti o navikama pripremanja kruha također pokazuju da endemsko područje nije homogeno. Razlike koje su uočene u sadašnjosti nisu istovjetne onima u prošlosti. Doprinos razlici uz korekciju p na višestruke usporedbe (Mann-Whitney test) analiziran je kod parova sela. Kod odgovora ispitanika između endemskih sela Banovaca i Bebrine prisutna je razlika u frekvenciji tjednog pečenja kruha ($p < 0,001$), prosječnoj težini kruha ($p < 0,001$), broju štruga ispečenog kruha ($p < 0,001$) i broju štruga kruha koje ispitanik pojede tjedno ($p < 0,001$). Između Bebrine i Kaniže prisutna je danas statistički značajna razlika u frekvenciji tjednog pečenja kruha ($p < 0,001$), prosječnoj težini kruha ($p = 0,018$), broju štruga ispečenog kruha ($p = 0,036$) i broju štruga kruha koje ispitanik pojede tjedno ($p < 0,001$), te broju štruga tjedno koje pojede ispitanikova obitelj ($p = 0,012$). Između Bebrine i Klakara statistički značajna razlika prisutna je kod broja tjednog pečenja kruha ($p < 0,001$), težini kruha ($p < 0,001$) i broju štruga kruha koje ispitanik pojede tjedno ($p < 0,001$).

U tablici 4. prikazani su podaci o sijanju i mljevenju žita, pečenju kruha i opažanju korova u sadašnjosti po selima danas. Rezultati potvrđuju razlike između sela.

Tablica 4. Podaci o sijanju i mljevenju žita, pečenju kruha i opažanju korova danas u selima.

OBILJEŽJA		SELO								χ^2 test P- vrijednost	Stupnjevi slobode
		BANOVCI		BEBRINA		KANIŽA		KLAKAR			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Sijete li žito ?	da	110	73,8	102	55,7	144	55,4	73	63,5	0,002	3
	ne	39	26,2	81	44,3	116	44,6	42	36,5		
	ukupno	149	100	183	100	260	100	115	100		
Ako da, sijete li žito svake godine ?	da	90	82,6	88	84,6	115	79,3	58	76,3	0,510	3
	ne	19	17,4	16	15,4	30	20,7	18	23,7		
	ukupno	109	100	104	100	145	100	76	100		
Meljete li sami svoje žito?	Uvijek	45	38,5	24	17,6	38	20,0	15	16,0	<0,001	6
	Ponekad	0	0,0	12	8,8	9	4,7	6	6,4		
	Nikad	72	61,5	100	73,5	143	75,3	73	77,7		
	ukupno	117	100	136	100	190	100	94	100		

Nastavak tablice br. 4

OBILJEŽJA		S E L O								χ ² test P- vrijednost	Stupnjevi slobode
		BANOVCI		BEBRINA		KANIŽA		KLAKAR			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Ako da, gdje ga meljete ?	Doma	0	0,0	4	5,0	1	0,9	4	8,9	NA	9
	Kod mlinara	85	96,6	76	95,0	113	99,1	39	86,7		
	ostalo	3	3,4	0	0,0	0	0,0	2	4,4		
	ukupno	88	100	80	100	114	100	45	100		
Ako ga meljete U mlinu, dobivate li Vaše žito?	uvijek	0	0,0	3	4,1	0	0,0	0	0,0	NA	9
	ponekad	2	2,3	1	1,4	0	0,0	3	7,9		
	nikad	86	97,8	70	94,6	113	100	35	92,1		
	ukupno	88	100	74	100	113	100	38	100		
Pečete li kruh ?	nikad	38	26,8	94	55,6	113	43,1	82	67,8	NA	18
	Manje od 25%	19	13,4	26	15,4	53	20,2	9	7,4		
	25%-50%	9	6,3	14	8,3	28	10,7	3	2,5		
	50%-75%	17	12,0	11	6,5	30	11,5	2	1,7		
	Više od 75%	59	41,5	24	14,2	33	12,6	25	20,7		
	Ostalo	0	0,0	0	0,0	5	1,9	0	0,0		
	ukupno	142	100	169	100	262	100	121	100		
Ako pečete kruh, odakle je vaše brašno ?	Mlinar	85	85,9	60	75,9	113	83,7	20	57,1	NA	6
	Kupili	13	13,1	17	21,5	22	16,3	11	31,4		
	Od našeg žita	1	1,0	2	2,5	0	0,0	4	11,4		
	ukupno	99	100	79	100	135	100	35	100		
Viđate li vučju stopu na vašim poljima ?	Uvijek	15	10,8	20	12,3	22	10,0	12	11,2	NA	9
	Ponekad	57	41,0	56	34,6	41	18,6	41	38,3		
	Nikad	67	48,2	86	53,1	157	71,4	54	51,4		
	ukupno	139	100	162	100	220	100	107	100		
Viđate li vučju stopu na vašim livadama?	Uvijek	14	10,0	11	7,1	12	6,8	3	3,4	NA	9
	Ponekad	40	28,6	46	29,7	35	19,9	31	35,2		
	Nikad	86	61,4	98	63,2	129	73,3	54	61,4		
	ukupno	140	100	155	100	176	100	88	100		
Viđate li njene sjemenke među sjemenkama namijenjenim za brašno ?	Uvijek	4	3,1	3	2,1	0	0,0	3	4,1	NA	9
	Ponekad	8	6,3	12	8,6	9	5,2	5	6,8		
	Nikad	116	90,6	125	89,3	165	94,8	65	89,0		
	ukupno	128	100	140	100	174	100	73	100		

NA-nije primjenjivo; N- broj ispitanika

5.2.2. Obilježja laboratorijskih nalaza ispitanika po selima

U tablici 5. prikazane su epidemiološke i laboratorijske karakteristike ispitanika iz tri endemska sela i kontrolnog sela Klakar. Ispitanici koji žive u selima slični su po dužini boravka u selima, visini, težini, vrijednosti albumina u urinu, hemoglobina, eritrocita, hematokrita i proteinurije. Prosječna dob ispitanika u endemskim selima se kretala između 48,46 godina u Kaniži i 55,44 godine u Bebrini, dok je u kontrolnom

selu Klakar prosječna dob bila 52,7 godina. Prosječni boravak ispitanika u pojedinim selima je bio između 30,13 godina u Kaniži i 34,86 godina u Bebrini. Ispitanici se razlikuju po dobi, sistoličkom i dijastoličkom tlaku, vrijednosti α_1 mikroglobulina u urinu, kreatinina u serumu, glomerularne filtracije procijenjene prema MDRD i Cockroft Gaultovoj formuli. Doprinosa razlici utvrđen χ^2 testom na razini $p < 0,05$ je analiziran kod parova sela na način da je p -vrijednost korigirana na višestruku usporedbu (Mann-Whitney test). Rezultati analize pokazuju da nema statistički značajnih razlika između ispitanika koji žive u Klakaru i Bebrini, te ispitanika koji žive u Banovcima i Klakaru. Statistički značajna razlika utvrđena je između dva endemska sela Banovci i Bebrina kod vrijednosti dijastoličkog tlaka ($p = 0,012$), između endemskih sela Banovaca i Kaniže kod glomerularne filtracije procijenjene pomoću MDRD formule ($p = 0,036$). Između dva endemska sela Bebrine i Kaniže za razliku od drugih endemskih sela utvrđena je statistički značajna razlika kod niza parametara. Prosječna dob ispitanika u Kaniži je 48,46 godina, a u Bebrini 55 godina ($p < 0,001$). Prosječne vrijednosti kreatinina u serumu kod ispitanika iz Kaniže je $78,16 \mu\text{mol/l}$, a u Bebrini $100,95 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Ispitanici u ta dva sela se razlikuju i u vrijednostima dijastoličkog i sistoličkog tlaka ($p < 0,001$). Dok između druga dva endemska sela i kontrolnog sela Klakar nema razlika u analiziranim varijablama između endemskog sela Kaniže i kontrolnog sela Klakara utvrđene su statistički značajne razlike u vrijednostima α_1 mikroglobulina u urinu ($p = 0,006$), sistoličkog tlaka ($p = 0,024$) i glomerularne filtracije procijenjene pomoću MDRD formule ($p = 0,006$).

Tablica 5. Obilježja ispitanika iz sela

Atributi	Banovci			Bebrina			Kaniža			Klakar			Kruskal Wallis Test (p vrijednost)	Stupnjevi slobode
	X	SD	N	X	SD	N	X	SD	N	X	SD	N		
	M	IQR	R	M	IQR	R	M	IQR	R	M	IQR	R		
Dob (godine)	51,53	16,78	154	55,44	16,40	199	48,46	17,00	291	52,70	17,71	128	0,002	3
	51,00	27	64	56,00	29	63	48,00	27	67	53,50	30	63		
	169,39	9,76	136	169,02	9,62	182	169,07	9,7	260	169,07	9,05	122		
Visina (cm)	169,00	11	54	169,00	13	66	170,00	13	57	170,00	14,00	45	0,986	3
	76,35	13,86	147	76,60	15,89	186	76,21	15,92	265	76,98	14,02	124		
Težina (kg)	75,00	18	74	75,00	19	114	75,00	24,00	85	78,00	18,00	69	0,947	3
Vrijeme boravka u selu (godine)	34,64	19,68	154	34,86	20,92	199	30,13	19,54	291	33,18	20,59	126		
	31,00	30	78	36,00	35	83	27,00	31	83	32,00	33	79	0,094	3
Sistolički tlak (mm Hg)	145,79	31,11	145	151,82	27,33	195	137,77	25,91	280	148,5	30,44	117	< 0,001	3
	140	170	170	150,00	40	130	130,00	35	163	145,00	45	125		
Dijastolički tlak (mm Hg)	82,88	14,35	144	87,81	13,58	194	81,33	13,43	279	83,97	13,67	117		
	80,00	15	80	85,00	15	75	80,00	20	75	85,00	20	80	< 0,001	3
Albumin u urinu (mg/l)	20,78	39,49	146	25,86	67,34	194	15,23	37,02	280	29,12	95,26	124		
	6,40	9	206	6,88	11,9	480	6,23	7,1	443	5,88	8,7	931	0,365	3
Alfa 1 microglobulin u urinu (mg/l)	12,36	16,46	146	13,76	21,68	194	9,37	9,38	280	10,97	13,24	124		
	6,37	6,3	101	6,20	6,82	141	5,65	4,41	91,8	7,52	5,90	109	0,008	3
Kreatinin u serumu (μmol/l)	93,96	88,4	146	100,95	82,65	195	78,16	16,35	283	83,84	26,69	125		
	81	23	954	82,00	23	635	75	19	142	81,00	24	274	< 0,001	3
Hemoglobin (g/l)	136,52	14,11	146	135,63	17,57	195	137,73	13,35	284	138,15	15,13	125		
	137,00	17	100	138,00	16	113	138,00	15	110	137	17	86	0,828	3

Nastavak tablice br. 5

Atributi	Banovci			Bebrina			Kaniža			Klakar			Kruskal Wallis Test (p vrijednost)	Stupnjevi slobode
	X	SD	N	X	SD	N	X	SD	N	X	SD	N		
	M	IQR	R	M	IQR	R	M	IQR	R	M	IQR	R		
Eritrociti (x 10 ¹² /l)	4,59 4,60	0,44 0,53	142 3,33	4,58 4,64	0,52 0,50	194 3,32	4,61 4,57	0,4 0,52	281 1,93	4,67 4,67	0,49 0,52	124 3,9	0,278	3
Hematokrit	0,41 0,41	0,39 0,04	142 0,28	0,41 0,41	0,49 0,05	194 0,30	0,41 0,41	0,04 0,04	281 0,28	0,41 0,41	0,43 0,05	123 0,27	0,544	3
Proteinuria (g/L)	0,78 0,40	0,14 0,04	146 1,33	0,86 0,40	0,14 0,04	195 0,87	0,06 0,04	0,78 0,03	279 0,91	0,08 0,04	0,14 0,04	123 1,2	0,228	3
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	80,33 80,84	21,43 26,63	145 136,51	74,30 77,90	21,31 22,88	195 117,89	86,00 86,74	15,82 19,84	277 101,68	79,79 80,76	14,87 19,71	125 101,08	<0,001	3
Cockcroft Gault	89,18 92,4	36,60 44,45	145 170,68	81,22 85,04	38,74 51,76	195 192,04	96,66 97,31	38,40 44,13	268 198,44	92,23 89,79	29,88 37,24	123 180,99	<0,001	3

X- aritmetička sredina; M-medijan; SD-standardna devijacija; IQR – interkvartilni raspon; N-broj ispitanika; R-raspon = maksimum -minimum

5.3. Demografske i epidemiološke karakteristike ispitanika klasificiranih po WHO kriterijima

5.3.1. Epidemiološka i laboratorijska obilježja ispitanika klasificiranih po WHO kriterijima

Od 23 oboljela bilo je 14 (61%) žena. Pozitivnu obiteljsku anamnezu je imalo 18 (78,2%) oboljelih. Kod sumnjivih od 67 ispitanika 29 (43,3%) je žena. Pozitivnu obiteljsku anamnezu je imao 61 (91%) ispitanik. Od 157 ispitanika u kategoriji pod rizikom 104 (66,2%) su žene i sve su imale pozitivnu obiteljsku anamnezu. U kategoriji ostalih iz endemskih sela od 399 svi su imali negativnu obiteljsku anamnezu, a bilo je 234 (58,6%) žene. U kategoriji ostalih iz kontrolnog sela bilo je 67 (58%) žena i 49 muškaraca i svi su imali negativnu obiteljsku anamnezu. U tablici 6. su prikazani rezultati epidemioloških i laboratorijskih karakteristika ispitanika klasificiranih po WHO kriterijima iz koje je vidljivo da se oni razlikuju u svim ispitivanim varijablama uz izuzetak težine i visine. Analiza rezultata između pojedinih skupina pokazuje da su oboljeli i sumnjivi slični po dobi, dužini boravka u selu, sistoličkom i dijastoličkom tlaku. Usporedba između pojedinih parova skupina je utvrđena na način da se p vrijednost korigirala s obzirom na višestruku usporedbu (Mann-Whitney test). Između oboljelih i sumnjivih očekivano postoji statistički značajna razlika kod vrijednosti albumina u urinu ($p=0,01$), alfa₁ mikroglobulina u urinu ($p<0,001$), kreatinina ($p<0,001$), hemoglobina ($p<0,001$), eritrocita ($p<0,001$), hematokrita ($p<0,001$), proteinurije ($p<0,001$), glomerularne filtracije procijenjene po MDRD formuli ($p<0,001$) i glomerularne filtracije procijenjena po Cockcroft Gaultovoj formuli ($p<0,001$). Između kategorija oboljeli i pod rizikom, oboljelih i ostalih, te oboljelih i ispitanika iz kontrolnog sela statistički značajna razlika pri vrijednosti $p<0,001$ je zabilježena kod slijedećih varijabli: dob, vrijeme provedeno u selu,

albumin u urinu , alfa ₁ mikroglobulin u urinu , kreatinin, hemoglobin, eritrociti, hematokrit, proteinurija, glomerularna filtracija po MDRD i glomerularnoj filtraciji po Cockroft -Gaultu.

Između sumnjivih i pod rizikom, te sumnjivih i ostalih statistički značajna razlika pri vrijednosti $p < 0,001$ je zabilježena kod dobi , vremenu provedenom u selu , albuminu u urinu , alfa ₁ mikroglobulinu , kreatininu , sistoličkom tlak , proteinurija , glomerularnoj filtraciji po MDRD i Cockroft Gaultu. Razlika je zabilježena i kod dijastoličkog tlaka ($p = 0,019$).

Između sumnjivih i ispitanika iz kontrolnog sela statistički značajna razlika pri vrijednosti $p < 0,001$ je zabilježena kod vremenu provedenom u selu , albuminu u urinu , alfa ₁ mikroglobulin u urinu , kreatininu , proteinuriji , glomerularnoj filtraciji po MDRD formuli, glomerularnoj filtraciji po Cockroft Gaultu , te dobi ($p = 0,01$).

Između ispitanika pod rizikom i ostalih na razini $p < 0,001$ je utvrđena statistički značajna razlika kod vrijednosti albumina u urinu , alfa ₁ mikroglobulina u urinu i proteinurije .

Između ostalih i ispitanika iz kontrolnog sela utvrđena je statistički značajna razlika na razini $p < 0,05$ kod vrijednosti alfa ₁ mikroglobulina ($p = 0,04$).

Tablica 6. Epidemiološke i demografske karakteristike ispitanika po WHO kriterijima

OSTALI IZ KONTROLNOG																																
OBOLJELI						SUMNJIVI						POD RIZIKOM						OSTALI IZ ENDEMSKIH SELA						OSTALI IZ KONTROLNOG SELA						Kruskal-Wallis test (p)	Stupnjevi slobode	
X	SD	N	M	IQR	R	X	SD	N	M	IQR	R	X	SD	N	M	IQR	R	X	SD	N	M	IQR	R	X	SD	N	M	IQR	R			
Atributi																																
Dob (godine)	71,1	7,67	23	61,84	14,34	67	47,41	15,62	50,77	17,12	399	52,65	17,82	116	70,00	7	38	66,00	23,00	55	48,00	23	65	49,00	29	67	53,50	31	63	<0,001	4	
	167,46	8,94	13	167,21	11,03	62	169,06	9,03	145	169,47	9,39	351	168,99	9,08	111	170,00	9	30	168,00	15,00	55	168,00	12	49	170,00	13	62	170,00	13,00	45	0,653	4
Težina (kg)	71,18	17,43	17	76,15	15,19	65	76,99	16,07	150	76,26	15,28	362	77,13	13,95	113	75,00	27	60	75,00	20,00	63	75,00	21,00	120	75	20	109	78,00	18,00	69	0,807	4
Vrijeme boravka u selu (godine)	69,96	8,13	23	48,31	18,6	67	30,49	17,05	157	29,94	19,90	399	33,12	20,60	116	69,00	9	38	49,00	24,00	78	30,00	25	78	25	32	83	32,00	34	79	<0,001	4
	145,9	22,66	22	162,01	29,94	67	140,58	24,61	156	142	28,43	393	148,89	30,58	108	150,00	27,5	75	160,00	40,00	135	140,00	35	125	135,00	40,00	160	145,00	45	125	<0,001	4
Dijastolički tlak (mm Hg)	77,73	9,35	22	90,67	15,98	67	82,65	12,72	155	83,01	13,81	391	84,54	13,66	108	80,00	10	35	90,00	20	70	80,00	15	80	80,00	15	75	85,00	20	70	0,002	4
Albumin u urinu (mg/l)	342,36	744,85	16	43,65	53,25	67	6,52	6,26	156	17,95	48,58	394	26,66	95,16	115	119,00	169,3	3047,35	22	46,4	252,6	4,87	4,9	56,5	6,4	7,3	480	5,74	8,7	931	<0,001	4
	149,17	170,08	16	17,48	13,92	67	5,85	1,39	156	10,51	12,65	394	10,41	11,73	115	87,85	75,3	625,9	13,70	8,3	81,3	5,00	1,45	10,7	5,92	4,85	128	7,43	5,37	109	<0,001	4
Kreatinin u serumu (μmol/l)	576,39	295,76	23	99,46	49,71	67	77,88	13,8	157	80,61	18,46	396	81,44	15	116	639,00	487,5	916	88,00	23	331	76	19	77	78,00	20	147	80,00	22	66	<0,001	4
	91,14	12,58	22	136,99	17,59	67	136,21	13,33	157	137,99	13,5	397	139,49	14,05	116	89,05	17,95	43,2	138,00	17	113	136,00	18	106	138,00	16	110	140	17	86	<0,001	4

Nastavak tablice br.6

Atributi	OBOLEJELI						SUMNJIIVI						POD RIZIKOM						OSTALI IZ ENDEMSKIH SELA						OSTALI IZ KONTROLNOG SELA				Kruskal-Wallis test (p)	Stupnjevi slobode
	X	SD	N	R	M	IQR	X	SD	N	R	M	IQR	X	SD	N	R	M	IQR	X	SD	N	R	M	IQR	X	SD	N	R		
Eritrociti (x 1012/l)	3,04	0,45	22		4,59	0,52	67	4,6	0,38	155		4,63	0,4	392		4,71	0,47	115		4,62	0,48	2,96		4,71	0,52	3,9		<0,001	4	
Hematokrit	0,28	0,04	22		0,41	0,47	67	0,41	0,37	156		0,41	0,04	0,05	0,27		0,42	0,04	114		0,41	0,37	391		0,42	0,04	0,27		<0,001	4
Proteinuria (g/l)	0,46	0,18	13		0,13	0,19	67	0,35	0,02	156		0,06	0,09	390		0,74	0,13	114		0,04	0,03	0,91		0,04	0,05	1,2		<0,001	4	
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	8,46	8,76	18		70,32	18,66	67	84,49	14,78	156		83,36	17,37	390		80,66	13,42	116		83,84	20,84	115,46		81,03	18,94	85,39		<0,001	4	
Cocktoft gault	16,66	18,41	17		75,36	29,3	66	99,93	34,41	155		90,79	38,67	382		92,94	29,66	115		93,04	44,45	192,04		89,79	37,8	180,99		0,001	4	

X- aritmetička sredina; M-medijan; SD-standardna devijacija; IQR – interkvartilni raspon; N-broj ispitanika; R-raspon = maksimum -minimum

5.3.2. Obilježja ispitanika klasificiranih po WHO kriterijima iz upitnika

Demografske i epidemiološke karakteristike ispitanika definirane prema prvom i drugom modelu prikazane su u tablici 7. Prema prvom modelu vjerojatnost da su sijali žito prije 20 – 30 godina je 2,34 puta veća među ispitanicima pozitivne skupine nego među ispitanicima negativne skupine. Vjerojatnost da su ponekad prali žito prije 20-30 godina je 2,034 puta veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine. Vjerojatnost da su uvijek viđali vučju stopu na svojim poljima prije 20-30 godina je 2,5 puta veća među ispitanicima u pozitivnoj nego u negativnoj skupini. Vjerojatnost da su ponekad viđali vučju stopu na svojim poljima prije 20-30 godina je 2 puta veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine. Vjerojatnost da su prije 20-30 godina uvijek viđali sjemenke vučje stope među sjemenkama namjenjenim za brašno je 2,6 puta veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine.

Prema drugom modelu definiranja pozitivne skupine vjerojatnost da su sijali žito prije 20-30 godina je 1,892 puta veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine. Vjerojatnost da su prije 20-30 godina uvijek viđali vučju stopu je 2 puta veća među ispitanicima u pozitivnoj nego u negativnoj skupini. Vjerojatnost da su prije 20-30 godina uvijek viđali sjemenke vučje stope među sjemenkama namjenjenim za brašno je 2 puta veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine.

Kod ispitanika koji su odgovarali na pitanje o veličini štruce kruha omjer izgleda bio je 1,406 među ispitanicima pozitivne skupine u odnosu na ispitanike negativne skupine prema prvom modelu.

Prema drugom modelu definiranja pozitivne skupine broj štruca tjedno koje je pojela ispitanikova obitelj je imao omjer izgleda 0,877 među ispitanicima u pozitivnoj skupini u odnosu na ispitanike negativne skupine. Statistički značajna razlika nije zabilježena kod onih koji su vučju stopu viđali na livadama.

Crvenom bojom označeni su statistički značajni rezultati.

Tablica 7. Epidemiološke karakteristike ispitanika obzirom na izloženost vučjoj stopi

	Izloženost	Prvi model		OR (95%CI)	p-vrijednost	Drugi model		OR(95% CI)	p-vrijednost
		pozitivna	negativna			pozitivna	negativna		
Jeste li sijali žito na Vašim poljima?	da	69	344	2,340 (1,130-4,847)	0,022	186	344	1,892(1,215-2,948)	0,005
	ne	9	105			30	105		
	UKUPNO	78	449			216	449		
Ako da, jeste li sijali žito svake godine?	da	67	311	2,801(0,649-12,087)	0,167	172	311	1,797(0,796-4,057)	0,158
	ne	2	27			8	27		
	UKUPNO	69	338			180	338		
Ako ne, kad ste sijali žito?	svake 2 god.	2	17	NA	NA	8	17	NA	NA
	svake 3 god.	0	10			1	1		
	svakih 5 god.	0	5			3	5		
	nikad	0	0			0	0		
	drugo	0	1			0	1		
	UKUPNO	2	33			12	33		

Nastavak tablice br.7

	Izloženost	Prvi model		OR (95%CI)	p-vrijednost	Drugi model		OR(95% CI)	p-vrijednost
		pozitivna	negativna			pozitivna	negativna		
		broj ispitanika	broj ispitanika			broj ispitanika	broj ispitanika		
Ako ste sijali žito, jeste li ga prodavali?	da	31	148	0,718(0,353-1,461)	0,361	84	148	0,778(0,467-1,298)	0,337
	ne	24	148	0,56 (0,268-1,168)	0,122	65	148	0,606(0,359-1,025)	0,062
	ponekad	14	48		0,297	35	48		0,153
	UKUPNO	69	344			184	344		
Ako ste imali polja jesu li ikad bila plavljena?	da	39	202	0,952 (0,566-1,604)	0,855	109	202	1,024 (0,714-1,467)	0,898
	ne	30	148			78	148		
	ukupno	69	350			187	350		
Jeste li nakon vršidbe odvajali stabljike korova od žita?	da	19	93	1,03(0,575-1,844)	0,921	50	93	1,024(0,683-1,5369	0,907
	ne	48	242			127	242		
	ukupno	67	335			177	335		
Ako da, je li ipak ostajalo nešto stabljika korova u žitu ?	uvijek	19	107	1,687(0,363-7,842)	0,505	60	107	1,332(0,55-3,225)	0,525
	ponekad	21	84	2,404(0,519-11,141	0,262	44	84	1,259(0,51-3,107)	0,617
	nikad	2	19		0,391	8	19		0,815
	UKUPNO	42	210			112	210		
Jeste li ikad prali žito?	uvijek	1	6	0,949 (0,112-8,069)	0,962	4	6	1,266 (0,351-4,561)	0,719
	ponekad	20	56	2,034 (1,117-3,703)	0,02	32	56	1,085 (0,671-1,755)	0,74
	nikad	46	264		0,066	138	264		0,894
	UKUPNO	67	326			174	326		

Nastavak tablice br.7

	Izloženost	Prvi model		OR (95%CI)	p-vrijednost	Drugi model		OR(95% CI)	p-vrijednost
		pozitivna	negativna			pozitivna	negativna		
		broj ispitanika	broj ispitanika			broj ispitanika	broj ispitanika		
Jeste li nakon vršidbe odvajali sjemenke korova od žita?	da	13	58	1,395 (0,722-2,696)	0,321	31	58	1,172(0,732-1,878)	0,509
	ne	62	386			176	386		
	ukupno	75	444			207	444		
Ako ne, jeste li ikad vidjali sjemenke korova između žita?	uvijek	30	134	0,896 (0,279-2,871) 0,98 (0,301-3,190)	0,853	74	134	0,982 (0,414-2,331) 1,046 (0,435-2,513)	0,967 0,92 0,959
	ponekad	25	104			60	104		
	nikad	4	16			9	16		
	UKUPNO	59	254			143	254		
Ako ste odvajali sjemenke kako često ste ih odvajali?	uvijek	8	29	1,123(0,423-2,983) 0,878(0,366-2,107)	0,816	14	29	0,764(0,357-1,638) 0,714(0,375-1,361)	0,49 0,306 0,557
	ponekad	11	51			23	51		
	nikad	14	58			36	58		
	UKUPNO	33	138			73	138		
Poslije odvajanja jeste li vidjali sjemenke korova između žita?	uvijek	2	12	0,381 (0,067-2,172) 0,457 (0,159-1,316)	0,277	7	12	0,848 (0,254-2,838) 0,582 (0,24 -1,408)	0,79 0,23 0,434
	ponekad	14	71			28	71		
	nikad	7	16			11	16		
	UKUPNO	23	99			46	99		

Nastavak tablice br.7

	Izloženost	Prvi model		OR (95%CI)	p-vrijednost	Drugi model		OR(95% CI)	p-vrijednost
		pozitivna	negativna			pozitivna	negativna		
		broj ispitanika	broj ispitanika			broj ispitanika	broj ispitanika		
Što ste učinili sa sjemenkama korova poslije odvajanja?	hrana za stoku/perad	9	25			13	25		
	bacanje u smeće	4	44			13	44		
	bacanje u gnoj	5	4			8	4		
	ostalo	1	7	NA	NA	1	7	NA	NA
	UKUPNO	19	80			35	80		
Jeste li obično sami miješali svoje žito?	uvijek	22	126	0,823(0,476-1,424)	0,486	70	126	1,088(0,754-1,570)	0,654
	ponekad	2	11	0,857(0,184-3,990)	0,844	5	11	0,890(0,302-2,621)	0,832
	nikad	49	231		0,779	118	231		0,872
	UKUPNO	73	368			193	368		
Ako jeste gdje ste ga miješali	doma	0	7			3	7		
	mlinar	67	309	NA	NA	174	309	NA	NA
	ostalo	0	0			2	0		
	UKUPNO	67	316			179	316		
Ako ste ga vozili u mlin, jeste li dobivali brašno od vašeg žita?	uvijek	6	59	0,847(0,196-3,659)	0,824	19	59	0,503(0,223-1,135)	0,098
	ponekad	10	34	2,451(0,611-9,837)	0,206	23	34	1,057(0,465-2,402)	0,895
	nikad	48	198	2,02(0,586-6,97)	0,266	117	198	0,923(0,473-1,8)	0,815
	ne znam	3	25		0,155	16	25		0,153
	UKUPNO	67	316			175	316		

Nastavak tablice br.7

	Izloženost	Prvi model		OR (95%CI)	p-vrijednost	Drugi model		OR(95% CI)	p-vrijednost
		pozitivna	negativna			pozitivna	negativna		
		broj ispitanika	broj ispitanika			broj ispitanika	broj ispitanika		
Jeste li pekli kruh?	nikad	1	24	0,219(0,029-1,641)	0,139	6	24	0,499(0,2-1,24)	0,135
	>25%	1	8	0,656(0,081-5,323)	0,693	4	8	0,997(0,297-3,354)	0,997
	25%-50%	0	2	NA	0,999	1	2	0,997(0,9-11,068)	0,998
	50%-75%	0	3	NA	0,999	2	3	1,33(0,22-8,026)	0,756
	>75%	73	383		0,676	192	383		0,671
	UKUPNO	75	420			205	420		
Ako ste, pekli kruh odakle ste dobivali brašno?	mlinar	64	312			169	312	0,542(0,034-8,715)	0,665
	kupili	3	33			9	33	0,273(0,015-4,801)	0,375
	od našeg žita	6	49			19	49	0,388(0,023-6518)	0,511
	ostalo	0	1	NA	NA	1	1		0,22
	UKUPNO	73	395			198	395		
Ako ste pekli kruh koliko puta ste tjedno pekli?	UKUPNO	73	395	0,779(0,599-1,014)	0,063	198	395	0,908(0,794-1,038)	0,158
Koliko kruhova ste ispekli odjednom (štruca)?	UKUPNO	73	392	0,991 (0,876-1,122)	0,887	197	392	0,981 (0,901-1,068)	0,655
Koliko je bila prosječna težina svake štruce?	UKUPNO	72	391	1,406 (1,028-1,923)	0,033	195	391	1,034 (0,825-1,294)	0,774

Nastavak tablice br.7

Izloženost	Prvi model		OR (95%CI)	p-vrijednost	Drugi model		OR(95% CI)	p-vrijednost
	pozitivna	negativna			pozitivna	negativna		
Koliko štruca kruha tjedno je Vaša obitelj obično pojela (štruca tjedno)?	broj ispitanika	broj ispitanika	0,946 (0,838-1,067)	0,367	broj ispitanika	broj ispitanika	0,877 (0,803-0,958)	0,004
	72	389			196	389		
Koliko štruca ste Vi sami pojeli u jednom tjednu?			1,140 (0,654-1,985)	0,645			0,829 (0,552-1,24&)	0,368
	72	391			194	391		
Jeste li viđali Vučju stopu na vašim poljima ?	uvijek	30	2,573 (1,428- 4,639)	0,002	80	111	2,050 (1,392- 3,020)	<0,001
	ponekad	21	2,040 (1,078- 3,861)	0,028	47	98	1,364 (0,884--2,105)	0,161
	nikad	23		0,005	77	219		0,001
	UKUPNO	74			204	428		
Jeste li ju viđali obično na Vašim livadama?	Uvijek	13	1,234 (0,605-2,519)	0,563	29	65	1,108(0,688- 1,782)	0,674
	Ponekad	24	1,512(0,834-2,739)	0,173	37	98	1,072 (0,707- 1,626)	0,743
	Nikad	29		0,394	54	179		0,896
	Ukupno	66			120	342		

Nastavak tablice br.7

	Izloženost	Prvi model		OR (95%CI)	p-vrijednost	Drugi model		OR(95% CI)	p-vrijednost
		pozitivna	negativna			pozitivna	negativna		
Jeste li vidali njene sjemenke među sjemenkama namijenjenim za brašno?	uvijek	11	28	2,671 (1,252-5,701)	0,011	24	28	2,038 (1,142-3,637)	0,016
	ponekad	14	52	1,831 (0,946-3,544)	0,073	32	52	1,463 (0,904-2,369)	0,122
	nikad	50	340		0,016	143	340		0,026
	UKUPNO	75	420			199	420		
Je li bilo vlastito i u kojem udjelu (meso)?	da	76	432			209	432	2,096 (0,85-5,172)	0,108
	ne	0	26	NA		6	26		
	UKUPNO	76	458			215	458		
Jeste li pili mlijeko (ili jeste li ga jeli sa žgancima)	da	67	368	1,116 (0,467-2,73)	0,809	177	368	1,596 (0,82-3,108)	0,169
	ne	6	63			23	63		
	UKUPNO	73	431			200	431		

U tablicama 8. i 9. su prikazani rezultati standardizacije prema dobi, spolu i trajanju boravka u selima prema oba modela. Crvenom bojom su označeni statistički značajni rezultati. Podaci su standardizirani po dobi i trajanju boravka po selima kako bi se dobio bolji uvid u problem obzirom na hipotezu o nužnoj duljoj vremenskoj ekspoziciji etiološkom čimbeniku kako bi se razvila endemska nefropatija, pa su nestandardizirani podaci po dobi i dužini boravka u endemskoj regiji

međusobno neusporedivi. Standardizacija po spolu je učinjena zbog pretpostavke o mogućem utjecaju spola na razvoj bolesti, jer se u nekim istraživanjima pokazala razlika obzirom na spolnu raspodjelu ispitanika.

Tablica 8. Standardizacija prema spolu, dobi i trajanju boravka u selu kod opažanja prije 20-30 godina prema prvom modelu

	Izloženost	Standardizirano po dobi OR (95%CI);	p-vrijednost	Standardizirano po spolu OR (95%CI);	p-vrijednost	Standardizirano po trajanju boravka u selima OR (95%CI);	p-vrijednost
Jeste li sijali žito na Vašim poljima?	da ne	1,607 (0,756-3,415);	0,217	2,224(1,071-4,621);	0,032	0,923(0,411-2,072);	0,846
Jeste li ikad prali žito?	uvijek ponekad nikad	0,731(0,084-6,34); 1,588 (0,852-2,962) ;	0,776 0,146 0,319	0,882 (0,103-7,555) ; 2,025 (1,108-3,702) ;	0,908 0,022 0,069	1,398(0,165-12,557); 1,041(0,743-2,632);	0,742 0,299 0,563
Jeste li viđali njene sjenke vuču stopu na Vašim poljima?	uvijek ponekad nikad	1,886(1,026-3,465); 1,788(0,931-3,434);	0,041 0,81 0,087	2,451(1,352-4,443); 1,989(1,049-3,772);	0,03 0,035 0,01	1,724(0,927-3,207); 1,469(0,749-2,877);	0,085 0,263 0,217
Jeste li viđali njene sjenke među sjenkama namijenjenim za brašno?	uvijek ponekad nikad	2,089 (0,957-4,56); 1,418 (0,719-2,796);	0,064 0,314 0,144	2,386 (1,090-5,219); 1,781(0,918-3,457);	0,029 0,088 0,038	1,435(0,638-3,233); 1,139(0,564-2,301);	0,382 0,716 0,671
Kolika je bila prosječna težina svake štruce?		1,393 (1,009-1,923)	0,044	1,365 (0,995-1,872)		1,294 (0,919-1,821)	0,139

Tablica 9. Standardizacija prema spolu, dobi i trajanju boravka u selu kod opažanja prije 20-30 godina prema drugom modelu

	Izloženost	Standardizirano po dobi		Standardizirano po spolu		Standardizirano po trajanju boravka u selima	
		OR (95%CI);	p-vrijednost	OR (95%CI);	p-vrijednost	OR (95%CI);	p-vrijednost
Jeste li sijali žito na Vašim poljima?	da ne	1,890(1,202-2,973);	0,006	1,911(1,224-2,984);	0,04	1,490(0,928-2,394);	0,099
Jeste li viđali vučju stopu na Vašim poljima?	uvijek ponekad nikad	2,07(1,392-3,08); 1,371 (0,886-2,12);	<0,001 0,157 0,002	2,039(1,382-3,01); 1,374(0,889-2,123);	<0,001 0,152 0,002	1,788(1,198-2,669); 1,228(0,789-1,912);	0,004 0,363 0,017
Jeste li viđali njene sjemenke među sjemenkama namijenjenim za brašno?	uvijek ponekad nikad	2,02(1,128-3,169); 1,447(0,887-2,36);	0,018 0,139 0,032	1,996(1,094-3,532); 1,479(0,913-2,397);	0,024 0,112 0,034	1,73(0,956-3,131); 1,248(0,759-2,052);	0,07 0,382 0,165
Kolika je štruca kruha tjedno je obično pojela Vaša obitelj?		0,875(0,801-0,957);	0,003	0,879(0,804-0,96);	0,004	0,872(0,797-0,955);	0,003

5.4. Analiza međudjelovanja dijagnostičkih biljega endemske nefropatije

5.4.1. Analiza međudjelovanja dijagnostičkih biljega kod usporedbe skupina oboljelih od EN i ostalih

5.4.1.1. Analiza međudjelovanja dijagnostičkih biljega definiranih kriterijima WHO

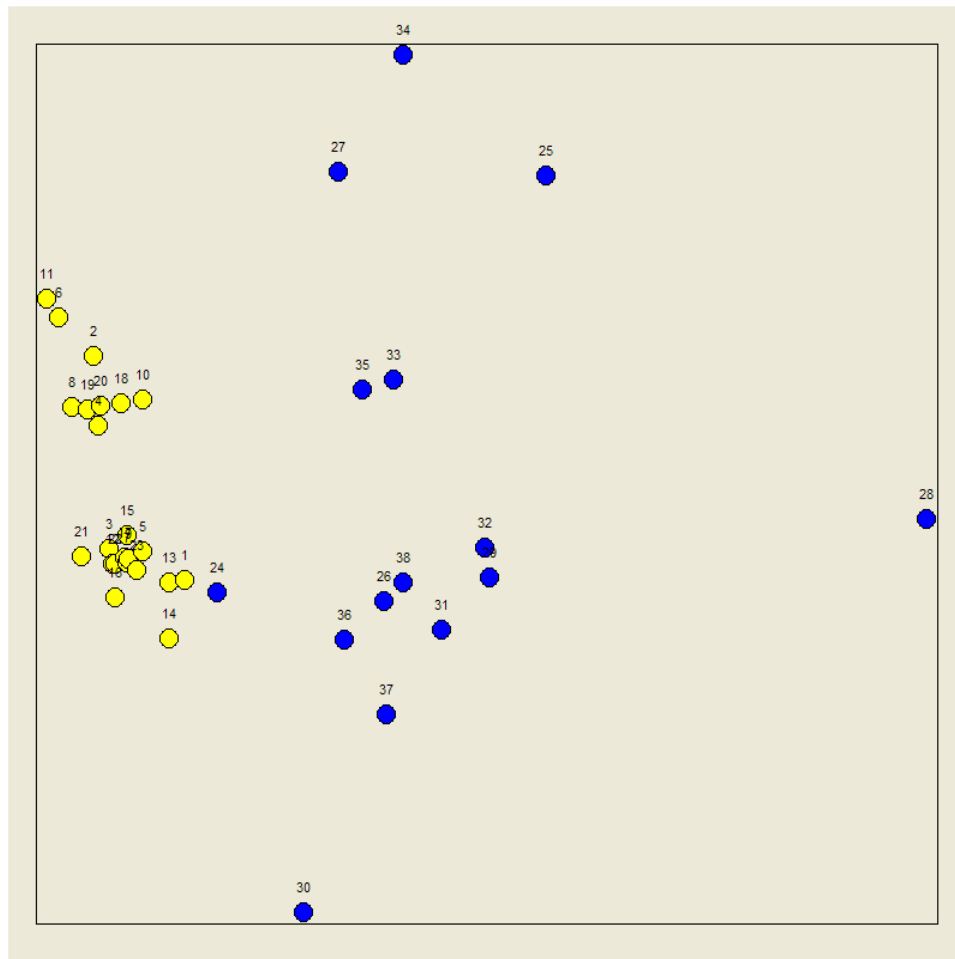
S obzirom da su potrebni kompletni podatci za Coplot prikaz nakon isključenja pacijenata sa nepotpunim podacima rasplagalo se sa 38 ispitanika opisanih sa 7 varijabli definiranih kriterijima WHO. 15 ispitanika (10 žena, 5 muškaraca) pripadaju grupi koja boluju od EN, a 23 ispitanika su prema WHO kriterijima kategorizirani u grupu ostalih (14 žena, 9 muškaraca). Medijan za dob ispitanika koji boluju od EN je bio 71 godine, a interkvartilni raspon 5 godina. U grupi ostalih ispitanika medijan za dob je bio 74 godine, a interkvartilni raspon 5 godina. Medijan izloženosti u endemskoj regiji je bio 71 za ispitanike koji boluju od EN pacijente, a interkvartilni raspon 6,5 godina. Medijan izloženosti u grupi ostalih je bio 73 godine, a interkvartilni raspon 7 godina.

U tablici 10. je prikazana orijentacija i pripadajuća korelacija za 7 biljega endemske nefropatije definiranih po kriterijima WHO iz koje je vidljivo da najveću korelaciju ima kreatinin, zatim α_1 mikroglobulinurija, a najmanju dob i albuminurija.

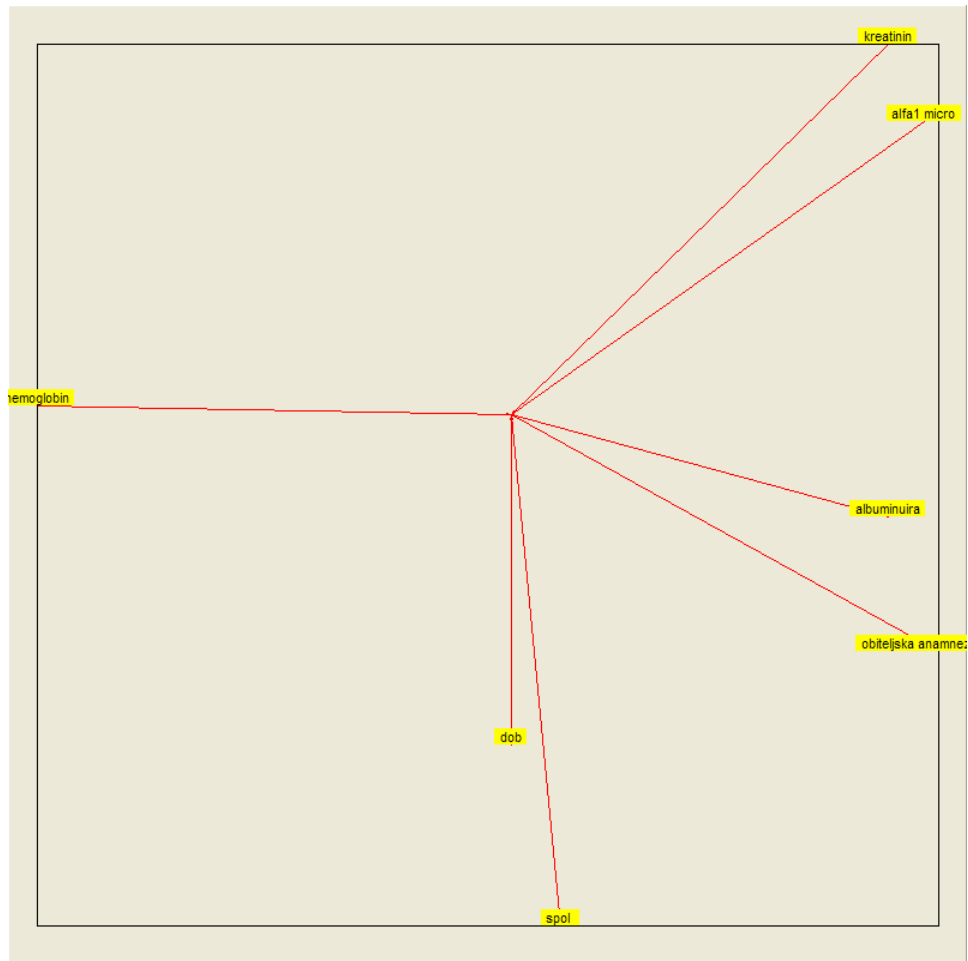
Tablica 10. Orijentacija i pripadajuće korelacija 7 biljega endemske nefropatije u odnosu skupina oboljelih i ostalih (srednja korelacija: 0.784; koeficijent alijenacije: 0.097)

Biljeg	Orijentacija (stupnjevi)	Korelacija
spol	-84	0.83
dob	-90	0.53
pozitivna obiteljska anamneza na EN	-27	0.84
albuminurija	-14	0.68
alfa 1 mikroglobulinurija	33	0.87
kreatinin	42	0.89
hemoglobin	179	0.84

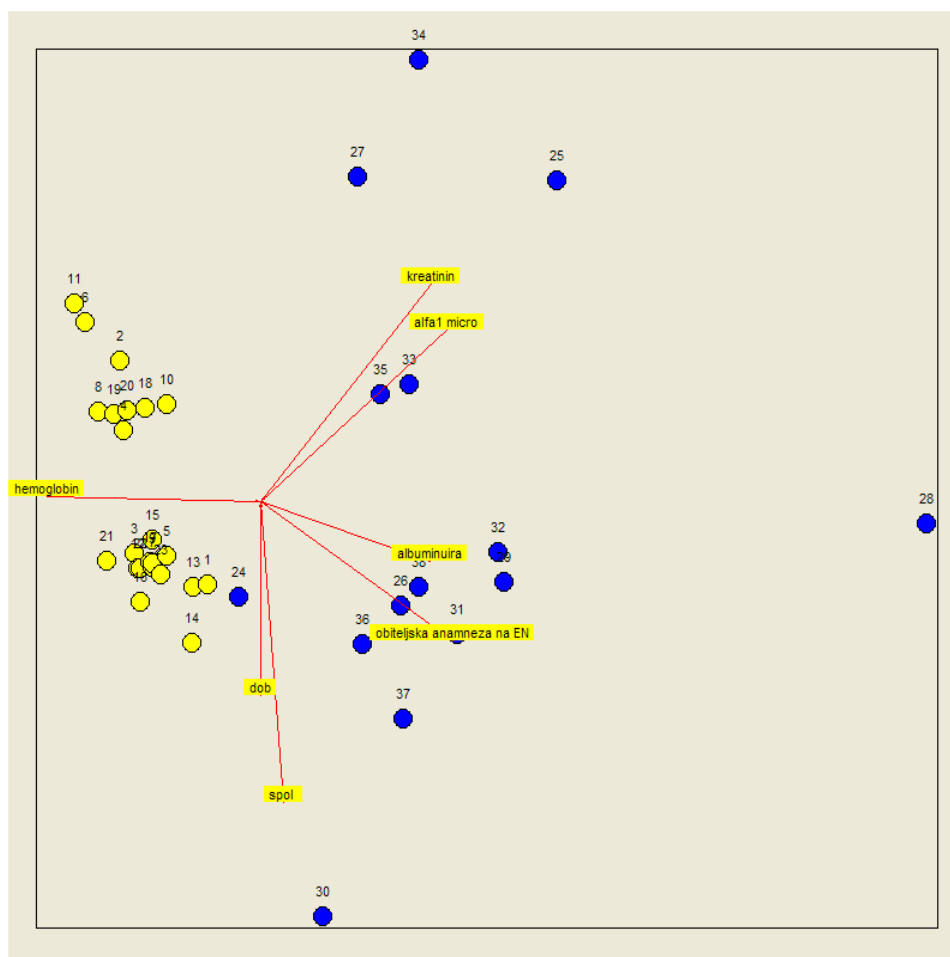
Na slici 1. prikazan je međuođnos rezultata mjerenja pojedinih ispitanika koji boluju od EN i ostalih prema WHO kriterijima. Plavom bojom su označeni ispitanici koji boluju od EN, a žutom ispitanici koji pripadaju kategoriji ostalih prema kriterijima WHO. Njihov međusobni razmješćaj na slici je ovisio o njihovim međusobnim sličnostima, odnosno razlikama. Ispitanici sličnih karakteristika su prikazani bliže jedan drugome. Na slici 2. prikazan je međuođnos varijabli koje opisuju ispitanike. Varijable su prikazane vektorima, koji su usmjereni u istom smjeru ukoliko su varijable u pozitivnoj korelaciji međusobno, odnosno problem opisuju na isti način, odnosno u suprotnim smjerovima ukoliko su varijable u negativnoj korelaciji, odnosno problem opisuju na suprotan način. Varijable, odnosno vektori koji su u odnosu pod pravim kutem nisu u međusobnoj korelaciji. Na slici 3 su superponirana ova dva prikaza te je dobiven potpuni prikaz međuođnosa ispitanika i varijabli.



Slika1. Prikaz ispitanika kategoriziranih u skupine oboljeli i ostali po WHO kriterijima. (Plavi krugovi=ispitanici koji boluju od endemske nefropatije; Žuti krugovi=ostali =ne boluju od endemske nefropatije; Ispitanici sličnih karakteristika su prikazane krugovima smještenim jedan blizu drugog.)



Slika 2. Prikaz vektora koji predstavljaju sedam biljega EN u odnosu ispitanika u skupinama oboljeli i ostali. (Visoko korelirajuće varijable su opisane vektorima koji su blizu jedan drugoga, a negativno korelirane varijable su orijentirane u suprotnom smjeru. Varijable koje ne koreliraju opisane su vektorima koji stoje okomito jedan na drugi. Duži vektori pokazuju jaču korelaciju, a kraći slabiju).



Slika 3. CoPlot vizualizacija sedam EN biljega i ispitanika kategoriziranih u skupine oboljelih i ostalih po WHO kriterijima (plavi krugovi= EN, žuti krugovi=ostali, vektori =variable).

CoPlot vizualizacija sedam biljega EN definiranih WHO kriterijima ima koeficijent alijenacije 0.097 i prosjek korelacije 0.784. Na slici 3. prikazano je nekoliko skupina vektora slično usmjerenih i smještenih jedan kraj drugog. Jednu skupinu čine kreatinin i alfa₁ mikroglobulinurija, drugu albuminurija i pozitivna obiteljska anamneza

na EN, treću dob i spol. Prema CoPlot prikazu vrlo slične informacije donose kreatinin i alfa₁ mikroglobulinurija, te albuminurija i pozitivna obiteljska anamneza na EN. Vektor koji predstavlja hemoglobin usmjeren je prema kategoriji ostalih po WHO kriterijima. Vektori koji predstavljaju albuminuriju, obiteljsku anamnezu na EN, alfa₁ mikroglobulinuriju i kreatinin su usmjereni prema oboljelima od EN. Kreatinin i alfa₁ mikroglobulinurija nisu povezani s albuminurijom i obiteljskom anamnezom, kao ni sa vrijednostima hemoglobina. Oni su negativno povezani sa spolom i dobi ispitanika. Hemoglobin je negativno povezan sa albuminurijom i obiteljskom anamnezom na EN. Krugovi koji predstavljaju ispitanike u skupini ostalih su sličnih karakteristika i prikazani su u nakupinama. Kod oboljelih se bilježe ispitanici koji rezultatima mjerenja znatnije odstupaju od ostalih ispitanika (outliersi) i to su ispitanici pod rednim brojem 24, 25, 27, 28, 30 i 34. Ispitanik broj 24 (oboljeli) ima vrijednost hemoglobina 104 g/l (drugu najveću kod oboljelih), kreatinina u serumu 175 µmol/l (drugu najmanju kod oboljelih), alfa₁ mikroglobulina u urinu 49,7 mg/l (četvrtu najmanju kod oboljelih) i već iz prikaza je vidljivo da je od svih oboljelih najbliži ostalima prema WHO kriterijima. Ispitanik broj 25 (oboljeli) ima drugu najveću vrijednost kreatinina kod oboljelih od 951 µmol/l, te treću najveću vrijednost albumina u urinu od 312 mg/l. Ispitanik broj 27 (oboljeli) ima vrijednost kreatinina 1005 µmol/l što je najveća vrijednost između svih ispitanika i negativnu obiteljsku anamnezu kao jedan od troje oboljelih u tom prikazu. Ispitanik broj 28 (oboljeli) ima najveću vrijednost albumina u urinu od 3050 mg/l i alfa₁ mikroglobulina u urinu od 650 mg/l. Ispitanik broj 30 ima drugu najveću vrijednost albumina u urinu od 718 mg/l i najveću vrijednost hemoglobina od 113 g/l kod oboljelih. Ispitanik broj 34 ima vrijednost alfa₁

mikroglobulina od 417 mg/l (drugu najveću) i albumina u urinu od 936 mg/l (treću najveću) u skupini oboljelih.

5.4.1.2. Analiza međudjelovanja odabranih 18 potencijalnih dijagnostičkih biljega

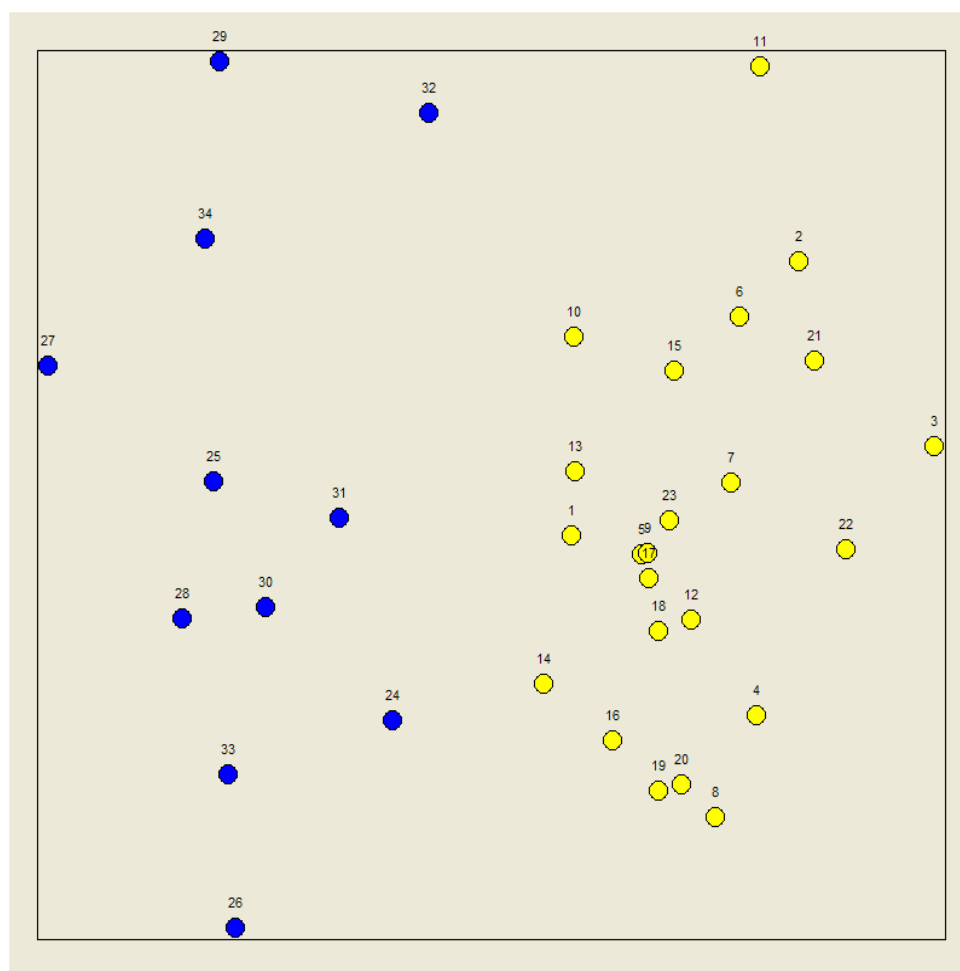
Nakon isključenja ispitanika s nepotpunim podacima preostalo je 34 ispitanika s potpunim informacijama za 18 varijabli identificiranih kao potencijalni dijagnostički biljezi endemske nefropatije. U grupu oboljelih prema WHO kriterijima pripada 11 ispitanika (8 žena, 3 muškaraca), a 23 ispitanika su prema WHO kriterijima u kategoriji ostalih. Medijan za dob ispitanika koji boluju od EN je bio 71 godine, a interkvartilni raspon 4 godine. U grupi ostalih medijan za dob je bio 74 godina, a interkvartilni raspon 5 godina. Medijan izloženosti u endemskoj regiji je bio 71 za potvrđene EN pacijente, a interkvartilni raspon 4,5 godine, dok je medijan izloženosti za grupu ostalih bio 73 godine, a interkvartilni raspon 7 godina.

U tablici 11. je prikazana orijentacija i pripadajuća korelacija za 18 potencijalnih biljega endemske nefropatije iz koje je vidljivo da najveću korelaciju ima hemoglobin, hematokrit i broj eritrocita, a najmanju spol i sistolički tlak.

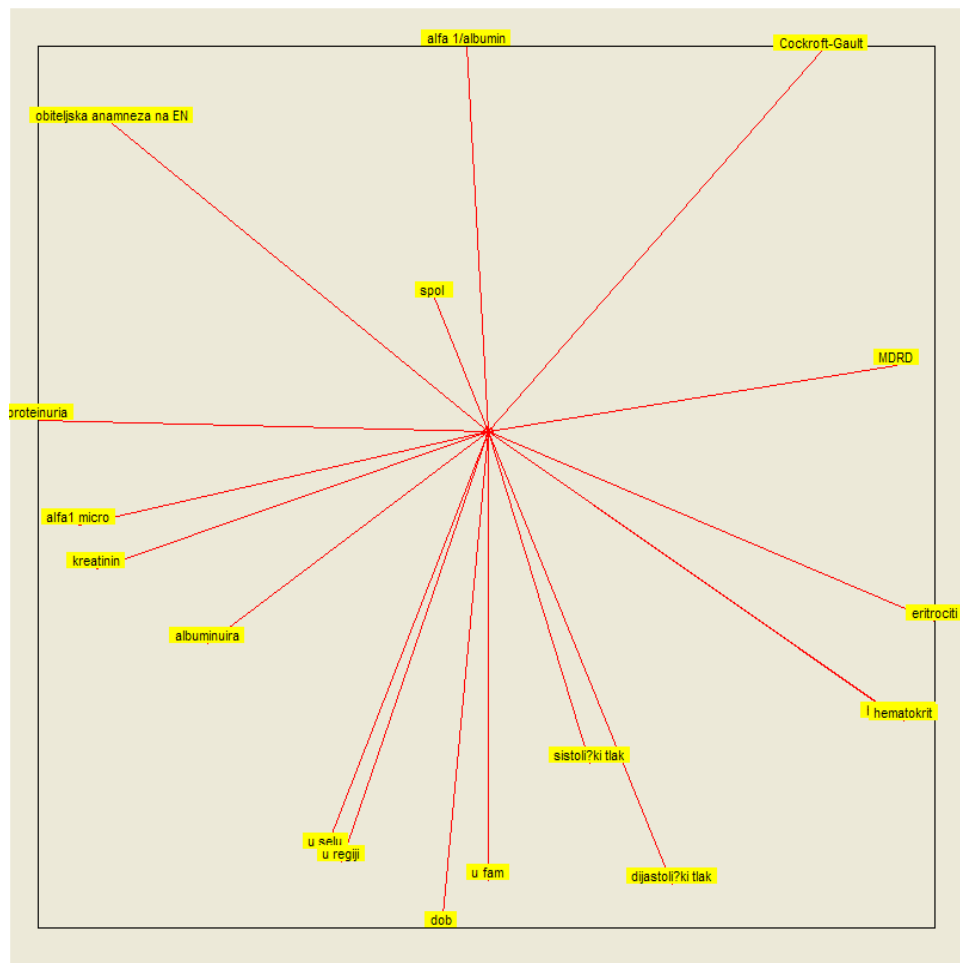
Tablica 11. Orijentacija i pripadajuće korelacija 18 biljega endemske nefropatije u odnosu oboljeli i ostali (srednja korelacija: 0.743 koeficijent alijenacije: 0.129)

Biljeg	Orijentacija (stupnjevi)	Korelacija	Biljeg	Orijentacija (stupnjevi)	Korelacija
spol	118	0.22	alfa ₁ /albumin	94	0.58
dob	-97	0.75	alfa ₁ mikroglobulinurija	-170	0.82
vrijeme provedeno u obitelji(u fam)	-90	0.67	kreatinin	-165	0.79
vrijeme provedeno u selu (u selu)	-117	0.70	eritrociti	-18	0.92
vrijeme provedeno u regiji (u regiji)	-114	0.71	hemoglobin	-28	0.91
pozitivna obiteljska anamneza na EN	148	0.87	hematokrit	-28	0.93
sistolički tlak	-68	0.54	proteiniuria	179	0.88
dijastolički tlak	-62	0.77	MDRD	7	0.81
albuminurija	-150	0.63	Cockcroft-Gault	41	0.87

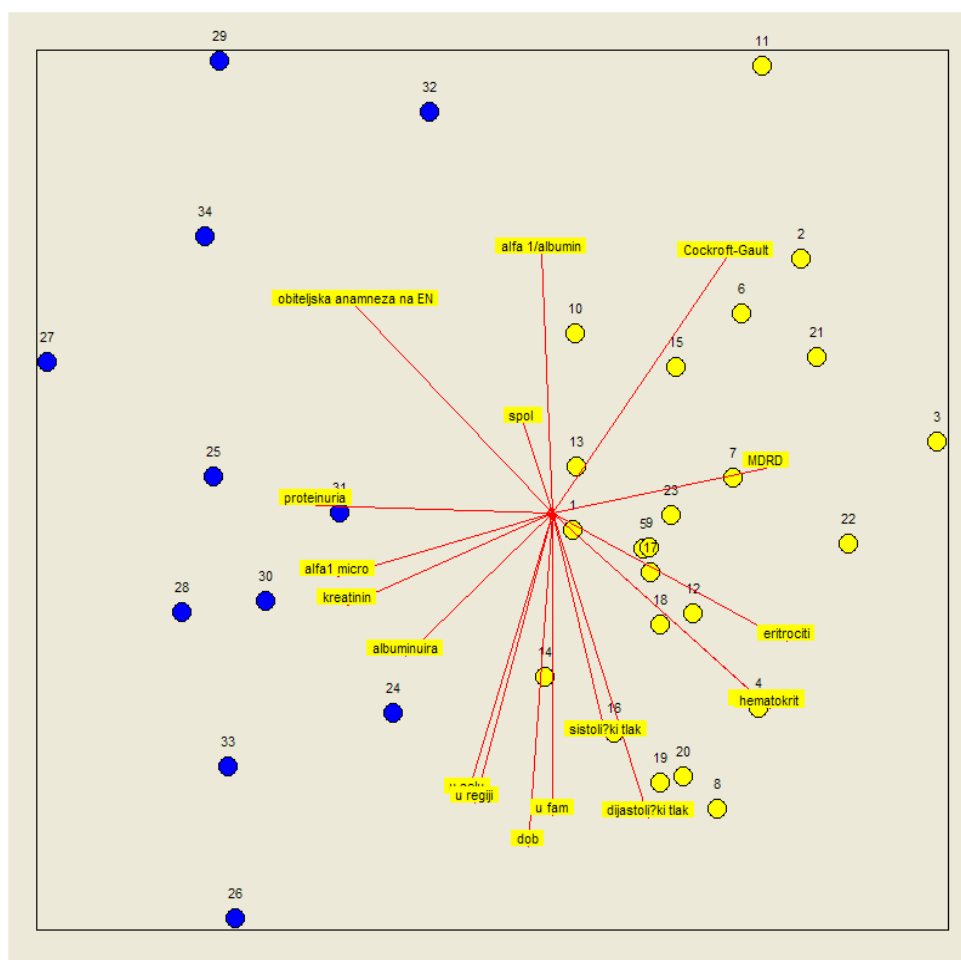
Na slici 4. je prikazan međudnos zabilježenih rezultata mjerenja za ispitanike koji boluju od EN i skupine ostalih definirane prema WHO kriterijima. Plavom bojom označeni su ispitanici koji boluju od EN, dok su žutom bojom označeni ispitanici koji su pripadali kategoriji ostalih definirani po kriterijima WHO. Na slici 5. je prikazan međudnos 18 varijabli, potencijalnih biljega endemske nefropatije, a na slici 6. superpozicijom dva prikaza dobiven je uvid u međudnos ispitanika i varijabli.



Slika 4. Prikaz ispitanika kategoriziranih u skupine oboljeli i ostali – 18 potencijalnih biljega (Plavi krugovi= ispitanici koji boluju od EN; žuti krugovi = ostali; Ispitanici sličnih karakteristika prikazani su krugovima smještenim jedan blizu drugog).



Slika 5. Prikaz vektora koji predstavljaju osamnaest biljega EN u odnosu ispitanika u skupini oboljeli i ostali. (Visoko korelirajuće varijable su opisane vektorima koji su blizu jedan drugoga, a negativno korelirane varijable su orijentirane u suprotnom smjeru. Varijable koje ne koreliraju opisane su vektorima koji stoje okomito jedan na drugog. Duži vektori pokazuju jače korelacije, a kraći slabije.)



Slika 6. CoPlot vizualizacija od 18 potencijalnih biljega EN (plavi krugovi= EN, žuti krugovi=ostali, vektori =varijable).

CoPlot prikaz za 18 potencijalnih EN biljega ima koeficijent alijenacije 0.129 i prosjek korelacije 0.743. Varijable su lepezasto postavljene. Tim prikazom dobiveno je nekoliko skupina vektora slično usmjerenih i smještenih jedan blizu drugog. Hemoglobin, hematokrit i broj eritrocita donose slične informacije pri dijagnosticiranju EN. Slično je s trajanjem boravka u obitelji, u endemskoj regiji, u endemskom selu i dobi koji također pokazuju redundanciju u našim podacima. Oni su negativno

povezani s pozitivnom obiteljskom anamnezom na EN što sugerira da određeni subjekti mogu oboljeti nakon manjeg vremena izloženosti (genetska osjetljivost), omjerom alfa₁ mikroglobulinurije i albuminurije, te glomerularnom filtracijom procijenjenom pomoću Cockcroft-Gaultove formule. Spol je prikazan kratkim vektorom, te je identificiran kao varijabla koja malo doprinosi dijagnosticiranju EN. Najviše korelaciji doprinose hemoglobin, hematokrit, eritrociti. Sistolički i dijastolički tlak prikazani su vektorima jednake orijentacije. Albuminurija, proteinurija, alfa₁ mikroglobulinurija i kreatinin također predstavljaju jednu skupinu dijagnostičkih biljega. Oni su negativno povezani s glomerularnom filtracijom procijenjenom pomoću MDRD formule. MDRD ne pokazuje povezanost s boravkom u obitelji, regiji, selu, dobi i omjerom alfa₁ mikroglobulina u urinu i albumina u urinu. Skupine oboljelih i ostalih međusobno su odvojene. Ispitanici koji znatno odstupaju od preostalih ispitanika su oboljeli ispitanici registrirani pod rednim brojevima 26, 27, 29 i 32, te ispitanik pod brojem 11 koji pripada u skupinu ostalih. Ispitanik broj 11 (skupina ostali) ima najveću vrijednost omjera alfa₁ mikroglobulina i albumina u urinu od 8,1. Ispitanik broj 26 (skupina oboljeli) ima najveću vrijednost krvnog tlaka u svojoj skupini 180/90, najveću vrijednost kreatinina od 1005 µmol/l, drugu najveću vrijednost alfa₁ mikroglobulina u urinu od 83,8 mg/l i drugu najveću vrijednost albumina u urinu od 171 mg/l u svojoj skupini. Ispitanik pod brojem 27 (skupina oboljeli) ima najveću vrijednost albumina u urinu od 410 mg/l i treću najveću vrijednost kreatinina od 618 µmol/l u svojoj skupini. Ispitanik identificiran brojem 29 (skupina oboljeli) ima drugu najmanju vrijednost albumina u urinu od 3,7 mg/l, najmanju vrijednost eritrocita od $2,55 \times 10^{12}/l$, najmanju vrijednost hemoglobina od 72,8 g/l i drugu najveću vrijednost

kreatinina od 649 $\mu\text{mol/l}$. Ispitanik pod brojem 32 (skupina oboljeli) ima najmanju vrijednost albumina u urinu od 2,65 mg/l, najmanju vrijednost kreatinina od 89 $\mu\text{mol/l}$, najmanju vrijednost hemoglobina od 74,1 g/l i najveći omjer alfa $_1$ mikroglobulina u urinu i albumina u urinu 9,09 mg/g.

Vektori koji predstavljaju albuminuriju, alfa $_1$ mikroglobulinuriju, kreatinin, proteinuriju i obiteljsku anamnezu na EN su usmjereni prema ispitanicima oboljelima od EN. Vektori koji predstavljaju glomerularnu filtraciju procijenjenu pomoću MDRD i Cockcroft-Gaultove formule, hemoglobin, hematokrit, eritrociti, dijastolički i sistolički tlak usmjereni su prema skupini ostalih definiranoj prema WHO kriterijima.

5.4.2. Analiza međudjelovanja dijagnostičkih biljega kod oboljelih od EN i ispitanika pod rizikom

5.4.2.1. Analiza međudjelovanja 7 biljega endemske nefropatije definiranih kriterijima WHO

Obzirom da su potrebni kompletni podatci za CoPlot opažanje nakon isključenja ispitanika s nepotpunim podacima preostalo je 38 ispitanika koji imaju potvrđenu EN i opisani su sa 7 varijabli definiranih kriterijima WHO. 15 ispitanika (10 žena ,5 muškaraca) pripadaju grupi oboljelih od EN, a 23 ispitanika grupi pod rizikom (13 žena, 10 muškaraca) definiranih kriterijima WHO. Medijan dobi za ispitanike koji boluju od EN je bio 71 godinu, a interkvartilni raspon 5 godina, a u grupi ispitanika pod rizikom medijan dobi je bio 69 godina, a interkvartilni raspon 11,5 godina. Medijan dužine izloženosti u endemskoj regiji je bio 71 godinu za ispitanike koji boluju

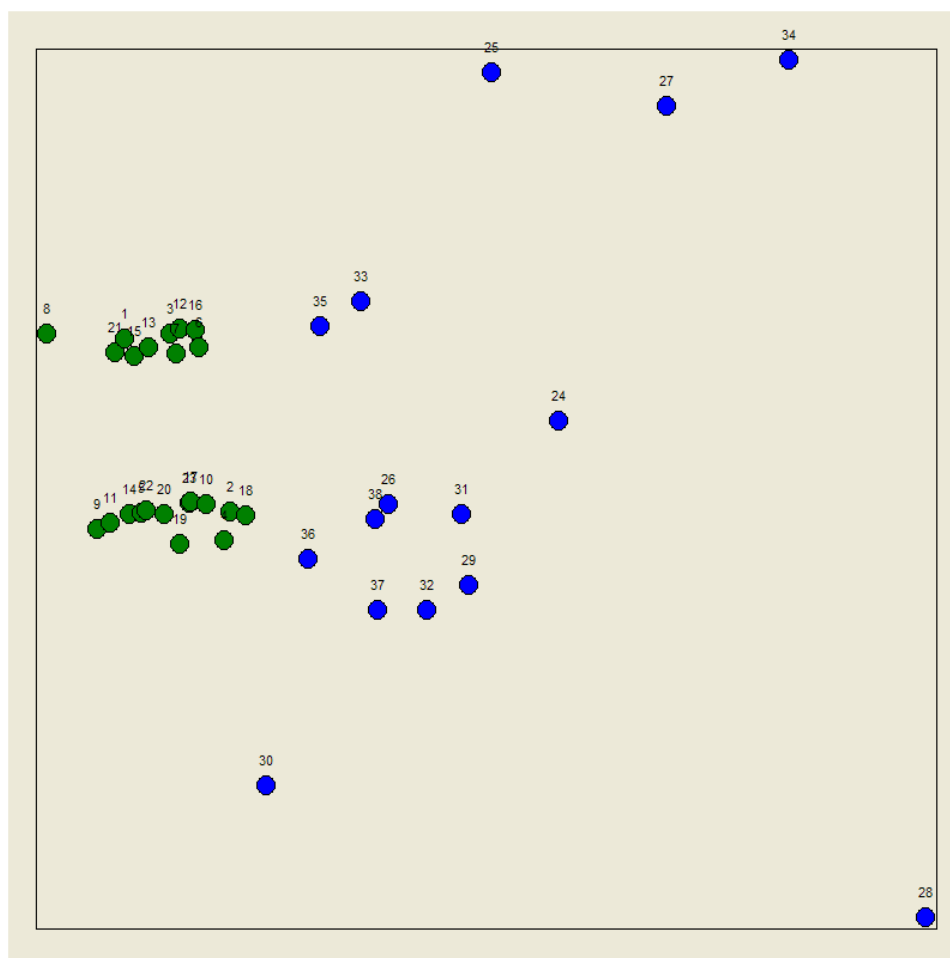
od EN, a interkvartilni raspon 6,5 godina. Medijan izloženosti za grupu pod rizikom bio 68 godina, a interkvartilni raspon 10 godina.

U tablici 12. prikazano su orijentacije i korelacije za 7 biljega definiranih WHO kriterijima, a vidljivo je da su kreatinin i alfa₁ mikroglobulinurija varijable sa najvećom korelacijom, dok najmanju ima dob.

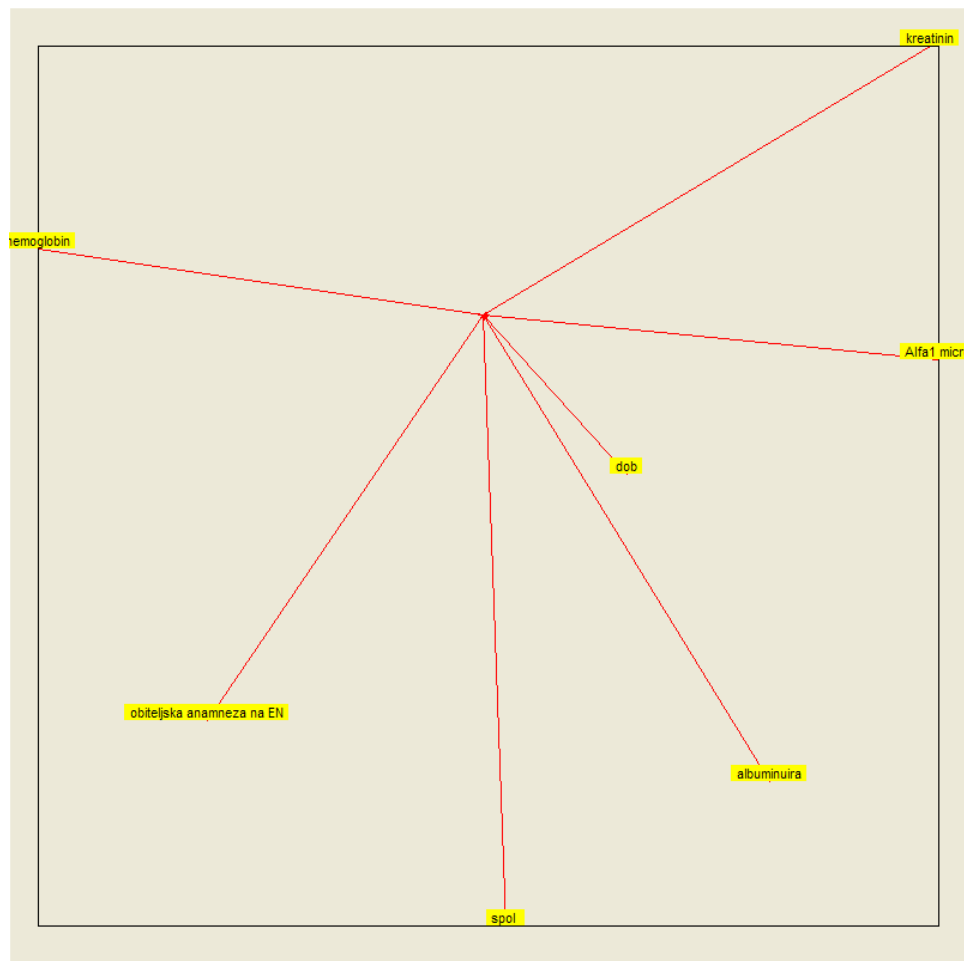
Tablica 12. Orijentacija i pripadajuće korelacija 7 biljega endemske nefropatije u odnosu oboljeli i pod rizikom (srednja korelacija: 0.742 koeficijent alijenacije: 0.124)

Biljeg	Orijentacija (stupnjevi)	Korelacija
spol	-87	0.79
dob	-38	0.33
pozitivna obiteljska anamneza na EN	-134	0.73
albuminurija	-49	0.80
alfa ₁ mikroglobulinurija	-4	0.84
kreatinin	23	0.89
hemoglobin	174	0.82

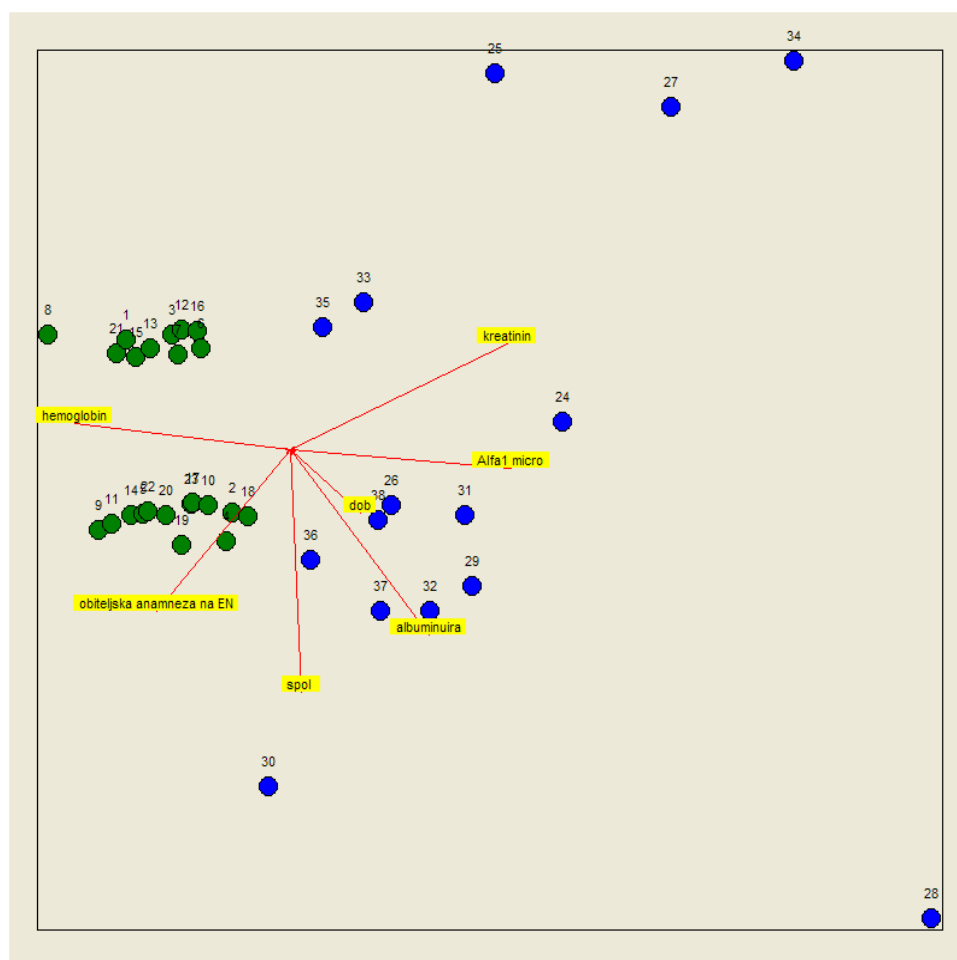
Na slici 7. prikazan je međudodnos ispitanika koji boluju od EN i ispitanika kategoriziranih u grupu pod rizikom po WHO kriterijima. Plavim krugovima su prikazani vrijednosti zabilježenih mjerenja za ispitanike oboljele od EN, dok su zelenom bojom označeni rezultati mjerenja, odnosno vrijednosti varijabli za ispitanike koji su kategorizirani u skupinu pod rizikom prema kriterijima WHO. Na slici 8. prikazan je međudodnos 7 varijabli, odnosno biljega EN definiranih dijagnostičkim kriterijima WHO. Superpozicijom ta dva prikaza dobivamo potpunu vizualizaciju međudodnosa ispitanika i varijabli prikazanu na slici 9.



Slika 7. Prikaz ispitanika kategoriziranih u skupine oboljeli i pod rizikom po WHO kriterijima (Zeleni krugovi= pod rizikom Plavi krugovi= EN; Ispitanici sa sličnim karakteristikama prikazani su krugovima smještenim jedan kraj drugog).



Slika 8. Prikaz vektora koji predstavljaju sedam biljega EN u odnosu ispitanika u skupini oboljeli i pod rizikom.(Visoko korelirajuće varijable su opisane vektorima jedan kraj drugog,a negativno korelirajuće varijable su orjentirane u suprotnim smjerovima. Varijable koje ne koreliraju opisane su vektorima koji stoje okomito jedan na drugog. Duži vektori pokazuju jače korelacije, a kraći slabije.)



Slika 9. CoPlot vizualizacija od 7 EN biljega definiranih WHO kriterijima (zeleni krugovi=pod rizikom, plavi krugovi=EN, vektori =varijable).

CoPlot prikaz za 7 potencijalnih EN markera definiranih dijagnostičkim kriterijima WHO ima koeficijent alijenacije 0.124 i prosjek korelacije 0.742. Sastoji se od dva vektora koja se odnose na hemoglobin i obiteljsku anamnezu i koja su usmjerena prema ispitanicima pod rizikom. Kreatinin, alfa₁ mikroglobulinurija, albuminurija i kraći vektor koji prikazuje dob usmjereni su prema oboljelima od EN. Vektor koji se odnosi

na spol ne pokazuje korelaciju sa alfa₁ mikroglobulinurijom kao ni sa hemoglobinom. Alfa₁ mikroglobulinurija je negativno povezana s hemoglobinom. Obiteljska anamneza ne pokazuje povezanost sa albuminurijom. Albuminurija ne pokazuje povezanost sa kreatininom. Na ovom prikazu se ne vide varijable koje bi bile redundantne. Oboljeli ispitanici i ispitanici pod rizikom su prikazani odvojeno jedni od drugih u zasebnim skupinama. CoPlot prikaz pokazuje da su ispitanici pod rizikom prikazani kao nakupine krugova i da su sličnih karakteristika dok je kod oboljelih ispitanik pod brojem 28 imao mjerenja koja znatnije odstupaju od ostalih ispitanika kao i ispitanici identificirani brojevima 25, 27, 30 i 34. Ispitanik broj 25 (skupina oboljeli) ima drugu najveću vrijednost kreatinina kod oboljelih od 951 µmol/l, te treću najveću vrijednost albumina u urinu od 312 mg/l. Ispitanik broj 27 (skupina oboljeli) ima vrijednost kreatinina 1005 µmol/l što je najveća vrijednost između svih ispitanika i negativnu obiteljsku anamnezu kao jedan od troje oboljelih u tom prikazu. Ispitanik broj 28 (skupina oboljeli) ima najveću vrijednost albumina od 3050 mg/l i alfa₁ mikroglobulina u urinu od 650 mg/l. Ispitanik broj 30 ima drugu najveću vrijednost albumina u urinu od 718 mg/l i najveću vrijednost hemoglobina od 113 g/l kod oboljelih. Ispitanik broj 34 ima vrijednost alfa₁ mikroglobulina od 417 mg/l (drugu najveću) i albumina u urinu od 936 mg/l (treću najveću) u skupini oboljelih.

Dob je prikazana najmanjim vektorom i time je identificirana kao varijabla sa najmanjom korelacijom. Alfa₁ mikroglobulinurija i kreatinin pokazuju najveću korelaciju.

5.4.2.2. Analiza međudjelovanja 18 potencijalnih dijagnostičkih biljega EN

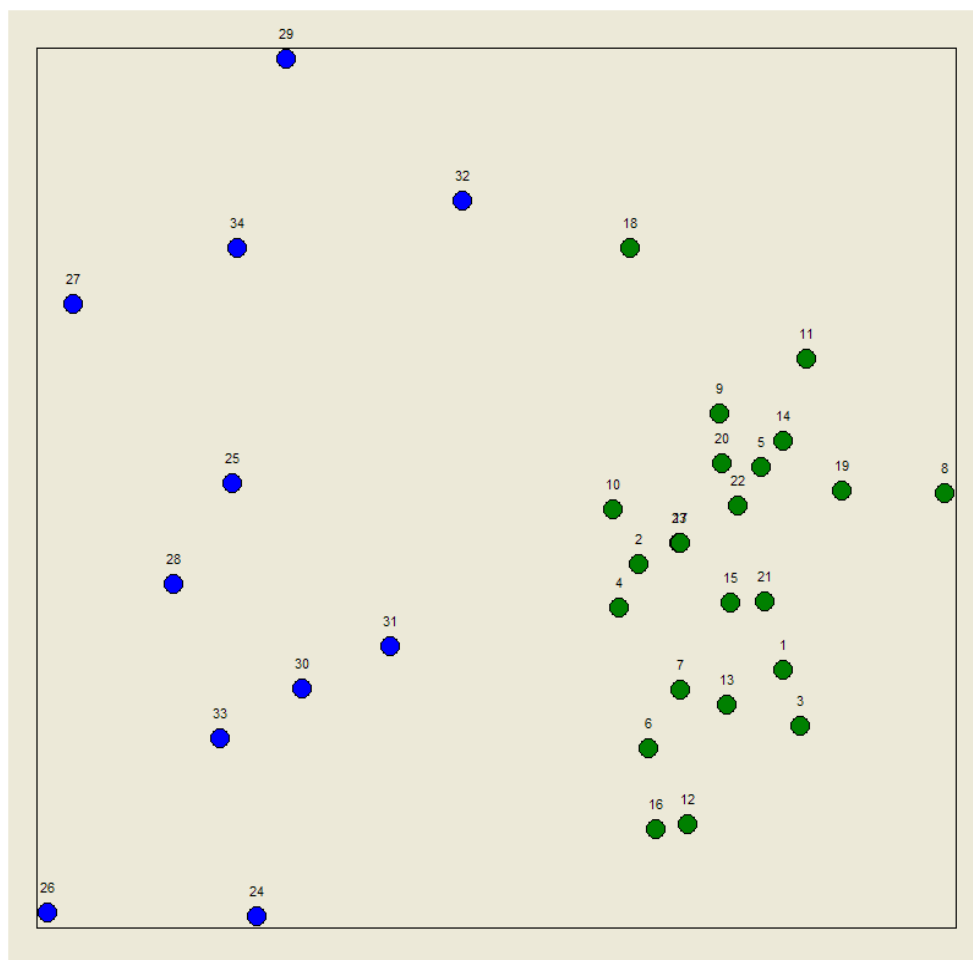
Nakon isključenja ispitanika sa nepotpunim podacima preostalo je 34 ispitanika opisanih sa 18 varijabli za CoPlot vizualizaciju. U grupi oboljelih od EN je 11 ispitanika (8 žena , 3 muškaraca), dok su 23 ispitanika u grupi klasificirani pod rizikom prema kriterijima WHO (13 žena, 10 muškaraca). Medijan dobi za ispitanike koji boluju od EN je bio 71 godinu, a interkvartilni raspon 4 godine. U grupi ispitanika pod rizikom medijan dobi je 69 godina, a interkvartilni raspon 11,5 godina. Medijan dužine izloženosti u endemskoj regiji je bio 71 godinu za ispitanike koji boluju od EN, a interkvartilni raspon je bio 4,5 godine. Medijan dužine izloženosti za grupu pod rizikom bio 68 godina, a interkvartilni raspon 10 godina.

U tablici 13. su prikazane orijentacije i korelacije 18 potencijalnih biljega EN iz koje se vidi da najveću korelaciju imaju hemoglobin, eritrociti i hematokrit, a najmanju sistolički tlak.

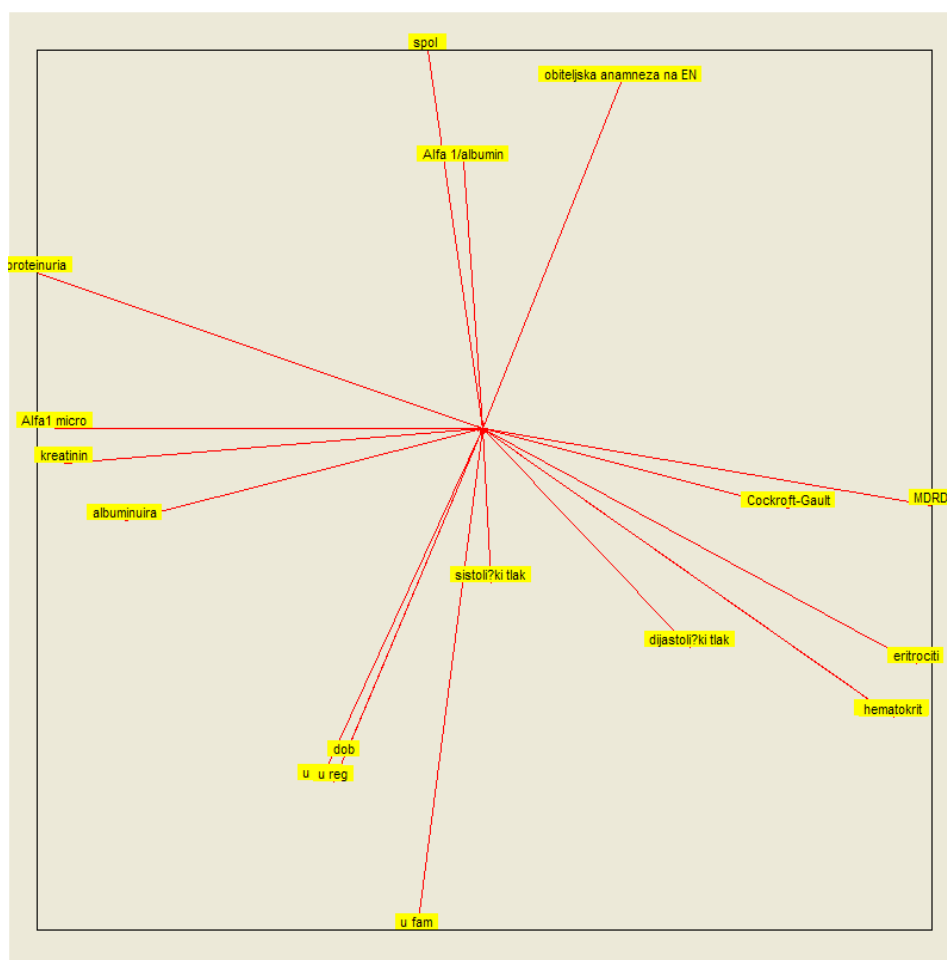
Tablica 13. Orijentacija i pripadajuće korelacija 18 biljega endemske nefropatije u odnosu skupina oboljeli i pod rizikom (srednja korelacija: 0.714 ; koeficijent alijenacije: 0.119)

Biljeg	Orijentacija (stupnjevi)	Korelacija	Biljeg	Orijentacija (stupnjevi)	Korelacija
spol	100	0.63	alfa ₁ /albumin	95	0.44
dob	-117	0.60	alfa ₁ mikroglobulinurija	180	0.84
vrijeme provedeno u obitelji(u fam)	-99	0.83	kreatinin	-176	0.83
vrijeme provedeno u selu (u selu)	-119	0.66	eritrociti	-24	0.94
vrijeme provedeno u regiji (u regiji)	-117	0.65	hemoglobin	-30	0.94
pozitivna obiteljska anamneza na EN	64	0.63	hematokrit	-30	0.94
sistolički tlak	-86	0.25	proteinurija	164	0.92
dijastolički tlak	-41	0.54	MDRD	-8	0.90
albuminurija	-168	0.72	Cockroft-Gault	-12	0.62

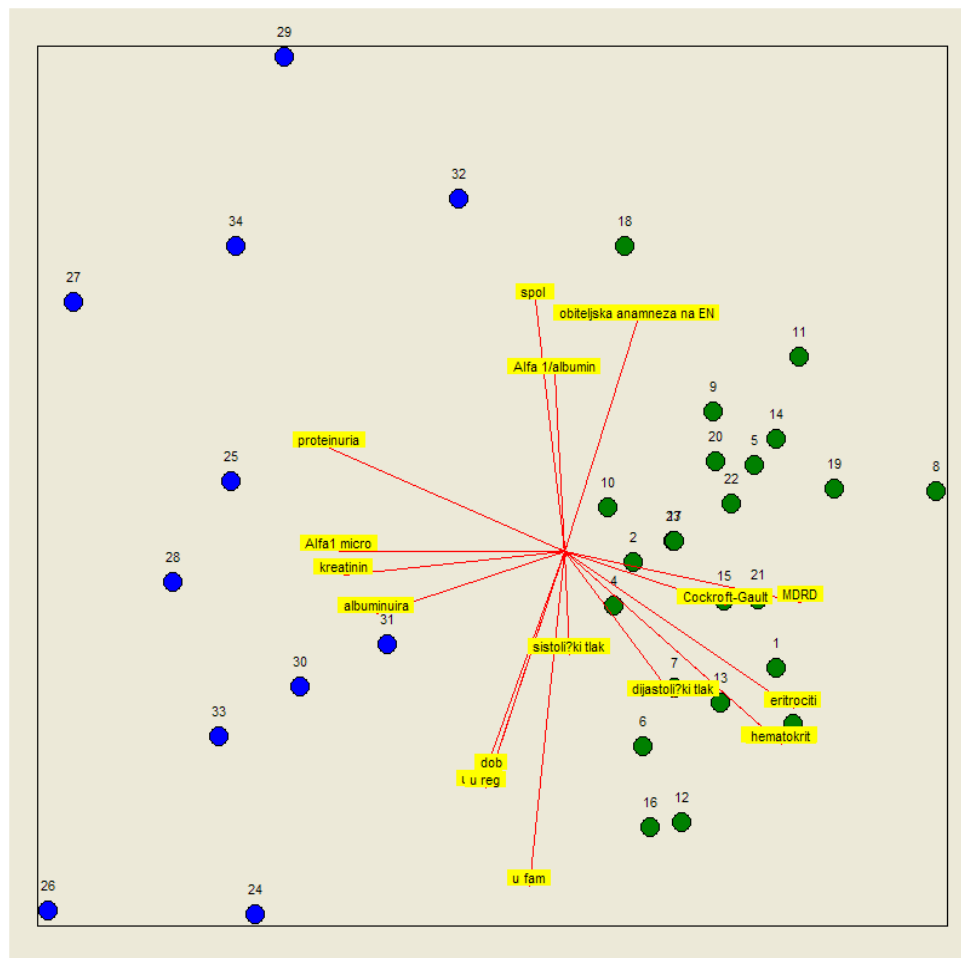
Na slici 10. prikazan je međudnos rezultata mjerenja ispitanika koji boluju od EN i ispitanika klasificiranih u kategoriju pod rizikom prema WHO kriterijima. Plavim kružićima su označeni ispitanici koji boluju od EN, dok su zelenim kružićima označeni ispitanici koji su klasificirani u skupinu pod rizikom prema kriterijima WHO. Međudnos osamnaest varijabli, potencijalnih dijagnostičkih biljega EN prikazan je na slici 11. Superpozicijom ta dva grafička prikaza dobiven je prikaz međudnosa ispitanika i varijabli kod ispitanika kategoriziranih u skupine oboljelih od EN i pod rizikom prema kriterijima WHO prikazan na slici 12.



Slika 10. Prikaz ispitanika kategoriziranih u skupine oboljeli i pod rizikom – 18 potencijalnih biljega (Plavi krugovi= EN ; zeleni krugovi= pod rizikom; Ispitanici sa sličnim karakteristikama prikazani su krugovima jedan blizu drugog).



Slika 11. Prikaz vektora koji predstavljaju osamnaest biljega EN u odnosu ispitanika u skupini oboljeli i pod rizikom. (Visoko korelirajuće varijable su opisane vektorima jedan kraj drugog, a negativno korelirajuće varijable su orjentirane u suprotnim smjerovima. Varijable koje ne koreliraju opisane su vektorima koji stoje okomito jedan na drugog. Duži vektori pokazuju jaču korelaciju, a kraći slabiju.)



Slika 12. CoPlot vizualizacija 18 potencijalnih dijagnostičkih EN biljega i ispitanika oboljelih od EN i klasificiranih u skupinu pod rizikom prema kriterijima WHO (zeleni krugovi=pod rizikom, plavi krugovi=EN, vektori =varijable).

CoPlot prikaz za 18 potencijalnih EN biljega ima koeficijent alijenacije 0.119 i srednju korelaciju 0.714. Tim prikazom dobiveno je nekoliko skupina vektora slično usmjerenih i smještenih jedan blizu drugog. Hemoglobin, hematokrit i broj eritrocita donose slične informacije za vjerojatnu dijagnozu EN. Slično je sa boravkom u obitelji, u endemskoj regiji, u endemskom selu i dobi koji također pokazuju redundaciju u

ovim podacima. Oni su negativno povezani s obiteljskom anamnezom na EN što sugerira da određeni subjekti mogu oboljeti nakon manjeg vremena izloženosti (genetska osjetljivost), omjerom alfa₁ mikroglobulinurije i albuminurije. Albuminurija, proteinurija, alfa₁ mikroglobulinurija i kreatinin također predstavljaju jednu skupinu koja je usmjerena prema oboljelima. Oni ne pokazuje povezanost sa pozitivnom obiteljskom anamnezom, boravkom u regiji, u selu, u obitelji, dobi, omjerom alfa₁ mikroglobulinurije i albuminurije. Ta skupina je negativno povezana s glomerularnom filtracijom procijenjenom pomoću MDRD i Cockcroft-Gaultove formule. Glomerularna filtracija procijenjena pomoću MDRD i Cockcroft-Gaultove formule također ne pokazuje povezanost sa pozitivnom obiteljskom anamnezom, boravkom u regiji, u selu, u obitelji, dobi, omjerom alfa₁ mikroglobulinurije i albuminurije. CoPlot vizualizacija prikazuje ispitanike kategorizirane u skupinu pod rizikom u nakupinama dok se kod skupine oboljelih uočavaju ispitanici koji svojim mjerenjem znatnije odstupaju od drugih ispitanika iz svoje skupine. To su ispitanici identificirani brojevima 24, 26, 27, 29 i 32. Ispitanik pod brojem 24 (skupina oboljeli) ima drugu najveću vrijednost albumina u urinu od 248 mg/L, najmanji omjer alfa₁ mikroglobulina u urinu i albumina od 0,2 i drugu najveću vrijednost hemoglobina od 105 g/l. Ispitanik broj 26 (skupina oboljeli) ima najveću vrijednost krvnog tlaka u svojoj skupini 180/90 mmHg, najveću vrijednost kreatinina od 1005 µmol/l, drugu najveću vrijednost alfa₁ mikroglobulina u urinu od 83,8 mg/l i drugu najveću vrijednost albumina od 171 mg/l u svojoj skupini. Ispitanik broj 27 (skupina oboljeli) ima najveću vrijednost albumina u urinu od 410 mg/l i treću najveću vrijednost kreatinina od 618 µmol/l u svojoj skupini. Ispitanik broj 29 (skupina oboljeli) ima drugu najmanju vrijednost albumina u urinu od 3,7 mg/l,

najmanju vrijednost eritrocita od $2,55 \times 10^{12}/l$, najmanju vrijednost hemoglobina od 72,8 g/l i drugu najveću vrijednost kreatinina od 649 $\mu\text{mol}/l$. Ispitanik broj 32 (skupina oboljeli) ima najmanju vrijednost albumina u urinu od 2,65 mg/l, najmanju vrijednost kreatinina od 89 $\mu\text{mol}/l$, najmanju vrijednost hemoglobina od 74,1 g/l i najveći omjer alfa₁ mikroglobulina u urinu i albumina u urinu 9,09 mg/g.

Vektori koji predstavljaju glomerularnu filtraciju procijenjenu pomoću MDRD i Cockcroft-Gaultove formule, dijastolički tlak, hemoglobin, hematokrit, eritrocite i pozitivna obiteljska anamneza na EN su usmjereni prema skupini pod rizikom definiranu prema WHO kriterijima.

5.4.3. Analiza međudjelovanja dijagnostičkih biljega u odnosu oboljelih od EN i ispitanika kategoriziranih kao sumnjivi na EN

5.4.3.1. Analiza međudjelovanja dijagnostičkih biljega EN definiranih kriterijima WHO

Obzirom da su potrebni kompletni podaci za CoPlot opažanje nakon isključenja pacijenata s nepotpunim podacima preostalo je 38 ispitanika sa 7 varijabli definiranih dijagnostičkim kriterijima WHO. Skupinu ispitanika koji boluju od EN čine 15 ispitanika (10 žena, 5 muškaraca), a 23 ispitanika su u grupi kategoriziranoj kao sumnjivih na EN prema kriterijima WHO (14 žena, 9 muškaraca). Medijan dobi ispitanika koji boluju od EN je bio 71 godinu, a interkvartilni raspon 5 godina. U grupi kategoriziranoj kao sumnjivi na EN prema kriterijima WHO medijan dobi je bio 70 godina, a interkvartilni raspon 7 godina. Medijan dužine izloženosti u endemskoj regiji je bio 71 godinu za ispitanike koji boluju od EN, a interkvartilni raspon 6,5 godina. Medijan dužine

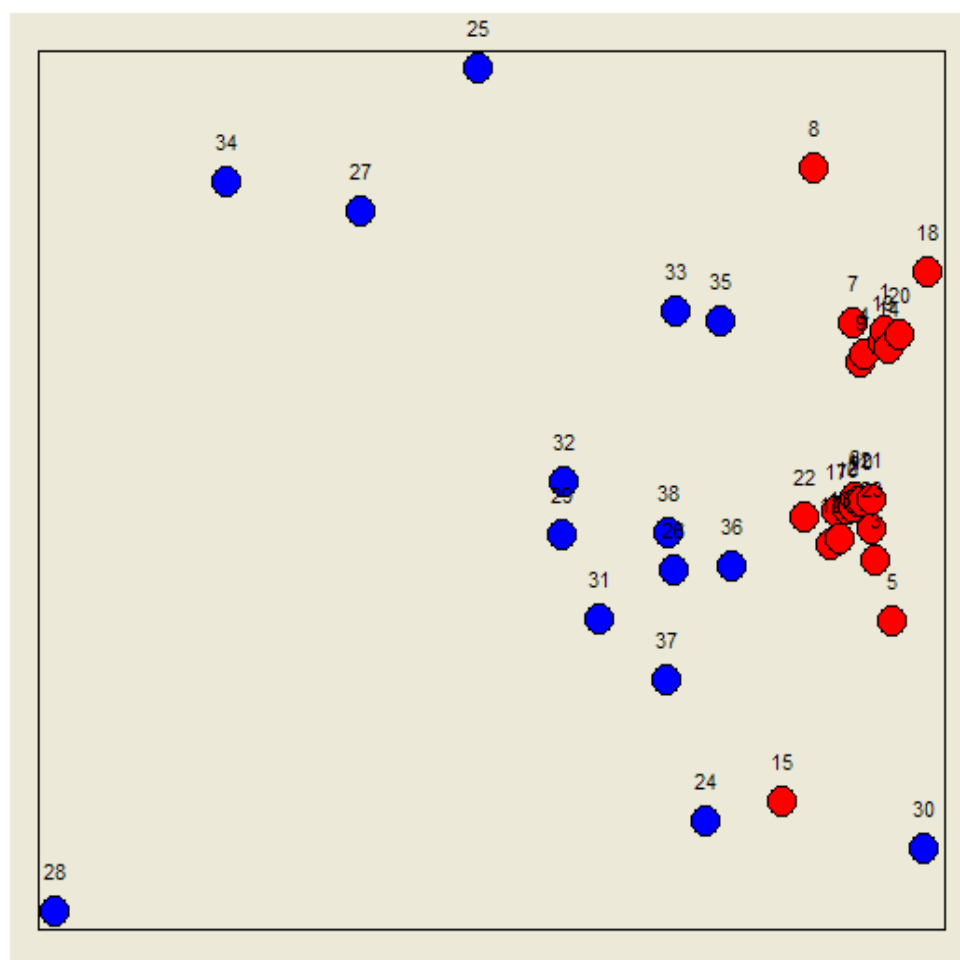
izloženosti za ispitanike kategorizirane kao sumnjivi na EN je bio 68 godina, a interkvartilni raspon 7 godina.

U tablici 14. prikazane su orijentacije i pripadajuće korelacije 7 dijagnostičkih biljega definiranih dijagnostičkim kriterijima WHO. Najveću korelaciju pokazuju kreatinin i alfa₁ mikroglobulinurija, a najmanju dob i pozitivna obiteljska anamneza na EN.

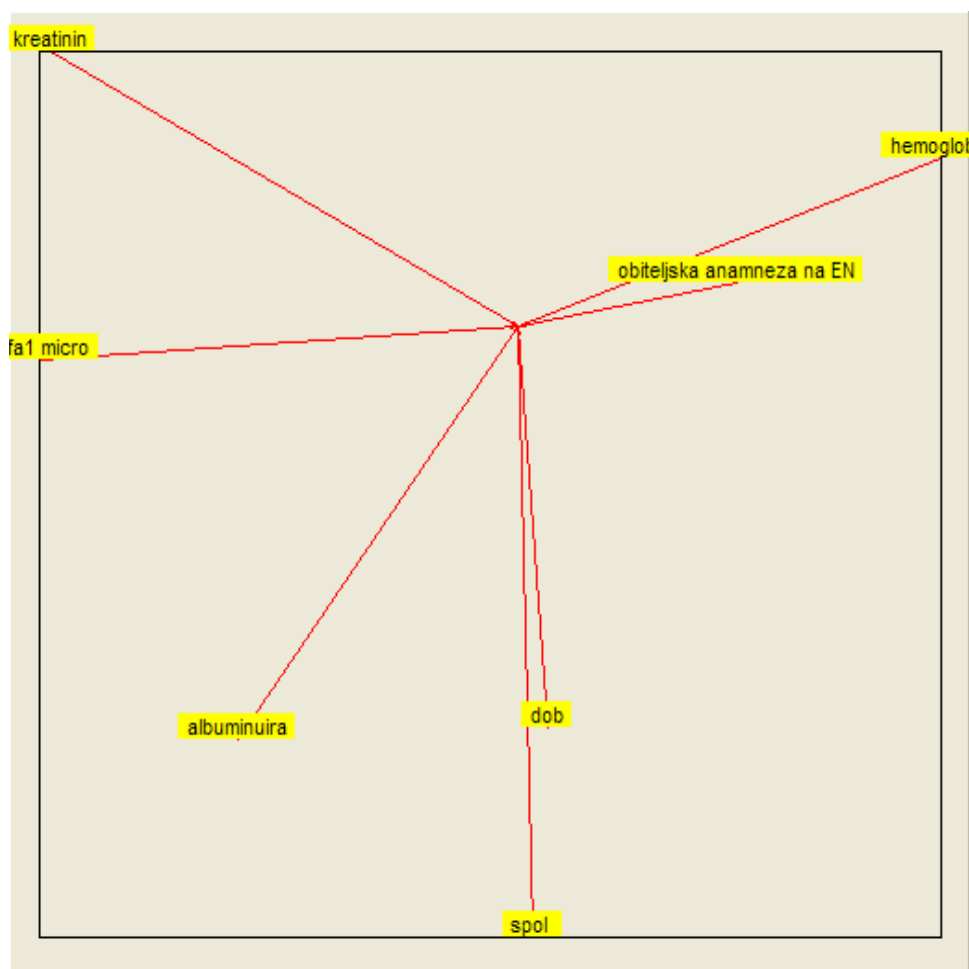
Tablica 14. Orijentacija i pripadajuće korelacije 7 biljega endemske nefropatije u odnosu skupina oboljeli i sumnjivi (srednja korelacija: 0.727 koeficijent alijenacije: 0.131)

Biljeg	Orijentacija (stupnjevi)	Korelacija
spol	-88	0.81
dob	-84	0.53
pozitivna obiteljska anamneza na EN	8	0.41
albuminurija	-133	0.75
alfa ₁ mikroglobulinurija	-177	0.87
kreatinin	157	0.92
hemoglobin	16	0.80

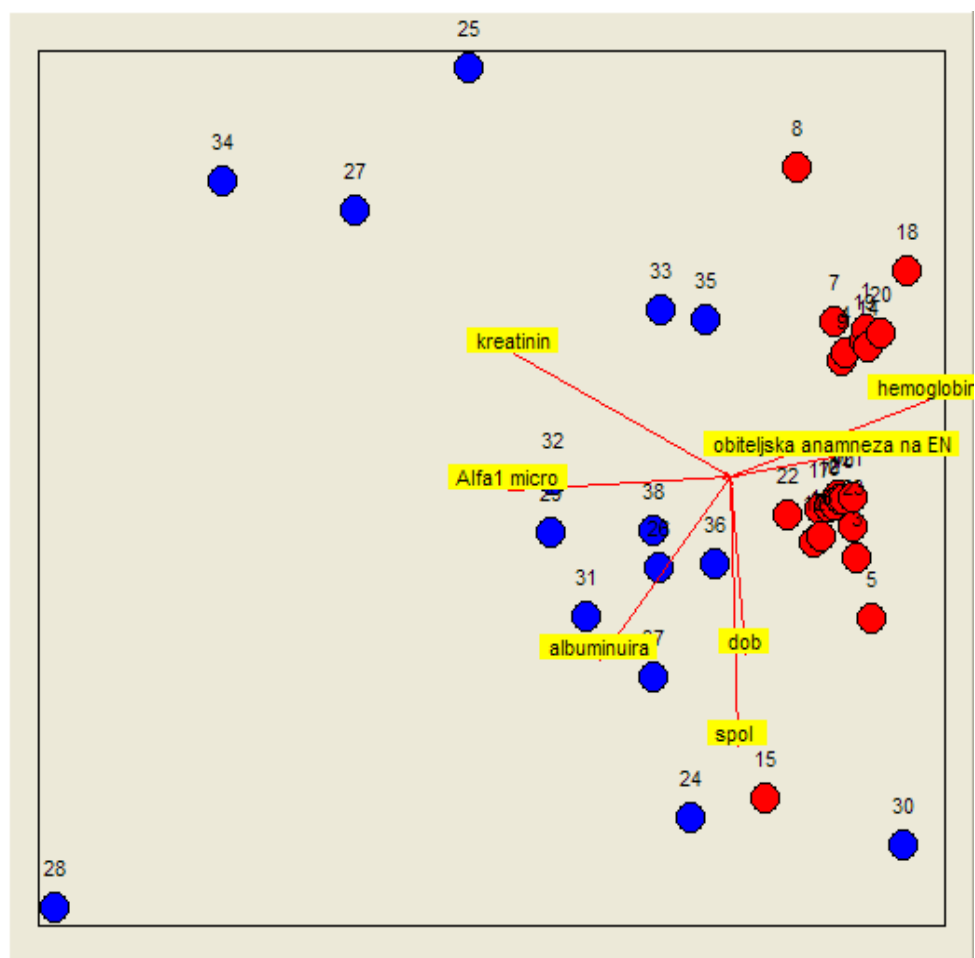
Na slici 13. prikazan je međuođnos rezultata mjerenja ispitanika koji boluju od EN i ispitanika koji su klasificirani u skupini sumnjivih na EN prema WHO kriterijima. Plavim krugovima su prikazani ispitanici koji pripadaju skupini oboljelih od EN, dok su crvenim krugovima prikazani ispitanici koji su klasificirani kao skupina sumnjivih na EN prema kriterijima WHO. Slika 14. prikazuje međuođnos sedam varijabli, dijagnostičkih biljega EN definiranih dijagnostičkim kriterijima WHO. Superpozicijom ta dva prikaza dobiven je prikaz međuođnosa ispitanika klasificiranih u skupinu oboljelih od EN i skupinu sumnjivih na EN prema kriterijima WHO i varijabli odnosno dijagnostičkih biljega EN, te je prikazan na slici 15.



Slika 13. Prikaz ispitanika kategoriziranih u skupine oboljeli i sumnjivi po WHO kriterijima. (Plavi krugovi = EN Crveni krugovi = sumnjivi na EN; Ispitanici sličnih karakteristika prikazani su krugovima koji su smješteni jedan blizu drugog.)



Slika 14. Prikaz vektora koji predstavljaju sedam biljega EN u odnosu ispitanika u skupini oboljeli i sumnjivi.(Visoko korelirajuće varijable su opisane vektorima jedan kraj drugog,a negativno korelirajuće varijable su orijentirane u suprotnim smjerovima. Varijable koje ne koreliraju opisane su vektorima koji stoje okomito jedan na drugog. Duži vektori pokazuju jaču korelaciju, a kraći slabiju.)



Slika 15. CoPlot vizualizacija 7 EN biljega i ispitanika kategoriziranih kao oboljeli od EN i sumnjivi na EN prema dijagnostičkim kriterijima WHO (crveni krugovi= sumnjivi na EN, plavi krugovi=EN, vektori =varijable).

CoPlot vizualizacija 7 potencijalnih EN biljega ima koeficijent alijenacije 0,131 i prosjek korelacije 0,727. Alfa₁ mikroglobulinurija je negativno povezana sa hemoglobinom i pozitivnom obiteljskom anamnezom. Vektori koji pokazuju pozitivnu obiteljsku anamnezu na EN i hemoglobin su orjentirani u istom smjeru. Prema nakupini ispitanika sumnjivih na EN (crveni krugovi) vidljiva je povezanost s

vrijednostima hemoglobina i pozitivnom obiteljskom anamnezom na EN. Albuminurija ne pokazuje povezanost s vrijednostima kreatinina. CoPlot vizualizacija je identificirala ispitanike koji svojim mjerenjima znatnije odstupaju od skupine kojoj pripadaju i to oboljele identificirane brojevima 28 kao i 25, 27, 30 i 34, te ispitanika kategoriziranog kao sumnjivog na EN pod brojem 15. Ispitanik pod brojem 25 (skupina oboljeli) ima drugu najveću vrijednost kreatinina kod oboljelih od 951 $\mu\text{mol/l}$, te treću najveću vrijednost albumina u urinu od 312 mg/l. Ispitanik broj 27 (skupina oboljeli) ima vrijednost kreatinina 1005 $\mu\text{mol/l}$ što je najveća vrijednost između svih ispitanika i negativnu obiteljsku anamnezu kao jedan od troje oboljelih u tom prikazu. Ispitanik broj 28 (skupina oboljeli) ima najveću vrijednost albumina od 3050 mg/l i alfa α_1 mikroglobulina u urinu od 650 mg/l. Ispitanik broj 30 ima drugu najveću vrijednost albumina u urinu od 718 mg/l i najveću vrijednost hemoglobina od 113 g/l kod oboljelih. Ispitanik broj 34 ima vrijednost alfa α_1 mikroglobulina od 417 mg/l (drugu najveću) i albumina u urinu od 936 mg/l (treću najveću) u skupini oboljelih. Ispitanik broj 15 koji pripada u skupinu sumnjivih po WHO kriterijima ima jedini negativnu obiteljsku anamnezu i najmanju vrijednost hemoglobina od 112 g/L.

5.4.3.2. Analiza međudjelovanja 18 potencijalnih dijagnostičkih biljega EN

Nakon isključenja pacijenata s nepotpunim podacima preostalo je 34 ispitanika opisanih s 18 varijabli identificiranih kao potencijalni dijagnostički prediktori EN. Bilo je 11 ispitanika koji boluju od EN (8 žena, 3 muškarca), a 23 ispitanika pripadala su grupi kategoriziranoj kao sumnjivi na EN prema kriterijima WHO (14 žena, 9 muškaraca). Medijan dobi za ispitanike koji boluju od EN je bio 71 godina, a interkvartilni raspon je bio 4 godine. U grupi klasificiranoj kao sumnjivi na EN medijan

dobi je 70 godina, a interkvartilni raspon 7 godina. Medijan dužine izloženosti u endemskoj regiji je bio 71 godinu za ispitanike koji boluju od EN, a interkvartilni raspon 4, 5 godina. Medijan dužine izloženosti za grupu klasificiranu kao sumnjivi na EN bio je 68 godina, a interkvartilni raspon 7 godina.

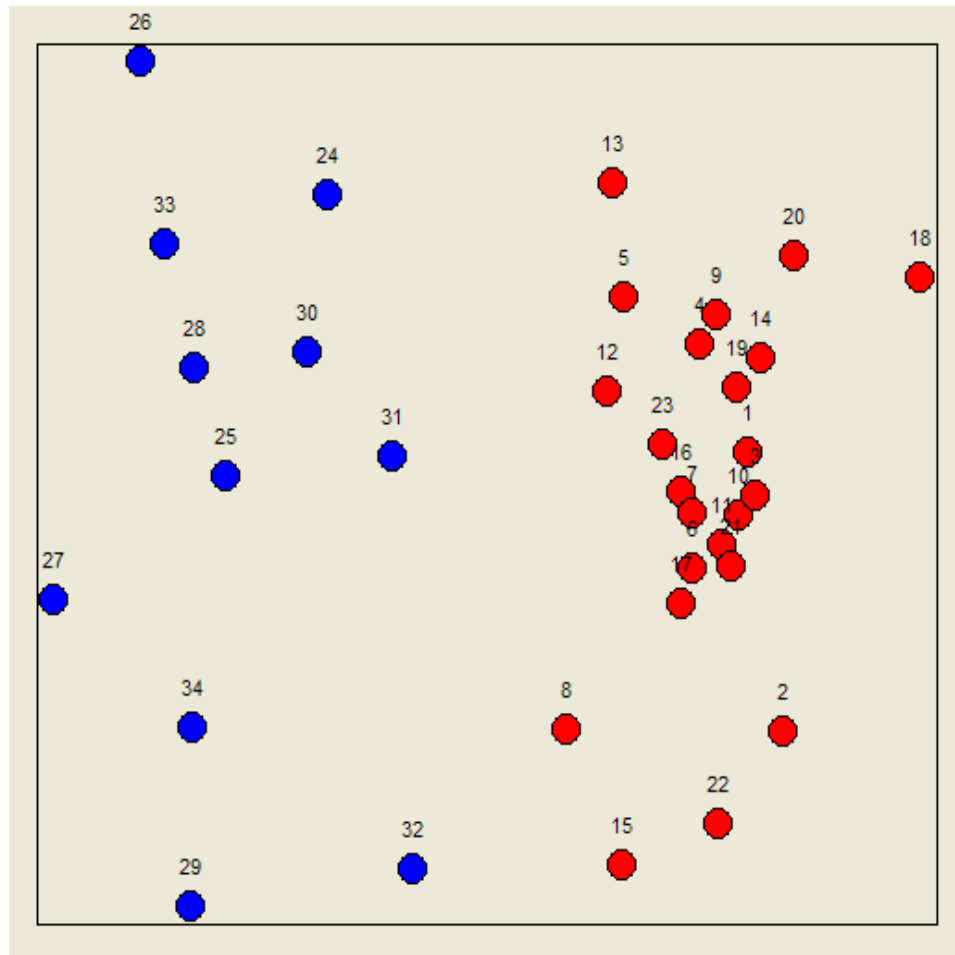
U tablici 15. je prikazana orijentacija i pripadajuća korelacija 18 potencijalnih dijagnostičkih biljega EN. Uočava se da najveći doprinos srednjoj korelaciji daju hemoglobin, hematokrit i eritrociti, a najmanji pozitivna obiteljska anamneza na EN.

Tablica 15. Orijentacija i pripadajuće korelacije 18 biljega endemske nefropatije u odnosu skupina oboljeli i sumnjivi na EN (srednja korelacija: 0.701 koeficijent alijenacije: 0.170)

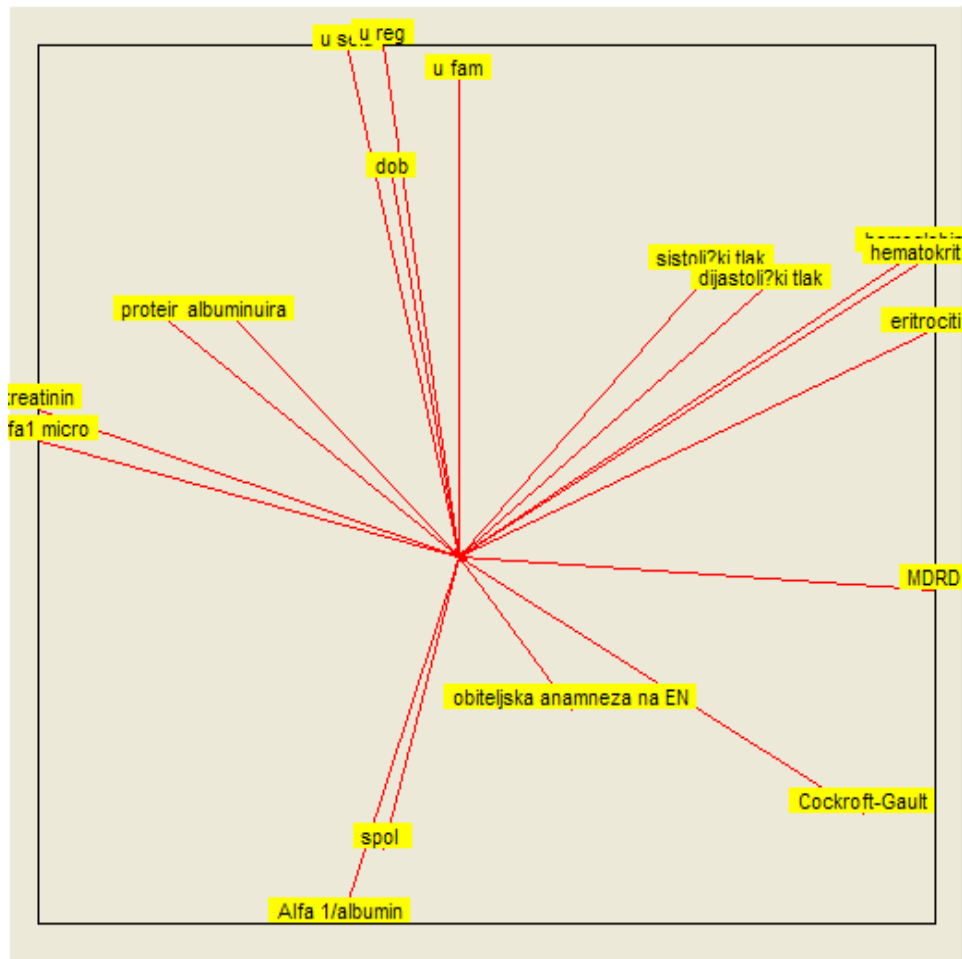
Biljeg	Orijentacija (stupnjevi)	Korelacija	Biljeg	Orijentacija (stupnjevi)	Korelacija
spol	-109	0.44	alfa ₁ /albumin	-113	0.56
dob	103	0.55	alfa ₁ mikroglobulinurija	168	0.80
vrijeme provedeno u obitelji (u fam)	90	0.68	kreatinin	165	0.81
vrijeme provedeno u selu (u selu)	106	0.75	eritrociti	20	0.92
vrijeme provedeno u regiji (u regiji)	101	0.74	hemoglobin	27	0.95
pozitivna obiteljska anamneza na EN	-46	0.30	hematokrit	26	0.94
sistolički tlak	41	0.62	proteinurija	148	0.63
dijastolički tlak	34	0.68	MDRD	-3	0.88
albuminurija	141	0.53	Cockroft-Gault	-26	0.83

Na slici 16. prikazan je međudodnos rezultata mjerenja varijabli za ispitanike koji boluju od EN i ispitanike koji pripadaju u skupinu sumnjivih na EN prema WHO kriterijima. Međudodnos osamnaest varijabli, potencijalnih dijagnostičkih biljega EN prikazan je na

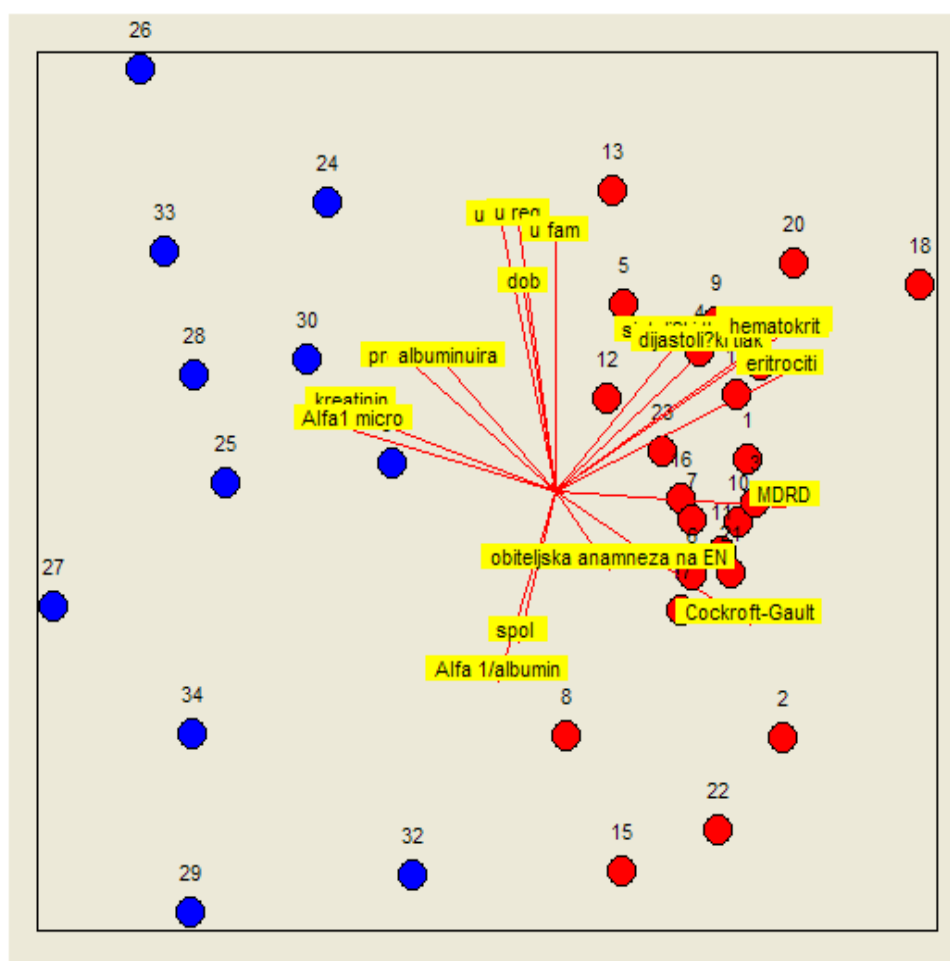
slici 17. Superpozicijom ta dva grafička prikaza dobiven je međuodnos ispitanika klasificiranih kao oboljeli od EN i sumnjivi na EN prema kriterijima WHO i varijabli kojima su oni opisani što je prikazano na slici 18.



Slika 16. Prikaz ispitanika kategoriziranih u skupine oboljeli i sumnjivih – 18 potencijalnih biljega .(Plavi krugovi = EN ; Crveni krugovi = sumnjivi na EN; Ispitanici sličnih karakteristika prikazani su krugovima koji su smješteni jedan kraj drugog.)



Slika 17. Prikaz vektora koji predstavljaju osamnaest biljega EN u odnosu ispitanika u skupini oboljeli i sumnjivi. (Visoko korelirajuće varijable su opisane vektorima jedan kraj drugog, a negativno korelirajuće varijable su orijentirane u suprotnim smjerovima. Varijable koje ne koreliraju opisane su vektorima koji stoje okomito jedan na drugog. Duži vektori pokazuju jaču korelaciju, a kraći slabiju.)



Slika 18. CoPlot vizualizacija 18 EN biljega i ispitanika kategoriziranih kao oboljeli od EN i sumnjivi na EN prema kriterijima WHO (crveni krugovi= sumnjivi na EN, plavi krugovi=EN, vektori =varijable).

CoPlot vizualizacija 18 potencijalnih dijagnostičkih biljega EN ima koeficijent alijenacije od 0,170 i srednju korelaciju 0,701. Tim prikazom identificiralo se nekoliko skupina varijabli. Jednu čine boravak u regiji, obitelji, selu i dob. Drugu čine hematokrit, hemoglobin,eritrociti, dijastolički i sistolički tlak. Oni negativno koreliraju

sa omjerom alfa ₁ mikroglobulinurije i albuminurije. Treću skupinu čini glomerularna filtracija procijenjena MDRD i Cockcroft-Gaultovom formulom koje negativno koreliraju sa četvrtom skupinom koju čine proteinurija, albuminurija, kreatinin i alfa ₁ mikroglobulinurija. Četvrta skupina je usmjerena prema oboljelima od EN, a druga i treća prema sumnjivima na EN. MDRD ne pokazuje povezanost s omjerom alfa ₁ mikroglobulinurije i albuminurije, pozitivnom obiteljskom anamnezom, boravkom u obitelji, regiji, selu i dobi. CoPlot vizualizacija prikazuje ispitanike koji svojim mjerenjima znatnije odstupaju od skupine kojoj pripadaju i to kod oboljelih ispitanici identificirani brojevima 26, 27, 29 i 32, dok su ispitanici kategorizirani kao sumnjivi na EN prikazani u nakupinama. Ispitanik broj 26 (skupina oboljeli) ima najveću vrijednost krvnog tlaka u svojoj skupini 180/90 mmHg, najveću vrijednost kreatinina od 1005 µmol/l, drugu najveću vrijednost alfa ₁ mikroglobulina u urinu od 83,8 mg/l i drugu najveću vrijednost albumina od 171 mg/l u svojoj skupini. Ispitanik broj 27 (skupina oboljeli) ima najveću vrijednost albumina u urinu od 410 mg/l i treću najveću vrijednost kreatinina od 618 µmol/l u svojoj skupini. Ispitanik broj 29 (skupina oboljeli) ima drugu najmanju vrijednost albumina u urinu od 3,7 mg/l, najmanju vrijednost eritrocita od 2,55 x 10¹²/l, najmanju vrijednost hemoglobina od 72,8 g/l i drugu najveću vrijednost kreatinina od 649 µmol/l. Ispitanik broj 32 (skupina oboljeli) ima najmanju vrijednost albumina u urinu od 2,65 mg/l, najmanju vrijednost kreatinina od 89 µmol/l, najmanju vrijednost hemoglobina od 74,1 g/l i najveći omjer alfa ₁ mikroglobulina u urinu i albumina u urinu 9,09 mg/g.

6. RASPRAVA

U terenskom istraživanju (perlustraciji) sudjelovalo je između 49% i 55 % stanovnika pojedinog endemskog sela. Obzirom se istraživanje provodilo praktički „od vrata do vrata“ odaziv ispitanika na sudjelovanje u ovoj perlustraciji nije se razlikovao od drugih istraživanja³¹. U proteklim godinama publicirani su radovi koji su navodili različita, a katkad i suprotstavljena stajališta o prevalenciji oboljelih od EN^{12, 33,35,36,40,150,151}. Razloge za takve rezultate treba tražiti u činjenici da su se primjenjivali različiti kriteriji, ali možda i u činjenici da etiološki agens slabi ili iščezava³¹. Broj pacijenata na hemodijalizi koji boluje od EN je prema recentnim radovima nepromijenjen¹⁵². U prošlosti se prevalencija EN u Hrvatskoj kretala između 0,4 i 8,3% po pojedinim selima, s prosjekom od 4,9%^{1,2,4,5,12}. Iz tih podataka nameće se zaključak da endemsko područje u Hrvatskoj nije homogeno. Postoje pojedina sela u kojima je prevalencija viša, te su hiperendemska, ali i druga gdje je prevalencija niža. Endemsko područje u Hrvatskoj se nalazilo unutar 14 sela i izvan toga se smatralo da nema pacijenata koji boluju od EN iako se čak i u Klakaru koje je bio kontrolno selo bilježio poneki oboljeli^{1,4}. Činjenica je također da svih ovih godina iz tog popisa endemskih sela niti jedno do sada nije izbačeno. Čak nije postignut ni konsenzus temeljem kojih kriterija bi se to trebalo dogoditi. U hrvatskom endemskom području terenska istraživanja su se samo u Kaniži uz izuzetak 1992. godine provodila svake godine u razdoblju od 1975. do 1997. godine¹⁵³. U pojedinim selima se provelo samo jedno istraživanje^{4,5,12,153}. U ovom istraživanju prevalencija oboljelih u sva tri sela je bila 1,32%. Rezultati prevalencije po pojedinim selima iz ovog istraživanja objavljeni su 2007. godine¹² i razlikuju se od ovog istraživanja zbog činjenice da su oboljeli

ispitanici praćeni kroz medicinsku dokumentaciju nekoliko godina i da su isključeni oni kojima je utvrđena neka druga bolest kojom možemo objasniti kliničku sliku i laboratorijske nalaze. Rezultati po pojedinim selima pokazuju da je u odnosu na prosječnu prevalenciju od 1980. do 1996. godine koja je iznosila 1,7% u Kaniži, 2,3% u Banovcima i 2,0% u Bebrini¹² prevalencija manja u Kaniži (0,6%) i Banovcima (1,75%), a veća u Bebrini (2,1%). Kriteriji koji su se koristili u tim istraživanjima istovjetni su kriterijima koji su se koristili u prošlosti, a i prevalencija je izračunata na način da je u nazivniku cjelokupno stanovništvo nekog sela prema u tom trenutku važećim popisima stanovništva^{4,12}. Kad bi se u nazivniku koristio samo broj onih ispitanika koji je sudjelovao u perlustraciji prevalencija oboljelih bi bila veća. Ona ovisi u prvom redu o incidenciji. No prevalencija ovisi i o trajanju bolesti, pa će biti veća kod bolesti koje traju duže. Osim toga raste i pri doseljavanju osjetljivih osoba ili bolesnika. Raste i poboljšanjem dijagnostičkih mogućnosti, a pada kad je visoka stopa letaliteta, useljavanjem zdravih, a iseljavanjem bolesnih osoba¹⁵⁴. S obzirom na to da je riječ o kroničnoj bolesti bolje terapijske mogućnosti bi povećale prevalenciju oboljelih. No recentni rezultati u perlustracijama koje su se odvijale 2008. i 2010. godine pokazuju pad prevalencije oboljelih, ali i prvi put u jednom selu (Dubočac) nije zabilježen ni jedan oboljeli³¹. Ti rezultati su u skladu s rezultatima iz drugih endemskih žarišta. Čukuranović i suradnici su pronašli da broj oboljelih od EN u terminalnoj fazi kao i broj pacijenata sa karcinomima gornjeg urotela pada u Južnoj Srbiji¹⁵¹. Istraživači iz Bugarske kao i iz Caracas Severin žarišta u Rumunjskoj su također na tragu tih rezultata^{36,150,155}. Autori iz Srbije navode da EN nije još nestala u Kolubari u Srbiji³³. Statistički neznačajno povećanje prevalencije u periodu 1989-

2009. godine je najvjerojatnije rezultat pojačanog skrininga i monitoringa EN u odnosu na period prije³⁵.

Iako je prevalencija oboljelih manja uz izuzetke ponekog sela sumnjivi su i dalje prisutni. U istraživanjima 2008. i 2010. godine prevalencija sumnjivih se kretala između 0.9% i 6.5% , a u terenskim istraživanjima između 1976. i 1987. godine između 11.6% i 27.3%^{5,31}. U ovom istraživanju u cijelom uzorku prevalencija sumnjivih je bila 3,65%. Broj sumnjivih je bio 2,8 puta veći od broja oboljelih što je u skladu s rezultatima o trostrukom povećanju prevalencije sumnjivih u odnosu na oboljele po pojedinom selu¹². Prevalencija ispitanika pod rizikom je u ova tri endemska sela 8,88% što je 6,7 puta veće od prevalencije oboljelih. Iz ovih podataka jasno je da i dalje treba planirati javnozdravstvene akcije u endemskim selima, ali i izvan njih. Prevalencija ispitanika pod rizikom u nekim drugim istraživanjima iznosila je 3,3%-12,7%³¹.

U kontrolnom selu Klakaru što su potvrdila i kasnija istraživanja (2008. i 2010. godine) bilježe se sumnjivi i pod rizikom³¹. Takvi rezultati su u skladu s rezultatima Nikolića i sur. koji su opazili povišenu prevalenciju karcinoma prijelaznog epitela ne samo u endemskom kraju nego i u susjednim selima.⁵⁰ Ista opažanja su bila i drugih autora⁴⁰. To bi značilo da je kod pojedinih pacijenata postavljena dijagnoza u stvari neprepoznata EN³¹. Te činjenice dovode u pitanje gotovo dogmastično vjerovanje o granicama endemskog područja. Pri razmatranju tog uvjerenja treba uzeti u obzir i činjenicu da je kao dijagnostički kriterij uziman boravak u endemskom selu¹³⁷. Pojedini autori su i ranije isticali druga sela u Hrvatskoj kao sela s endemskom nefropatijom kao što su Štivila i Siće istodobno se pitajući nije li se ovo žarište

ugasilo ili možda nije ni postojalo ili je potihlo prisutno i sada¹⁵⁶. Kriterij koji se koristio u prošlosti za proglašavanje naseljenog mjesta vjerojatno endemijskim je registriran bar jedan autohtoni bolesnik, a bar tri autohtona bolesnika svrstavaju naselje u sigurno žarište¹⁵⁷. Broj oboljelih, ali i sumnjivih i pod rizikom pomažu u planiranju zdravstvenih potreba i javnozdravstvenih akcija. Daljnja terenska istraživanja trebala bi dati odgovore na pitanje da li je endemsko područje u Hrvatskoj još uvijek u istim granicama ili bi poneko selo trebalo maknuti s tog popisa.

Dob oboljelih se u proteklih nekoliko desetljeća pomiče prema starijim dobnim skupinama tako da je prosjek godina oboljelih u ovom istraživanju 71,1 godina. Sličan pomak dobi oboljelih u starija godišta opisuju i drugi istraživači^{5,12,31,33,35}. U periodu 1960-1990.godine prosječna dob oboljelih je bila 44.5 godine, a nakon 1990. prosječna dob je 61.9 godina^{4,12}. Bukvić i sur. su također pronašli da je grupa oboljelih u dobi od 20-44 godine manja, a da raste broj oboljelih u dobi višoj od 65 godina³⁵. Ti rezultati su u skladu sa našim opažanjima da je EN još prisutna, ali da je dijagnosticirana u starijoj dobi kod pacijenata koji su u prošlosti bili izloženi okolišnim rizičnim faktorima, ali se oštećenje bubrega manifestiralo u kasnijoj dobi. Te promjene mogu biti odraz boljih dijagnostičkih mogućnosti i dostupnosti zdravstvene zaštite kao i mjera sekundarne prevencije kao što su bolja kontrola hipertenzije i dijabetesa, korištenje statina, terapije anemije i boljeg tretmana urinarnih infekcija. Bolje dijagnostičke i terapijske mogućnosti omogućile bi oboljelima da duže žive. Međutim te činjenice bi rezultirale povećanom prevalencijom ukoliko bi incidencija bila ista što nam posredno govori da je vjerojatno i incidencija manja. Jedno od objašnjenja pomaka oboljelih u stariju životnu dob je i manja izloženost toksičnom agensu. U

našem istraživanju najstariji ispitanici su oboljeli zatim slijede sumnjivi od 61,84 godine, a najmlađi su pod rizikom s prosjekom od 47,41 godine. I u drugim selima u Hrvatskoj primjećen je pomak oboljenja u stariju životnu dob tako da je prosjek oboljelih 74,1 godina života, sumnjivih 59,9, pod rizikom 47,2, te ostalih iz endemskih sela 50,3 godine života³¹. Analiza rezultata između pojedinih skupina ispitanika pokazuje da su oboljeli i sumnjivi slični po dobi, dužini boravka u selu, sistoličkom i dijastoličkom tlaku. Uz izuzetak tih varijabli očekivano s obzirom na dijagnostičke kriterije statistički značajna razlika između kategorija oboljelih od EN i sumnjivih postoji kod drugih analiziranih varijabli. Razlika između oboljelih i ispitanika kategoriziranih u skupine pod rizikom, ostali i ostali iz kontrolnog sela utvrđena je kod sljedećih varijabli: dob, vrijeme boravka u selu, albuminurija, alfa₁ mikroglobulinurija, kreatinin, hemoglobin, sistolički tlak, dijastolički tlak, eritrociti, hematokrit, proteinurija, glomerularna filtracija procijenjena pomoću MDRD i Cockcroft Gaultove formule. Statistički značajna razlika u dobi i vremenu provedenom u selu je zabilježena između sumnjivih i pod rizikom, sumnjivih i ostalih, te sumnjivih i ostalih iz kontrolnog sela. Po pojedinim selima ispitanici su slični po vremenu boravka u selima, ali je utvrđena statistički značajna razlika u dobi.

Razlika u dobi ispitanika je prisutna kod dva endemska sela Kaniža gdje je prosječna dob 48,46 godina i Bebrine 55 godina. Žene obolijevaju češće u odnosu na muškarce¹³⁵. I u ovom istraživanju veći broj oboljelih i pod rizikom su žene. Veći broj sumnjivih u našem istraživanju su muškarci. Vrijeme provedeno u selu je prosječno najduže kod oboljelih i iznosi 69,96 godina, zatim slijede sumnjivi 48,13 godina, pod rizikom 30,49 godina, te ostali 29,94 i 33,12 godina. Slični rezultati su i u drugim

endemskim selima u Hrvatskoj tako da je prosječno vrijeme boravka u selu u istraživanjima koja su provedena 2008. i 2010. godine iznosila kod oboljelih 70,8 godina, sumnjivih 55,5 godina i pod rizikom 41,3 godinu³¹. To je u skladu s tezom da je izloženost u prošlosti rezultirala oštećenjem bubrega koje se primjećuje tek u starijoj dobi. Osim rijetkih prvih radova o EN u kojima autori ističu dobnu granicu od 17 godina svi ostali oboljeli su stariji ^{2,8}. Promatrano po pojedinim selima prosječno vrijeme boravka ispitanika bilo je između 30,13 godina u Kaniži i 34,86 godina u Bebrini.

Dobiveni rezultati nakon laboratorijskih pretraga i kliničkog pregleda pokazuju da razlike postoje i između pojedinih sela, a očekivano i između pojedinih skupina prema WHO kriterijima. Prosječno najviše razine krvnog tlaka su zabilježene u Bebrini 152/88 mmHg, a najniže u Kaniži 138/81 mm Hg. Obzirom na dob ispitanika koji su najmlađi u Kaniži, a najstariji u Bebrini takve vrijednosti krvnog tlaka su i očekivane. Statistički značajna razlika u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka zabilježena je između ispitanika iz Kaniže i Bebrine, te u vrijednostima sistoličkog tlaka između Kaniže i kontrolnog sela Klakara, a dijastoličkog između Banovaca i Bebrine. Statistički značajna razlika je utvrđena između sumnjivih i pod rizikom, sumnjivih i ostalih. U ovom smo istraživanju dobili prosječno viši krvni tlak kod sumnjivih nego kod ostalih ispitanika. Prema WHO skupinama prosječne vrijednosti krvnog tlaka su bile kod oboljelih 146/78 mmHg, sumnjivih 162/91 mmHg, ispitanika pod rizikom 141/81 mmHg, ostalih iz endemskih sela 142/83 mmHg, te ostalih iz kontrolnog sela 149/85 mmHg. To je u skladu s rezultatima drugih autora koji su pronašli najveću prevalenciju hipertenzije u kategoriji sumnjivih, a najmanju u kategoriji ostalih¹⁵⁸.

Istraživanja autora iz Hrvatske pokazuju različite rezultate tako da neki navode da endemska sela imaju neznatno sniženu hipertenziju u odnosu na kontrolno dok drugi navode da nema razlike između EN sela i drugih ruralnih područja Hrvatske. Također je primjećeno da oboljeli pacijenti od EN prije ESRD imaju hipertenziju mnogo češće nego ranije, a to pripisuju promjenama u životnom stilu, promjenama u prehranbenim navikama, unošenju većih količina soli i drugim nepoznatim faktorima¹⁵⁸⁻¹⁶¹. Prema ranijim radovima krvni tlak je obično bio uredan sve do završne faze kroničnog zatajenja bubrega kada se u 40% ispitanika razvije dijastoličko-sistolička hipertenzija¹¹⁰. Slične podatke navodi i Boršo¹⁰⁸. Drugi autori navode da nema povišenog krvnog tlaka⁶¹.

Promatrano po selima ispitanici imaju slične vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita. Kod kategorije oboljelih vrijednosti su očekivano niže. I dosadašnji rezultati pokazuju da je normokromna i normocitna anemija jedno od najvažnijih obilježja EN koje se razvija i prije drugih simptoma EN¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Ispitanici iz skupine sumnjivih su slični ostalim skupinama uz izuzetak oboljelih po vrijednostima hemoglobina. Taj rezultat nas dovodi do činjenice da je u ovom istraživanju 91% sumnjivih dijagnosticirano po kriteriju pozitivna obiteljska anamneza i proteinurija, a svega 9% po kriteriju proteinurija i snižena vrijednost hemoglobina.

Ispitanici su u pojedinim selima sličnih vrijednosti albumina u urinu. Prosječno najviše vrijednosti su zabilježene u Klakaru 29,12 mg/l, a najmanja prosječna vrijednost je u Kaniži 15,23 mg/l. Očekivano najviše vrijednosti albumina u urinu imaju oboljeli (342,36 mg/l). Najmanje vrijednosti imaju ispitanici pod rizikom 6,52 mg/l. Treba istaći podatak da ostali iz kontrolnog sela imaju veću prosječnu vrijednost

albumina u urinu od sumnjivih, pod rizikom i ostalih iz endemskog sela. Statistički značajna razlika je zabilježena između sumnjivih i pod rizikom, sumnjivih i ostalih, sumnjivih i ostalih iz kontrolnog sela, pod rizikom i ostalih. Veće vrijednosti proteinurije kod kontrolnog sela zabilježene su i u ranijim radovima i trebao bi se istražiti njihov uzrok⁵.

Najviše prosječne vrijednosti alfa₁ mikroglobulina u urinu su prisutne u Bebrini 13,76 mg/l, a najniže u Kaniži 9,37 mg/l. Tu treba istaći činjenicu da su u Bebrini prosječno najstariji ispitanici s prosječno najvećim krvnim tlakom. Statistički značajna razlika je utvrđena između endemskog sela Kaniže i kontrolnog Klakara dok razlika između Banovaca i Bebrine u odnosu na Klakar nije utvrđena. Vrijednosti alfa₁ mikroglobulina u urinu su očekivano najviše kod oboljelih i iznose 149,17 mg/l. Zatim slijede sumnjivi 17,4 mg/l, te ostali iz endemskih i kontrolnog sela, pa tek onda oni pod rizikom. Čvorišćec navodi da endemski nefropati, te sumnjivi izlučuju povišene vrijednosti alfa₁ mikroglobulina u 90% odnosno 41,6% slučajeva nasuprot ispitanicima iz kontrolnih skupina koji alfa₁ mikroglobulin u urinu izlučuju između 7,1-8,9%¹¹⁶. Mjerenja su također pokazala da 85,7% bolesnih i 50% sumnjivih izlučuju alfa₁ mikroglobulin iznad 20 mg/l dok svi pripadnici kontrolne skupine izlučuju manje od 20 mg/l¹¹³. Vrijednosti alfa₁ mikroglobulinurije su povezane sa krvnim tlakom¹⁶².

Vrijednost kreatinina po selima pokazuju statistički značajne razlike, a toj razlici najviše doprinosi razlika između Kaniže (78,16 $\mu\text{mol/l}$) i Bebrine (100,95 $\mu\text{mol/l}$). Očekivano najviše vrijednosti kreatinina imaju oboljeli (576,39 $\mu\text{mol/l}$), dok su sve ostale kategorije uključivo i sumnjive (99,46 $\mu\text{mol/l}$) unutar referentnih intervala. Vrijednosti glomerularne filtracije procijenjene pomoću MDRD i Cockcroft-

Gaultove formule su očekivano najmanje kod oboljelih, zatim slijede sumnjivi, ostali, te pod rizikom.

Iako su do sada obrađivane brojne teorije o nastanku endemske nefropatije rezultati iz Hrvatske pokazuju da je aristolohična kiselina glavni rizični faktor za EN i karcinom gornjeg urotela^{67-70,73,75,163}. Put kojim aristolohična kiselina stiže do ljudi je najvjerojatnije kroz konzumaciju brašna koje je kontaminirano sjemenkama vučje stope^{69,84,104}. Hipoteza o izloženost aristolohičnoj kiselini kroz konzumaciju kruha onečišćenog sjemenkama biljke Aristolochie clematitis koja se kod nas zove vučja stopa obnova je hipoteze koju je još 1969. godine objavio Ivić¹⁰⁴. Zbog toga je u perlustraciji primijenjen upitnik koji je sastavljen na način da sadržava podatke o agrikulturnim običajima u prošlosti prije 20-30 godina i u sadašnjosti. Sastavni dio upitnika su podatci o sijanju žita, mljevenju, vršidbi, opažanjima vučje stope i njenih sjemenki, te navikama pečenja kruha. Ti podatci su traženi jer se na taj način nastojao objasniti put sjemenki vučje stope od polja preko brašna i kruha do ispitanika. Podatci koji su traženi u prošlosti fokusirani su na pitanja od prije 20-30 godina jer je to najvjerojatnije vrijeme izloženosti. Mnogi običaji koji su tada postojali danas više ne egzistiraju. Na promjenu u načinu života utjecala je izgradnja vodovoda, kanala ili asfaltiranje cesta. Ti događaji su korišteni da ispitanici daju točnije odgovore i da se izbjegne sistemski greška sjećanja. Ujedno bi se obzirom na današnje agrikulturne navike moglo govoriti o tome što se očekuje u budućnosti u pogledu incidencije, prevalencije EN i tumora gornjeg urotela.

U proteklih nekoliko desetljeća dogodile su se znatne promjene u agrikulturnim običajima, običajima mljevenja, vršidbe i sl. Ranije se pšenica obavezno spremala kod kuće, netko u drvenom hamabaru, a netko u zatvorenom, neprikladnom zidanom prostoru. Zadnjih 20-tak i više godina pšenica se s njive odvozi u mlinske silose, a brašno se po potrebi podiže preko cijele godine. Osim toga, dio seoskog stanovništva više ne peče svoj kruh, nego ga kupuje u trgovini. Zbivanjima u prehrani treba pridodati i komunalne promjene na endemskom području. Između 60-ih i 70-ih godina 20 stoljeća započeti su opsežni hidromeliorizacijski radovi u posavskim selima. Duboko iskopani kanali odvođe ne samo površinske, nego i podzemne vode. Među komunalne promjene treba pridodati postupni nestanak starih i vlažnih kuća čime se također mijenjaju mikroklimatski uvjeti za razvoj plijesni u pojedinim domovima. Sve su površine iskomesirane, a brojne zemljišne parcele od ranijih, svedene u nekoliko većih.¹⁵⁰

Podatci iz ovog istraživanja također pokazuju znatne promjene u načinu života stanovnika endemskog područja i kontrolnog sela danas u odnosu na razdoblje prije 20-30 godina. Promijenio se i način uzgajanja, te obrade žita. Broj ispitanika koji sami siju žito je manji i u endemskim i u kontrolnom selu. Iako postoji statistički značajna razlika u sisanju žita na vlastitim poljima između sela koja su sudjelovala u istraživanju podatci iz ovog istraživanja nisu potvrdili opažanja Hranjeca i sur. da veći postotak osoba koje žive u endemskim selima uzgajaju žito u odnosu na neendemsko⁶⁹. Pitanje je odabira neendemske kontrole u tom istraživanju i običajima sredine iz koje ta kontrola dolazi. Običaji nakon vršidbe u prošlosti i to odvajanje stabljika korova koje je nakon vršidbe odvajalo između 26,4% i 29,5 % ispitanika iz

pojedinih sela nisu dali dobre rezultate jer je i pored toga između 85,2 % i 98,5 % ispitanika uvijek i ponekad viđalo stabljike korova. Pranje žita i odvajanje sjemenki korova od žita također nije dalo dobre rezultate jer je između 75% i 90,5% ispitanika viđalo uvijek i ponekad sjemenke korova nakon odvajanja. Sjemenke su najčešće bacali u smeće. Navike ispitanika su se promijenile i kod samostalnog mljevenja žita. Postotak je pao u svim selima. Navike mljevenja kod mlinara su ostale tako da i danas kao i u prošlosti najviše ispitanika melje žito kod mlinara. Tu treba istaknuti da današnji mlinovi imaju prostor za pohranu žita tako da seljaci mogu ostaviti žito i uzeti brašno odmah od nečijeg tuđeg žita. Sita na mlinovima su drugačija i mogu se bolje izdvojiti sjemenke vučje stope. Običaje da se sve manje dobiva brašno od vlastitog žita potvrđuju i podatci da je vlastito brašno dobivalo od mlinara između 22,8 i 35,9% u prošlosti, a sada između 0 i 7,9% ispitanika. Navike pečenja kruha su se također promijenile tako da nikad ne peče kruh između 26,8% u Banovcima i 67,8% ispitanika u Klakaru u odnosu na prošlost kada kruh nikad nije peklo između 3,7 % u Banovcima i 6,1% u Bebrini. Oni kruh sada kupuju u trgovinama. Ispitanici koji su sami pekli kruh brašno su najčešće dobivali od mlinara kako u prošlosti tako i u sadašnjosti. I obitelji i ispitanici u svim selima su konzumirali više kruha nego danas. Obitelji su konzumirale prosječno između 4,15 i 5,45 štruca kruha prosječne težine između 2,93 i 3,22 kg. Danas obitelji pojedju prosječno manje štruca kruha (između 2,52 i 5,13 štruca) koje su i prosječno manje težine (između 2,16 i 2,84 kilograma). Hranjec i sur. su utvrdili da je 8-10 godina uzimanja 0,5 kg kruha kontaminiranog jednim zrnom vučje stope ekvivalent konzumaciji 560 mg aristolohične kiseline kroz 20-mjesečni period^{69,80}. Smanjen je i broj štruca kruha koji se peče odjednom što je

rezultat smanjenja broja članova obitelji (tzv. staračkih domaćinstava) kao i promjena prehrambenih navika. Drugi istraživači navode da je prije 20-30 godina kućanstvo u endemskim i neendemskim selima konzumiralo najmanje 4 štruce kruha koje su bile teške najmanje 2 kg ⁶⁹. Kontaminacija sjemenkama vučje stope opažena od Ivića je potvrđena i od strane naših ispitanika koji su ulagali napore da odvoje sjemenke vučje stope od zrnja žita. Slab uspjeh odvajanja stabljika korova, pranja žita, odvajanja sjemenki korova rezultirao je onečišćenošću brašna aristolohičnom kiselinom koja se nalazi u sjemenkama vučje stope. Promjene u poljoprivredi (korištenje gnojiva, herbicida, kombajna), mikrookruženju (instalacija crpki i vodoodvodnja) i životnom stilu (smanjenje pravljenja kruha od svog brašna) su utjecale na izloženost vučjoj stopi u endemskim selima. Između 1965 i 1990. godine izgradnjom vodoodvodnje smanjila se prevalencija vučje stope obzirom da raste u vlažnim tlima ^{65,66,69,104}.

I rezultati ovog ispitivanja opažanja vučje stope na poljima, livadama ili njenih sjemenki među sjemenkama namijenjenim za brašno pokazuju da je njena prevalencija manja. Vučju stopu je u poljima u prošlosti uvijek i ponekad vidjelo u endemskim selima između 50,2% i 59,4% ispitanika, a u kontrolnom selu 47 % . Danas vučju stopu u endemskim selima u poljima viđa uvijek i ponekad između 28,6 i 44,9% ispitanika, dok je taj postotak u kontrolnom selu 49,5% . Sjemenke vučje stope je među sjemenkama namijenjenim za brašno viđalo uvijek i ponekad danas u Banovcima 9,4% prema 30,2% prije 20-30 godina, u Bebrini 10,7% prema 22%, Kaniži 5,2 % prema 19,7%, te u kontrolnom selu Klakar 10,9% ispitanika prema 14,9% ispitanika koji su je viđali prije 20-30 godina . Pad broja ispitanika koji su uvijek

i ponekad viđali vučju stopu na livadama u prošlosti u odnosu na danas prisutan je i u endemskim i kontrolnom selu. Ovaj pad prevalencije vučje stope treba pripisati njenim karakteristikama da ona preferira rast na slabijim siromašnijim poljima kao i povećanoj upotrebi herbicida. Na poljima se danas siju hibridi pšenice koji imaju bolje karakteristike. Vučja stopa je rasla na plavljenim poljima koja su bila plavljena kod više od polovice ispitanika i u endemskom i u kontrolnom selu. Probleme vezane uz plavljenje polja su trebali riješiti kanali vodoodvodnje. Promjene u prevalenciji vučje stope uz promjene navika u mljevenju žita i pripremanju kruha trebale bi utjecati na incidenciju i prevalenciju oboljelih.

Agrikulturni običaji su se razlikovali između pojedinih sela kako u prošlosti tako i danas. Treba istaći da statistički značajna razlika postoji između sela i to kod odgovora koji se odnose na prošlost a to su sijanje žita na vlastitim poljima, prodavanje žita, odvajanje stabljika korova od žita nakon vršidbe, ostajanje nešto stabljika korova u žitu ako su odvajali stabljike korova od žita, odvajanje sjemenki korova od žita, opazanje sjemenki korova ako nisu odvajali sjemenke korova između žita, dobivanje vlastitog brašna ako su ga vozili u mlin, viđanje sjemenki vučje stope među sjemenkama namijenjenim za brašno, te konzumaciji mlijeka. Statistički značajne razlike postoje i između endemskih sela kad je riječ o pripremanju kruha kao i kad je riječ o endemskim i kontrolnom selu. Između svih endemskih sela i kontrolnog sela postoji razlika u težini pripremljenog kruha.

Kao doprinos utvrđivanju etiologije EN u ovom istraživanju s obzirom na prevalenciju EN i očuvanje uzorka analizirana je i usporedba pozitivne i negativne skupine. Zbog potrebe očuvanja veličine uzorka s jedne strane, te što homogenije definicije EN s

druge strane, pozitivna skupina je definirana prema dva modela. Pozitivnu skupinu su činili oboljeli i ispitanici kategorizirani kao sumnjivi na EN po kriterijima WHO prema prvom modelu, te oboljeli, sumnjivi i ispitanici kategorizirani pod rizikom po kriterijima WHO prema drugom modelu, dok su negativnu skupinu činili ostali iz endemskog i kontrolnog sela. Ugroženi ispitanici ili ispitanici pod rizikom tijekom vremena mogu prijeći u oboljele ili sumnjive po WHO kriterijima. Međutim WHO kriteriji ne predviđaju nakon kojeg vremena ispitanici pod rizikom to prestaju biti ukoliko ne prijeđu u skupine oboljelih ili sumnjivih. Rezultati pokazuju da je i prema oba modela definiranja pozitivne skupine vjerojatnost sijanja žita u prošlosti bila veća među ispitanicima pozitivne skupine u odnosu na ispitanike negativne skupine. Standardizacijom po dobi prema oba modela vjerojatnost sijanja žita u prošlosti je veća kod ispitanika pozitivne skupine. Prema drugom modelu standardizacijom po spolu očuvana je veća vjerojatnost sijanja žita u prošlosti među ispitanicima pozitivne skupine. Vjerojatnost da su ponekad prali žito prije 20-30 godina bila je 2,034 puta veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine prema prvom modelu. Razlike između pozitivne i negativne skupine prema oba modela definiranja pozitivne skupine nije bilo kod odgovora na pitanja o odvajanju stabljika korova od žita, opažanju stabljika korova u žitu nakon odvajanja, odvajanju sjemenki korova od žita, opažanju sjemenki korova nakon odvajanja.

Posebno su zanimljiva opažanja stabljika i sjemenki vučje stope. Vjerojatnost da su uvijek viđali vučju stopu na svojim poljima prije 20-30 godina je prema oba modela veća među ispitanicima u pozitivnoj nego u negativnoj skupini. Standardizacijom prema dobi i spolu po prvom modelu vjerojatnost da su uvijek viđali vučju stopu na

svojim poljima je veća među ispitanicima pozitivne skupine. Vjerojatnost prema prvom modelu da su ponekad viđali vučju stopu na svojim poljima prije 20-30 godina je dva puta veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine. Prema drugom modelu nema statistički značajne razlike. Standardizacijom po spolu prema prvom modelu vjerojatnost da su ponekad viđali vučju stopu na svojim poljima je 1,989 puta veća među ispitanicima pozitivne skupine. Prema drugom modelu standardizacijom po dobi, spolu i trajanju boravka u selima vjerojatnost da su uvijek viđali vučju stopu na svojim poljima je 2,07 puta, 2,039 puta i 1,788 puta veća među ispitanicima pozitivne skupine. Vjerojatnost da su prije 20-30 godina uvijek viđali sjemenke vučje stope među sjemenkama namijenjenim za brašno je prema oba modela veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine. Prema prvom modelu standardizacijom po spolu nije se izgubila veća vjerojatnost među ispitanicima pozitivne skupine da su uvijek viđali sjemenke vučje stope među sjemenkama za brašno. Prema drugom modelu standardizacijom po dobi i spolu vjerojatnost da su uvijek viđali sjemenke vučje stope među sjemenkama za brašno je 2,02 puta, odnosno 1,996 puta veća među ispitanicima pozitivne skupine. Statistički značajna razlika nije zabilježena kod onih koji su vučju stopu viđali na livadama. Dobiveni rezultati o sijanju žita i opažanju stabljika vučje stope i sjemenki vučje stope među sjemenkama namijenjenim za brašno podržavaju hipotezu o toksičnoj izloženosti aristolohičnoj kiselini. Hranjec i sur. su također naveli da je 68,2% pacijenata koji boluju od EN uvijek ili ponekad vidjelo biljku vučje stope između dobivenog žita u usporedbi s 15% neendemske kontrole ili 19,1% endemske ⁶⁹. Omjer izgleda među ispitanicima koji su odgovarali na pitanje o veličini štruce kruha

bio je 1,406 kod ispitanika pozitivne skupine u odnosu na ispitanike negativne skupine prema prvom modelu. Prema drugom modelu broj štruga tjedno koje je pojela ispitanikova obitelj je imao manji omjer izgleda među ispitanicima u pozitivnoj skupini u odnosu na ispitanike negativne skupine (0,877). Daljnja prospektivna istraživanja o prehranbenim navikama i opažanjima vučje stope kao i eventualne promjene u prevalenciji oboljelih od EN u budućnosti bi trebala donijeti nove rezultate koji će učvrstiti ovu hipotezu o toksičnoj izloženosti aristolohičnoj kiselini.

Iako je u nekim radovima istaknuto pitanje može li vučja stopa može putem proizvoda od životinja dospjeti u ljudski organizam⁶⁵ u ovom istraživanju nema statistički značajne razlike među ispitanicima pozitivne i negativne skupine koji su konzumirali mlijeko ili meso iz svojih farmi. Također treba istaći da unos vučje stope putem čaja nije potvrđen na našem području⁸⁴. Pojedini autori postavljaju pitanje zašto je samo 2-5% ljudi koji žive u endemskom kraju su pogođeni bolešću iako se čini da je veliki broj ljudi izložen toksičnom djelovanju aristolohične kiseline⁷⁶. Odgovor će dati daljnja istraživanja, ali razlike između susjednih sela u prevalenciji EN mogu biti rezultat varijacije u izloženosti koja se temelji na razlikama u mikrokolišu, agrikulturnoj praksi, načinima prehrane i drugim okolišnim faktorima. Razlike također mogu biti u genskoj osjetljivosti na razvoj EN vrlo vjerojatno u interreakciji s okolišnim faktorima. U pogođenim kućanstvima i genske veze i epi-genske veze su pod rizikom podržavajući tako argument o važnosti familijarne agregacije^{1,4}.

Obzirom na prevalenciju koja je potvrđena i ovim istraživanjem EN se smatra rijetkom bolesti. Dijagnostički kriteriji nisu standardizirani i ne primjenjuju se u svim zemljama u kojima je dijagnosticirana endemske nefropatija jednaki kriteriji. Rezultat

je činjenica da je teško pronaći uzorak bolesnika dovoljne veličine, temeljem kojega bi se moglo provesti istraživanje primjerene statističke snage za analizu obilježja biljega koji se koriste pri dijagnosticiranju EN. Problem postavljanja dijagnoze EN je uzrokovan i dijagnosticiranjem na način da je nužno isključiti postojanje ostalih poznatih uzroka nefropatija. Zbog toga su i postavljeni dijagnostički kriteriji koji su trebali olakšati definiranje dijagnoze EN. Do sada se nije istraživao međudnos predloženih dijagnostičkih biljega EN definiran konsenzusom eksperata kao dijagnostički kriteriji WHO. Ostalo je otvoreno pitanje opisuju li poneki biljezi po informacijama što donose i doprinose dijagnozi sličnu informaciju, suprotnu, ili možda potpuno nezavisnu jedna od druge. Pitanje koje se nametalo je istražiti međudnose mogućih biljega EN kako bi se dobio bolji uvid u informacije koje se s njima dobivaju u procesu dijagnosticiranja EN. Obzirom na mali broj oboljelih od EN u Hrvatskoj, kao i postojanje specifičnih dijagnostičkih poteškoća pri dijagnosticiranju EN, veliki problem je bio pronaći metodu analize s kojom bi se mogao dobiti uvid u konceptualne odnose potencijalnih biljega EN.

CoPlot vizualizacija omogućuje prikaz multidimenzionalnih odnosa u dvije dimenzije identificirajući karakteristike varijabli koje opisuju problem. CoPlot vizualizacija je u ovom istraživanju primjenjena za analizu međudnosa rezultata mjerenja kod oboljelih od EN i ispitanika kategoriziranih kao sumnjivi po kriterijima WHO, oboljelih i ispitanika kategoriziranih pod rizikom po kriterijima WHO, te oboljelih i ostalih ispitanika. U prvom prikazu unutar tih odnosa korišteno je 7 varijabli identificiranih WHO kriterijima, a u drugom svim raspoloživim varijablama koje su imale karakteristike potencijalnih biljega EN, njih 18.

U prikazima sa sedam varijabli broj varijabli je manji od broja ispitanika. Kod svih prikaza kod kojih se koristilo sedam varijabli postignut je koeficijent alijenacije manji od 0,15 i srednja korelacija veća od 0,70. Koeficijent alijenacije i srednja korelacija opisuju kako CoPlot mapa predstavlja opažanja i varijable. Pri tome je koeficijent alijenacije pokazatelj relativnog gubitka informacija koje se javlja kada se multidimenzionalni podatci transformiraju u dvodimenzionalne. Srednja korelacija iznad 0,7 i koeficijent alijenacije manji od 0,15 iskustveno predstavljaju dobar prikaz opažanja i varijabli ¹⁴⁸. Općenito se može kazati da ukoliko pada broj varijabli da raste srednja korelacija ¹⁶⁴. To potvrđuje i ovo istraživanje. U prikazu sa osamnaest varijabli broj varijabli je veći od broja ispitanika. Jedno od ograničenja CoPlot metode je činjenica da za analizu trebaju biti prikupljeni svi podatci za pojedinog ispitanika koji se stavlja u međuooodnosi odnos ¹⁴⁴. Srednja korelacija za CoPlot prikaze sa osamnaest varijabli je veća od 0,7 za prikaze između svih analiziranih skupina. Koeficijent alijenacije je manji od 0,15 za dva prikaza, a samo za prikaz oboljelih i sumnjivih je veći od 0,15. Time smo i unatoč povećanju broja varijabli za CoPlot prikaze dobili dobre prikaze međuooodnosa skupina oboljeli od EN i ostali, te oboljeli od EN i ispitanici pod rizikom. Srednja korelacija kod Coplot prikaza za oboljele i sumnjive dobro opisuje varijable dok koeficijent alijenacije ne prikazuje dobro opažanja. Drugim riječima kod koeficijenta alijenacije većeg od 0,15 iskustveno se dogodi određeni gubitak informacija kada multidimenzionalne podatke reduciramo u dvodimenzionalne. Srednja korelacija nam u ovom slučaju dobro opisuje odnos između originalnih podataka za svaku varijablu i projekcije svakog opažanja pomoću vektora u CoPlot prikazu.

Na CoPlot vizualizacijama kod prikaza sedam varijabli ispitanici su u skupinama sumnjivih na EN, uz izuzetak jednog ispitanika, pod rizikom i ostalih prikazani u nakupinama za razliku od oboljelih koji imaju više ispitanika čije vrijednosti mjerenja odstupaju od većine ostalih mjerenja. CoPlot vizualizacija identificira ispitanike koji se svojim vrijednostima značajno odstupaju od skupine u kojoj se nalaze ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. I ovo istraživanje je potvrdilo ta opažanja. Na CoPlot prikazima osamnaest varijabli ispitanici u svim skupinama nisu prikazani u nakupinama kao pri analizi sa sedam varijabli. Broj ispitanika s rezultatima mjerenja koji jače odstupaju od većine ostalih mjerenja je manji nego kod prikaza CoPlot mapa sa sedam varijabli. CoPlot prikaz nam može koristiti i za kontrolu originalnih podataka na način da identificira duplikate u originalnom setu podataka ¹⁶⁴.

CoPlot prikaz sa sedam varijabli pokazuje da su više vrijednosti kreatinina, alfa₁ mikroglobulinurije, albuminurije, kao i pozitivne obiteljske anamneze povezane s oboljelima, dok su više vrijednosti hemoglobina povezane s ostalima. Dob i spol u tom prikazu nisu povezane ni s oboljelima ni s ostalima što je i očekivano jer smo oboljelima pridružili ispitanike iz skupina sumnjivih, pod rizikom i ostalih prema dobi, spolu i selu boravka. Uz izuzetak pozitivne obiteljske anamneze slična situacija je i u prikazu oboljelih i pod rizikom. Više vrijednosti hemoglobina i pozitivna obiteljska anamneza bolje opisuju sumnjive. Najveću korelaciju u slikovnom predočavanju oboljelih i sumnjivih, oboljelih i pod rizikom, te oboljelih i ostalih su pokazale varijable koje se odnose na kreatinin i alfa₁ mikroglobulinuriju kada je korišten model sa 7 varijabli. Dob je varijabla koja najmanje doprinosi korelaciji u CoPlot prikazima oboljelih i ostalih, te oboljelih i pod rizikom. Pozitivna obiteljska anamneza najmanje

doprinosi korelaciji kod slikovnog predočavanja oboljelih i sumnjivih. Pozitivna obiteljska anamneza je uz proteinuriju češći dijagnostički kriterij za klasifikaciju prema WHO kriterijima u sumnjive nego je to proteinurija i anemija. I ovo istraživanje pokazuje da 91 % svih sumnjivih ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na EN kao i 78,2 % svih oboljelih.

U prikazu oboljelih i ostalih hemoglobin nije povezan s dobi i spolom. Kreatinin i alfa₁ mikroglobulinurija prikazani su vektorima koji idu u istom smjeru i oni nisu povezani sa skupinom koju čine albuminurija i pozitivna obiteljska anamneza. U tom CoPlot prikazu važno je istaknuti da albuminurija i pozitivna obiteljska anamneza EN donose slične informacije. Kreatinin i alfa₁ mikroglobulinurija također donose slične informacije. Kod CoPlot prikaza oboljelih i ispitanika pod rizikom hemoglobin je negativno povezan sa alfa₁ mikroglobulinurijom, kreatininom i albuminurijom. Pri tome u ovom prikazu nema vektora koji se preklapaju. Vrlo sličan prikaz smo dobili i za međuooodnos oboljelih i sumnjivih. Zanimljivo je da je u oba slučaja pozitivna obiteljska anamneza pozitivno povezana sa sumnjivima i pod rizikom, a negativno sa oboljelima. I dok je to očekivano za ispitanike pod rizikom rezultat za sumnjive nam govori da je kriterij pozitivna obiteljska anamneza češći u toj skupini nego u oboljelima.

U istraživanje s osamnaest varijabli uključeno je nekoliko grupa varijabli. Prva od njih nam govori o trajanju moguće okolišne izloženosti, a uključuje broj godina u endemskom kraju (u obitelji, selu i regiji). Druga grupa epidemioloških biljega govori o pozitivnoj obiteljskoj anamnezi na EN, dobi i spolu. Treća grupa uključuje laboratorijske vrijednosti serumskog kreatinina, proteinurije, albuminurije, omjera alfa

α_1 mikroglobulinurije i albuminurije, te α_1 mikroglobulinurije. Zatim su uključene varijable sistolički i dijastolički krvni tlak. Glomerularna filtracija je razmatrana kao biljeg renalne funkcije, a procijenjena je koristeći Crockroft-Gault i MDRD formulu usklađena prema dobi i spolu. Anemija je razmatrana kao važna karakteristika EN, te su uključeni eritrociti, hemoglobin i hematokrit. Najveću korelaciju u sva tri CoPlot prikaza s osamnaest varijabli pokazuju vrijednosti hemoglobina, hematokrita i eritrocita. Najmanju korelaciju pokazuju kod CoPlot prikaza oboljelih i ostalih spol i sistolički tlak, oboljelih i pod rizikom sistolički tlak i omjer α_1 mikroglobulinurije i albuminurije, te oboljelih i sumnjivih obiteljska anamneza i spol. Varijable s najmanjom korelacijom su nam kandidati za eliminaciju iz analize što će biti predmet novih istraživanja. Na CoPlot prikazu oboljelih i ostalih se vidi da su više vrijednosti kreatinina, α_1 mikroglobulinurije, albuminurije, proteinurije i pozitivne obiteljske anamneze povezane s oboljelima, dok su više vrijednosti hemoglobina, broja eritrocita, hematokrita, glomerularne filtracije procijenjena pomoću MDRD i Cockcroft-Gaultove formule, sistolički i dijastolički tlak povezane s ostalima. Takav prikaz uz izuzetak pozitivne obiteljske anamneze je prisutan i u CoPlot prikazima koji prikazuje odnos oboljelih i pod rizikom, te oboljelih i sumnjivih. U sva tri prikaza boravak u obiteljima, u regijama, u selu, dob, spol, omjer α_1 mikroglobulinurije i albuminurije nisu povezane ni s oboljelima, ni s ostalim skupinama prema WHO kriterijima.

U svim CoPlot prikazima redundanciju pokazuju eritrociti, hemoglobin i hematokrit koji su prikazani vektorima koji idu u istom smjeru i koji se preklapaju. Redundanciju pokazuju i varijable boravak u obitelji, selu, regiji i dobi koji su prikazani vektorima koji su orijentirani u istom smjeru i koji se preklapaju. One su negativno povezane s

pozitivnom obiteljskom anamnezom u svim Coplot prikazima što nam ukazuje na činjenicu da bi određena genska predispozicija mogla utjecati da za pojedine ispitanike vrijeme izloženosti do oboljenja bude kraće, te s omjerom α_1 mikroglobulinurije i albuminurije. Sistolički i dijastolički tlak su prikazani vektorima koji idu u istom smjeru. Glomerularna filtracija procijenjena pomoću MDRD formule ne pokazuje povezanost s boravkom u obitelji, regiji, selu, dobi, kao ni s omjerom α_1 mikroglobulinurije i albuminurije. Proteinurija, α_1 mikroglobulinurija, kreatinin i albuminurija su prikazani vektorima koji idu u istom smjeru i oni ne pokazuju povezanost s boravkom u obitelji, regiji, selu, dobi, kao ni s omjerom α_1 mikroglobulinurije i albuminurije. Pet ključnih dijagnostičkih biljega različite orijentacije u vektorskom prostoru kako bi se izbjegla redundancija biljega i s maksimalnom korelacijom u Coplot prikazu oboljelih i ostalih su: pozitivna obiteljska anamneza, glomerularna filtracija procijenjena Cockroft Gaultovom formulom, proteinurija, hematokrit i α_1 mikroglobulinurija. S obzirom na to da se hemoglobin, hematokrit i eritrociti pružaju redundantnu informaciju možemo ih koristiti na način da koristimo samo jednog. U odnosu na WHO kriterije glomerularna filtracija procijenjena Cockroft Gaultovom formulom ima veću korelaciju od kreatinina. U CoPlot prikazima između skupina oboljelih i ispitanika pod rizikom, te oboljelih i sumnjivih veću korelaciju od kreatinina ima glomerularna filtracija procijenjena po MDRD formuli. Pored glomerularne filtracije procijenjene po MDRD formuli u CoPlot prikazu oboljelih i ispitanika pod rizikom ključni dijagnostički biljezi su hemoglobin, proteinurija, α_1 mikroglobulinurija i vrijeme provedeno u obitelji. Ključni dijagnostički biljezi u CoPlot prikazu oboljelih i sumnjivih su: hemoglobin, glomerularna filtracija procijenjena

pomoću MDRD formule, glomerularna filtracija procijenjena po Cockcroft-Gaultu, kreatinin, te α_1 mikroglobulinurija.

Rezultati CoPlot vizualizacije pri ocjeni višedimenzionalnog međudjelovanja dijagnostičkih biljega EN pokazuju da se interreakcije između pojedinih skupina mogu bolje vidjeti kada se prikazuje suprotne skupine. Tako je u ovom istraživanju prikazano dobro razlikovanje između skupina oboljelih i ostalih, oboljelih i pod rizikom, za razliku od skupina oboljeli i sumnjivi. Ovom metodom identificirani su redundantni biljezi, pozitivno povezani, negativno povezani i nepovezani s oboljelima od EN. Identificirali smo i biljege sa manjom korelacijom koje možemo odbaciti u idućim analizama. CoPlot vizualizacija je pokazala ne samo odnos između pojedinih biljega EN, nego i između ispitanika, te između ispitanika i varijabli. Osim doprinosa u istraživanju višedimenzionalnog djelovanja dijagnostičkih biljega EN upotreba CoPlot vizualizacije značajan je metodološki doprinos u uvjetima epidemioloških analiza kada nije moguće doći do velikog uzorka ispitanika što je slučaj kod EN, pri analizi rijetkih bolesti, slabo definiranih bolesti, izrazito heterogenih skupina, te u situacijama gdje postoji slaba asocijacija s faktorima rizika uz dugi period inkubacije.

7. ZAKLJUČCI

1. Prevalencija oboljelih u ispitivanom uzorku iznosi 1,32 %, sumnjivih 3,6%, a ispitanika pod rizikom 8,88%. Prevalencija oboljelih je bila u Banovcima 1,75%, Bebrini 2,1% i Kaniži 0,6%. Prevalencija sumnjivih u Banovcima je bila 4,25%, Bebrini 5,95%, Kaniži 1,8% i u Klakaru 1,4%, a ispitanika pod rizikom u Banovcima 11%, Bebrini 8,8%, Kaniži 7,9% i Klakaru 0,69%.

2. Rezultati ovog istraživanja podupiru hipotezu o toksičnoj izloženosti aristolohičnoj kiselini. Vjerojatnost da su uvijek viđali vučju stopu na svojim poljima prije 20-30 godina je 2,5 puta veća među ispitanicima u pozitivnoj nego u negativnoj skupini prema prvom modelu definiranja pozitivne skupine. Prema drugom modelu vjerojatnost je 2 puta veća među ispitanicima u pozitivnoj nego u negativnoj skupini. Vjerojatnost prema prvom modelu da su ponekad viđali vučju stopu na svojim poljima prije 20-30 godina je 2 puta veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine. Prema drugom modelu nema statistički značajne razlike. Vjerojatnost da su prije 20-30 godina uvijek viđali sjemenke vučje stope među sjemenkama namjenjenim za brašno je 2, 6 puta (prvi model) odnosno 2 puta (drugi model) veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine. Razlike prema oba modela u opažanju vučje stope na livadama nije bilo.

3. Potencijalni mogući dijagnostički biljezi za EN koji su analizirani CoPlot vizualizacijom su: broj godina u endemskom kraju provedenih u obitelji, selu i regiji,

pozitivna obiteljska anamneza na EN, dob, spol, serumski kreatinin, proteinurija, albuminurija, alfa₁ mikroglobulinurija, omjer alfa₁ mikroglobulinurije i albuminurije, sistolički i dijastolički krvni tlak, glomerularna filtracija procijenjena Cockcroft-Gaultovom i MDRD formulom, eritrociti, hemoglobin i hematokrit.

4. Pozitivno povezani dijagnostički biljezi s oboljelima od EN u međuođnosu oboljeli od EN i ostali koji nemaju EN su: proteinurija (korelacija 0.88), pozitivna obiteljska anamneza (0.87), alfa₁ mikroglobulinurija (0.82), serumski kreatinin (0.79) i albuminurija (0.63).

5. Negativnu povezanost sa oboljelima u CoPlot prikazu oboljelih i ostalih pokazuju slijedeći dijagnostički biljezi: hematokrit (korelacija 0.93), hemoglobin (0.91), eritrociti (0.91), glomerularna filtracija procijenjena pomoću Cockcroft-Gaultove (0.87) i MDRD (0.81) formule, dijastolički tlak (0.77) i sistolički tlak (0.54).

6. Nepovezani dijagnostički biljezi u CoPlot prikazu oboljeli i ostali su: dob (korelacija 0.75), vrijeme provedeno u regiji (0.71), u selu (0.70), u obitelji (0.67), omjer alfa₁ mikroglobulinurije i albuminurije (0.58), spol (0.22).

7. Redundantni dijagnostički biljezi su: trajanje boravka u obitelji, u selu, u regiji i dob. Redundanciju također pokazuju varijable: eritrociti, hematokrit i hemoglobin.

8. Ključnih 5 dijagnostičkih biljega različite orijentacije u vektorskom prostoru kako bi se izbjegla redundancija biljega i s maksimalnom korelacijom u CoPlot prikazu oboljelih i ostalih su: pozitivna obiteljska anamneza, glomerularna filtracija procijenjena Cockcroft Gaultovom formulom, proteinurija, hematokrit i alfa₁ mikroglobulinurija. S obzirom na to da hemoglobin, hematokrit i eritrociti pružaju redundantnu informaciju možemo ih koristiti na način da koristimo samo jednog. U

odnosu na WHO kriterije glomerularna filtracija procijenjena Cockroft Gaultovom formulom ima veću korelaciju od kreatinina.

8. SAŽETAK

Endemska nefropatija je kronična tubulointersticijska bolest . Do sada su istraživane različite hipoteze i mogući etiološki agensi za nastanak EN. Recentni rezultati istraživanja u Hrvatskoj pokazuju da je aristolohična kiselina iz vučje stope najvažniji rizični čimbenik. Prema Ivićevoj hipotezi sjemenke vučje stope obzirom da ona raste sa žitom dopijevaju među žito namijenjeno za brašno, zatim mljevenjem do brašna i naposljetku preko kruha do ljudi. Osim brojnih do sada istraživanih hipoteza jedno od obilježja EN je da se u različitim zemljama primjenjuju različiti dijagnostički kriteriji. Specifičnog dijagnostičkog biljega za EN za sada nema. Obzirom na prevalenciju EN se smatra rijetkom bolesti. Time se otvara problem nepouzdanosti dijagnosticirane bolesti. Za standardizaciju dijagnostičkih biljega preduvjet je analiza njihovog međuooodnosa.

U tri endemska sela i jednom kontrolnom 2005. godine provedeno je terensko istraživanje koje je obuhvatilo 1081 ispitanika. Oni su anketirani upitnikom. Izvršen je klinički pregled i uzeta detaljna anamneza. Prema WHO kriterijima ispitanici su svrstani u skupine oboljelih, sumnjivih, pod rizikom i ostali. Nakon praćenja ispitanika za koje se sumnjalo da boluju od EN u razdoblju od 2005. do 2010. godine dijagnoza EN je potvrđena kod njih 23. Demografske i epidemiološke karakteristike ispitanika obzirom na moguću izloženost aristolohičnoj kiselini, kao i identifikaciju mogućih biljega EN analizirani su logističkom regresijom, odnosno multivarijatnim omjerima izgleda (engl. odds ratio) i njihovim 95% intervalom pouzdanosti između pozitivne i negativne skupine. Negativna skupina je definirana ispitanicima koji nemaju EN. Pozitivna skupina je definirana dvama modelima. Prema prvom modelu pozitivnu

skupinu čine oboljeli i sumnjivi, a prema drugom oboljeli, sumnjivi i ispitanici pod rizikom. Višedimenzionalni međuodnos dijagnostičkih biljega analiziran je Coplot metodom. Prikazan je odnos oboljelih i ostalih, oboljelih i pod rizikom, te oboljelih i sumnjivih. U tim CoPlot prikazima korišteni su WHO kriteriji (sedam varijabli) i svi dostupni epidemiološko kliničko dijagnostički kriteriji (osamnaest varijabli).

Prevalencija oboljelih u ispitivanom uzorku iznosi 1,32 %, sumnjivih 3,6%, a ispitanika pod rizikom 8,88%. Rezultati obzirom na izloženost vučjoj stopi pokazuju da je vjerojatnost da su uvijek viđali vučju stopu na svojim poljima prije 20-30 godina 2,5 puta (prvi model), odnosno 2 puta (drugi model) veća među ispitanicima u pozitivnoj nego u negativnoj skupini. Vjerojatnost prema prvom modelu da su ponekad viđali vučju stopu na svojim poljima prije 20-30 godina je 2 puta veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine. Vjerojatnost da su prije 20-30 godina uvijek viđali sjemenke vučje stope među sjemenkama namijenjenim za brašno je 2, 6 puta (prvi model) odnosno 2 puta (drugi model) veća među ispitanicima pozitivne nego među ispitanicima negativne skupine.

CoPlot vizualizacija pokazuje dobar koeficijent otuđenja i srednju korelaciju kod oba prikaza (uz izuzetak oboljelih i sumnjivih sa osamnaest varijabli). Ova metoda identificira ispitanike koji svojim karakteristikama znatno odstupaju od skupine kojoj pripadaju. Najveću korelaciju kod CoPlot prikaza s WHO kriterijima donose alfa₁mikroglobulin i kreatinin, a najmanju dob (CoPlot prikaz oboljelih i ostalih i oboljelih i pod rizikom) i pozitivna obiteljska anamneza (CoPlot prikaz oboljelih i sumnjivih). Najveću korelaciju kod CoPlot prikaza osamnaest varijabli donose hemoglobin, hematokrit i eritrociti. Najmanju korelaciju pokazuju kod CoPlot prikaza

oboljeli i ostali spol i sistolički tlak, oboljeli i pod rizikom sistolički tlak i omjer α_1 mikroglobulinurije i albuminurije, te kod oboljelih i sumnjivih obiteljska anamneza i spol. Redundanciju pokazuju slijedeće varijable: dužina boravka u obitelji, u selu, u regiji i dob. One su negativno povezane s pozitivnom obiteljskom anamnezom što nam ukazuje na činjenicu da bi određena genska predispozicija mogla utjecati da za pojedine ispitanike vrijeme izloženosti do oboljenja bude kraće. Redundanciju također pokazuju varijable: eritrociti, hematokrit i hemoglobin. U Coplot prikazima koji prikazuju oboljele i ostale pozitivnu povezanost s oboljelim pokazuju α_1 mikroglobulinurija, kreatinin, albuminurija, proteinurija i obiteljska anamneza na EN, negativnu povezanost pokazuju hemoglobin, hematokrit, eritrociti, glomerularna filtracija procijenjena pomoću Cockroft-Gaultove i MDRD formule, te sistolički i dijastolički tlak, a nepovezanost omjer α_1 mikroglobulinurije i albuminurije, trajanje boravka u regiji, obitelji, selu, dob i spol. U CoPlot prikazu oboljelih i pod rizikom, te oboljelih i sumnjivih pozitivnu povezanost sa oboljelima pokazuju α_1 mikroglobulinurija, albuminurija, proteinurija i kreatinin. U sva tri prikaza boravak u obiteljima, u regijama, u selu, dob, spol, omjer α_1 mikroglobulinurije i albuminurije nije povezana ni s oboljelima, ni s ostalim skupinama prema WHO kriterijima. Ključnih pet dijagnostičkih biljega različite orijentacije i s najvećom korelacijom uz navođenje samo jednog od redundantnih biljega (s najvećom korelacijom) su: pozitivna obiteljska anamneza, glomerularna filtracija procijenjena Cockroft Gaultovom formulom, proteinurija, hematokrit i α_1 mikroglobulinurija. S obzirom na to da hemoglobin, hematokrit i eritrociti pružaju redundantnu informaciju možemo ih koristiti

na način da koristimo samo jednog. U odnosu na WHO kriterije glomerularna filtracija procijenjena Cockroft Gaultovom formulom ima veću korelaciju od kreatinina.

9. SUMMARY

Interaction of markers endemic nephropathy

Endemic nephropathy (EN) is a chronic tubulointerstitial disease. Different hypothesis and possible etiologic agents for development of EN have been investigated. Recent results from Croatia suggest that aristolochic acid (AA) is a major risk factor for EN. According to Ivić hypothesis, the most likely route of human exposure to AA is via-ingestion of home-baked bread prepared from flour contaminated by seeds of *Aristolochia clematitis*. One of the specifics of EN is that different countries use different diagnostic criteria. There is no specific diagnostic marker for EN. EN is a rare disease considering its prevalence and there is a problem of questionable diagnostics. The postulate for standardization of diagnostic markers is the analysis of its relationships.

In 2005. a field survey was conducted in 3 endemic villdages and 1 control village, which comprised 1081 examinees. They respondents were given the questionnaire. The clinical examination and anamnesis were done also. According to WHO criteria, the examinees were classified in 4 groups: diseased, suspected, at the risk and the others. The diagnosis of EN was confirmed in 23 examinees after surveillance from 2005-2010. Demographic and epidemiological characteristics of examinees, considering their exposure to AA, as well as identification of possible markers of EN, were analyzed by logistical regression (odds ratio) and by their 95% interval of reliability between positive and negative groups. The negative group was the one with examinees without EN. The positive group was defined by 2 models. According to the 1st model, the diseased and the suspected were in positive group, and according to the 2nd model, the diseased, the

suspected and those under the risk were in positive group. Multidimensional relations among diagnostic markers were analyzed by CoPlot method. The ratio between the diseased and the others, the diseased and those under the risk, the diseased and suspected was demonstrated. In those CoPlot maps, WHO criteria were used (7 variables) and all available epidemiological and clinical-diagnostic criteria (18 variables). The prevalence of the diseased in the examined specimen is 1,32%, suspected – 3,6%, those at the risk – 8,88%. The results show that, considering the exposure to AA, the chance (probability) that examinees encountered AA on their fields 20-30 years ago was 2,5x (1st model), and 2x (2nd model) higher among examinees in positive group than in negative group. According to the 1st model, the chance that they sometimes encountered AA on their fields 20-30 years ago was 2x higher among examinees in positive group than in negative group. The chance that they always encountered AA seeds amongst the seeds intended for flour 20-30 years ago, was 2,6x (1st model) and 2x (2nd model) higher among examinees in positive group than in negative group. CoPlot map shows the accepted goodness of fit measure thresholds in both reports (with exception of the diseased and suspected with 18 variables). This method identifies the examinees which with their characteristics, contrast the group they belong to. The best correlation in CoPlot presentation with WHO criteria, have alfa₁microglobulin and creatinin, and the worst – age (CoPlot solution of the diseased and the others and the diseased and at risk) and positive family anamnesis (CoPlot solution of the diseased and suspected). The best correlation in CoPlot presentation with 18 variables have hemoglobin, hematocrit and eritrocites. The worst correlation in CoPlot solution have the diseased and the others – gender and systolic pressure, the diseased and those at

the risk – systolic pressure and ratio of α_1 microglobulinuria and albuminuria, the diseased and suspected – family anamnesis and gender. The following variables show redundancy: time spent in the family, in the village, in the region and age. They are negatively correlated with positive family anamnesis, which points the fact that certain genetic predisposition could implicate shorter time from exposure to the diseases. Eritrocites, hematocrit and hemoglobin also show redundancy. In CoPlot maps which show the diseased and the others, α_1 microglobulinuria, creatinin, albuminuria, proteinuria and family anamnesis of EN show positive correlation with the diseased, hemoglobin, hematocrit, erotrocites, glomerular filtration calculated by Cockcroft-Gault and MDRD formulas, systolic and diastolic pressure show negative correlation, and ratio of α_1 microglobulinuria and albuminuria, time spent in the family, in the region, in the village, age and gender show dis-correlation. In CoPlot solution of the diseased and those at the risk, the diseased and suspected, α_1 microglobulinuria, albuminuria, proteinuria and creatinin show positive correlation with the diseased. In all 3 presentations, time spent in the families, in the region, in the village, age, gender, α_1 microglobulin/albumin are not correlated neither with the diseased nor with the rest of the groups according to WHO criteria. The 5 main diagnostic markers are : positive family anamnesis , glomerular filtration calculated by Cockcroft-Gault , proteinuria, hematocrit i α_1 microglobulinuria. Considering that hematocrit, hemoglobin, hematocrit and eritrocites give redundant information we can use one of them. According to WHO criteria glomerular filtration estimated by Cockcroft-Gault formula has higher correlation then creatinin. These results show that CoPlot methodology for multidimensional relations is adequate for the analysis of rare diseases in

heterogeneous groups, when it is not possible to have a large number of the examinees.

10. POPIS LITERATURE

1. Čeović S, Miletić-Medved M. Epidemiological features of endemic nephropathy in the focal area of Brodska Posavina, Croatia. U: Čvorišćec D, Čeović S, Stavljenić-Rukavina A, ur. Endemic nephropathy in Croatia. Academia croatica scientiarum medicarum. Zagreb: Medicinska naklada; 1996, str. 7-21.
2. Čeović S, Radonić M, Hrabar A. Endemska nefropatija. Arh Hig Rada 1974; 25: 381-405.
3. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada ;1994, str. 525.
4. Čeović S, Hrabar A, Radonić M i sur. Epidemiološka i socijalno medicinska obilježja balkanske endemske nefropatije u Brodsko-posavskom žarištu. Med Vjes 1988; 20(2):53-7.
5. Čeović S, Hrabar A, Radonić M. Proširenost, učestalost i druge epidemiološke značajke balkanske endemske nefropatije u Brodskoj posavini. Anali Zavoda Jugoslav Akad 1985;4: 373-85.
6. Beliza M, Radonić M, Radošević Z. Patoanatomski nalazi bubrega bolesnika umrlih od endemske nefropatije. U: Danilović B,ur. Zbornik radova II simpozija o endemskoj nefropatiji. Beograd-Lazarevac: SANU; 1979: str. 103-8.
7. Tanchev I, Evstatiev P, Dorosiev P, Penčeva Ž, Cvetkov G. Proučavanje na nefrite v Vračanska okolija. Svremena medicina 1956; 7: 14-29.
8. Pichler O, Bobinac E, Miljuš B, Sindik A. O učestaloj pojavi bubrežnih oboljenja u okolici Slavonskog Broda. Liječ Vjesn 1959; 81:295-306.

9. Danilović V, Đurišić M, Mokranjac M, Stojmirović B, Živojinović J, Stojaković P. Porodično obolenje bubrega u selu Šopići izazvano hroničnom intoksikacijom olovom. Srpski Arhiv 1957;10:1115-25.
10. Bruckner I, Zosin C, Lazarescu R i sur. A clinical study of nephropathy of an endemic character in the Peoples Republic of Rumunia. U: Puchlev A , ur. International Symposium on Endemic nephropathy. Sofija: Blgarska academia na naukite; 1965, str. 25-35.
11. Aranicki M, Gaon J, Šerstnev E. Dosadašnja epidemiološka ispitivanja endemske nefropatije u NR Bosni i Hercegovini. Med Arh 1961; 3: 99-130.
12. Miletić Medved M, Jelaković B, Bistrović D, Leko N, Marić Z. Epidemiološke osobitosti endemske nefropatije u Hrvatskoj 2005. godine. Acta Med Croat 2007; 61:141-8.
13. Danilović V, Stojmirović B, Bogdanović M. Prilog izučavanju klinike hroničnog nefritisa kod bolesnika iz Šopića, Petke i Vreoca (Kolubara). Srp Arh 1958; 86:1409-20.
14. Bulić F, Korać M, Plećaš B. Osvrt na kliničku sliku endemskog nefrita u Mačvi (selo Donji Dobrić). Glas Hig Inst 1959; 8:52-6.
15. Gaon JA. Endemic nephropathy in Bosnia. U: Wolstenholme GEW, Knight J, ur. The Balkan Nephropathy. London: J Churchill Ltd; 1967: str. 51-71.
16. Fajgelj A, Filipović A, Popović N. Akcioni republički program rješavanja problema endemske nefropatije u SR Bosni i Hercegovini (rezultati poslije prve godine njegove primjene). Acta Med Saliniana 1976; 5:57-65.

17. Strahinjić S, Jeftić Ž, Dojčinov D. Klinička slika endemske nefropatije u slivu Južne Morave i njenih pritoka. U: Endemska nefropatija. Niš: Univerzitet u Nišu; 1967, str. 22-6.
18. Strahinjić S, Jeftić Ž, Hadžipešić LJ i sur. Osnovni podatci o endemskoj nefropatiji na teritoriju niškog sreza. U: Endemska nefropatija. Niš: Univerzitet u Nišu; 1967, str. 11-21.
19. Jeftić Ž, Strahinjić S, Antić S i sur. Preliminarno saopštenje istraživača endemske nefropatije u selu Moravcu. U: Endemska nefropatija. Niš: Univerzitet u Nišu; 1967, str. 225-8.
20. Hirosho D. Stadijumi razvoja endemske intersticijske nefropatije. U: Endemska nefropatija. Niš: Univerzitet u Nišu; 1967, str. 75-9.
21. Čeočić S. Endemska nefropatija u različitim etničkim skupinama (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu; 1978, str. 1-107.
22. Radonić M, Stavljenić A, Čvorišćec D. Kliničke značajke i dijagnostika endemske (balkanske) nefropatije. Med Vjes (Osijek) 1988; 20(2): 59-62.
23. Pleština R. Some features of Balkan endemic nephropathy. Food Chem Toxicol 1992;30(3):177-81.
24. Biberi Moroeanu S. Epidemiological observation on the endemic nephropathy in Rumania. U: Wolstenholme GEW, Knight J, ur. The Balkan Nephropathy. London: J& A Chruchill LTD; 1967: str. 4-16.
25. Radovanović Z. Epidemiological characteristics of Balkan endemic nephropathy in eastern regions of Yugoslavia. IARC Sci Publ 1991;115:21-8.

26. Čvorišćec D, Čeović S, Boršo G, Stavljenić Rukavina A. Endemic nephropathy in Croatia. Clin Chem Lab Med 1998; 36(5): 221-7.
27. Miletić-Medved M, Domijan AM, Peraica M. Recent data on endemic nephropathy and related urothelial tumors in Croatia. Wien Klin Wochenschr 2005;117/17: 604-9.
28. Čeović S, Pleština R, Miletić-Medved M, Stavljenić A, Mitar J, Vukelić M. Epidemiological aspects of Balkan endemic nephropathy in a typical focus in Yugoslavia. IARC Sci Publ 1991; 115:5-10.
29. Čeović S, Hrabar A, Šarić M. Epidemiology of Balkan endemic nephropathy. Food Chem Toxicol 1992; 30 (3):183-8.
30. Jelaković B, Medved Miletić M, Cvitković A i sur. Prevalence of endemic nephropathy in three croatian endemic villages-preliminary results. U: Abstract book. 3rd congress of nephrology of Bosnia and Herzegovina with international participation. Sarajevo : Association of Nephrology, Dialysis and Kidney Transplantation of Bosnia and Hercegovina; 2010, str. 29.
31. Cvitković A, Vuković Lela I, Edwards K i sur. Could disappearance of endemic (Balkan) nephropathy be expected in forth coming decades ? Kidney Blood Press Res 2012;35(3):147-52.DOI:10.1159/000333836. In press
32. Vukelić M, Šoštarić B, Fuchs R. Some pathomorphological features of Balkan endemic nephropathy in Croatia. IARC Sci Publ 1991; 115:37-42.
33. Bukvić D, Marić I, Arsenović A, Janković S, Djukanović L. Prevalence of Balkan endemic nephropathy has not changed since 1971 in the Kolubara region in Serbia. Kidney Blood Press Res 2007;30(2):117-23.

34. Bukvić D, Janković S, Arsenović A, Djukanović Lj. Balkan endemic nephropathy is still present in the Kolubara region, Serbia. *Renal Failure* 2005; 27: 565-9.
35. Janković S, Bukvić D, Marinković J, Janković J, Marić I, Djukanović LJ. Time trends in Balkan endemic nephropathy incidence in the most affected region in Serbia, 1977-2009: the disease has not yet disappeared. *Nephron Dial Transplant* 2011 DOI:10.1093/ndt/gfr059. Prvo objavljeno na webu u veljači 25, 2011.
36. Dimitrov PS, Simeonov VA, Stein AD. Balkan endemic nephropathy in Vratza, Bulgaria, 1964-1987: an epidemiologic analysis of population-based disease registers. *Eur J Epidemiol* 2001;17(9):847-53.
37. Gabev E. Some epidemiological characteristics of endemic nephropathy. U : Puchlev A, ur. *Endemic Nephropathy*. Sofija: Bulgarian Academy of Sciences; 1974, str. 271-5.
38. Stojimirović B, Danilović V, Đurišić M, Bogdanović M. Rezultati sistematskog pregleda stanovništva pojedinih zaselaka u selima Šopić, Petka i Vreoci (Kolubara). *Srp Arh* 1958; 86: 997-1010.
39. Nikolić J. Altitude of settlements with the evidence of the endemic nephropathy and the upper urothelial tumors. U: Nikolić J, ur. *Epidemic Nephropathy and Upper Urothelial Tumors*. Beograd : Beograd AD; 2006, str. 193-213.
40. Marković N, Ignjatović I, Čukuranović R, Petrović B, Kočić B, Stefanović V. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic region in Serbia. A surgery based study from 1969 to 1998. *Pathol Biol* 2005;53:26-29.

41. Stefanović V, Toncheva D, Atanasova S, Polenaković M. Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Am J Nephrol*. 2006;26:1-11.
42. Stefanović V, Radovanović Z. Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5(2):105-12.
43. Nikolić J. Epidemiology of upper urothelial cancer worldwide and in endemic regions. *Coll Antropol*. 2006; 30 Suppl 1: 61.
44. Čukuranović R, Ignjatović M, Stefanović V. Urinary tract tumors and Balkan endemic nephropathy in the South Morava River Basin. *Kidney Int* 1991; 40 Suppl 34:S80-S84.
45. Bukvić D, Janković S, Arsenović A, Marić I, Djukanović Lj. Urinar tract tumors in and endemic region. *Coll Antropol*. 2006; 30 Suppl 1: 65.
46. Tomić K, Kos J, Barišić A i sur. Urothelial cancers in endemic (Balkan) nephropathy – report from Croatian endemic area for the period 2000-2007. *Acta Med Croat* 2008; 62(1):107-8.
47. Belicza M, Demirović A, Tomić K i sur. Comparison of occurrence of upper urinary tract carcinomas in the region with endemic villages and non-endemic nephropathy region in Croatia. *Coll Antropol* 2008; 32: 1203-7.
48. Petrović VJ, Bukurov NS, Djokić MP i sur. Balkan endemic nephropathy and papillary transitional cell tumors of the renal pelvis and ureter. *Kidney Int* 1991;34 Suppl: 77-9.
49. Radovanović Z, Janković S, Jevremović I. Incidence of tumors of urinary organs in a focus of Balkan endemic nephropathy. *Kidney international* 1991; 34 Suppl:75-6.

50. Nikolić J, Djokić M, Ignjatović I, Stefanović V. Upper urothelial tumors in emigrants from Balkan endemic nephropathy areas in Serbia. *Urol Int* 2006;77(3):240-4.
51. Cukuranovic R, Ignjatovic I, Visnjic M i sur. Characteristics of upper urothelial carcinoma in an area of Balkan endemic nephropathy in south Serbia. A fifty-year retrospective study. *Tumori* 2010; 96(5):674-9.
52. Castegnaro M, Canadas D, Vrabcheva T, Petkova-Bocharova T, Chernozemsky IN, Leszkowich AP. Balkan endemic nephropathy: Role of ochratoxins A through biomarkers. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 519-29.
53. Šarić M, Peraica M, Radić B, Lucić A. Uloga mikotoksina u etiologiji endemske nefropatije. *Arh Hig Rada Toksikol* 1997; 48: 113-8.
54. Pfohl-Leszkowicz A, Manderville RA. Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Mol Nutr Food Res*, 2007; 51: 61-99.
55. Fuchs R, Peraica M. Ochratoxin A in human kidney diseases. *Food Addit Contam* 2005; 22 Suppl 1: 53-7.
56. Peraica M, Domijan AM, Šarić M. Mycotoxic and aristolochic acid theories of the development of endemic nephropathy. *Arh Hig Rada Toksikol* 2008; 59: 59-65.
57. Puntarić D, Bošnjak J, Šmit Z, Škes I, Baklaic Ž. Ochratoxin A in corn and wheat: geographical association with endemic nephropathy. *Cro Med J* 2001;42 :175-80.
58. Pećin I, Čvorišćec D, Miletić-Medved M i sur. Angiotensin –Converting Enzyme Gene polymorphism and N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase Excretion in Endemic Nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2011; 119:c105-c112.
59. Atanasova S, Ahsen VN, Dimitrov T, Armstrong V, Oellerich M, Toncheva D. MDR1 Haplotypes modify BEN disease risk: A study in bulgarian patients with

- balkan endemic nephropathy compared to healthy controls. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 96:7-13.
60. Karmaus W, Dimitrov P, Simeonov V, Tsoleva S, Bonev A, Georgieva R. Meals and kidney markers in adult offspring of endemic nephropathy patients and controls: a two-year follow-up study. *Environ Health* 2008;7: 1-11.
 61. Tatu CA, Orem WH, Finkelman RB, Feder GL. The etiology of balkan endemic nephropathy: still more question than answers. *Environ Health Perspect* 1998;106 : 689-700.
 62. Voice TC, McElmurry SP, Long TD, Dimitrov P, Ganev V, Petropoulos EA. Evaluation of the hypothesis that Balkan endemic nephropathy is caused by drinking water exposure to contaminants leaching from pliocene coal deposits. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006; 15: 515-24.
 63. Riquelme C, Escors D, Ortego J i sur. Nature of the virus associate with endemic balkan nephropathy. *Emerg Infect Dis* 2002; 8 : 869-70.
 64. Maksimović ZJ. Selenium deficiency and Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 1991;40 Suppl:12-4
 65. Long DT, Voice TC. Role of analysis in solving the mystery of Balkan endemic nephropathy. *Croat Med J* 2007; 48(3):300-11.
 66. Voice TC, Long DT, Radovanović Z I sur. Critical evaluation of environmental exposure agents suspected in the etiology of Balkan endemic nephropathy. *Int J Occup Environ Health* 2006;12(4):369-76
 66. Grollman AP, Jelakovic B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (11): 2817-23.

67. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M i sur. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12129-34.
68. Hranjec T, Kovač A, Kos J i sur. Endemic nephropathy. The case for chronic poisoning by aristolochia. *Croat Med J* 2005; 46:116-25.
69. Slade N, Moll UM, Brdar B, Zorić A, Jelaković B. p53 mutations as fingerprints for aristolochic acid-an environmental carcinogen in endemic (Balkan) nephropathy. *Mutat Res* 2009; 663:1-6.
70. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int* 2008 ;74(2):158-69.
71. Arlt VM, Ferluga D, Striborova M i sur. In aristolochic acid a risk factor for balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Int J Cancer* 2002;101: 500-2.
72. Moriya M, Slade N, Brdar B i sur. TP53 Mutational signature for aristolochic acid: an environmental carcinogen. *Int J Cancer* 2011;129(6):1532-6.
73. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, De Plaen JF, Ferluga D, Van Ypersele de Strihou C. Chinese herb nephropathy. A clue to Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 1994;45: 1680-8.
74. Grollman AP, Scarborough J, Jelaković B. Aristolochic acid nephropathy: an environmental and iatrogenic disease. *Adv Mol Toxicol* 2009;3:211-27.
75. Jonge H, Vanrenterghem Y. Aristolochic acid: the common culprit of Chinese herb nephropathy and Balkan endemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 39-41.
76. Striborova M, Mareis J, Frei E, Arlt VM, Martinek V, Scheimesser HH. The human carcinogen aristolochic acid is activated to form DNA adducts by human

- NAD(P)H:quinone oxidoreductase without the contribution of acetyltransferases or sulfotransferases. *Environ Mol Mutagen* 2011; 52(6):448-59.
77. Arlt VM, Pfohl-Leszkowitz A, Cosyns J, Schmeiser HH. Analyses of DNA adducts formed by ochratoxin A and aristolochic acid in patients with Chinese herbs nephropathy. *Mutat Res* 2001;494(1-2):143-50.
 78. Arlt VM, Striborova M, Vom Brocke J i sur. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28(11): 2253-61.
 79. Cosyns JP. Aristolochic acid and chinese herbs nephropathy: A review of the evidence to date. *Drug Safety* 2003; 26 : 33-48.
 80. Arlt VM, Striborova M, Schmeisser HH. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* 2002; 17: 265-77.
 81. Arlt VM, Ferluga D, Striborova M i sur. Is aristolochic acid a risk factor for endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Int J Cancer* 2002; 101: 500-2.
 82. Stefanović V, Čukuranović R, Miljković S, Marinković D, Toncheva D. Fifty years of Balkan Endemic nephropathy: Challenges of study using epidemiological method. *Renal Failure* 2009; 31: 409-18.
 83. Fištrek M, Kovač-Peić A, Kos J i sur. Ingestion of herbal tea in Croatian endemic area. *Acta Med Croat* 2008; 62 Suppl 1:110.
 84. Mihelčić-Čikeš N. Population and genetic aspects of endemic nephropathy (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1976, str. 1-75.
 85. Toncheva D, Dimitrov T, Tzoneva M. Cytogenetic studies in Balkan endemic nephropathy. *Nephron* 1988;44: 18-21.

86. Toncheva D, Gergov T, Tzoneva MT, Bouchakliev ZP. Spontaneous and induced chromosome aberrations in Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 1991;40 Suppl 34: S97-S101.
87. Wedeen RP. Environmental renal disease: Lead, cadmium and Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 1991;40 Suppl 34:S4-S8.
88. Anguelieva R, Mladenova S. Trace elements in soil, foodplants and drinking water in the endemic nephropathy region in Bulgaria. U: Strahinjić S, Stefanović V,ur. Zbornik radova IV simpozijuma o endemskoj (balkanskoj) nefropatiji. Niš: Univerzitet u Nišu; 1979, str. 59-60.
89. Dinev IH, Makarov VJ, Topkbashjan SA, Slavov SH. Levels of trace elements in biological materials of patients with Balkan endemic nephropathy(BEN). U: Strahinjić S, Stefanović V, ur. Zbornik radova IV simpozijuma o endemskoj (balkanskoj) nefropatiji. Niš: Univerzitet u Nišu; 1979, str. 53-5.
90. Hall PW. Balkan endemic nephropathy: More questions than answers. *Nephron* 1992; 62:1-5.
91. Orem WH, Feder GL, Finkelman RB. A possible link between Balkan endemic nephropathy and the leaching of toxic organic compounds from Pliocene lignite by groundwater:preliminary investigation. *Int J Coal Geol* 1999; 40: 237-52.
92. Feder GL, Radovanović Z, Finkelman RB. Relationship between weathered coal deposits and the etiology of Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 1991; 40 Suppl 34:S9-S11.
93. Tomašić P. Problem etiologije endemske nefropatije. *Liječ Vjesn* 1960; 82:701-8.

94. 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: ACSM;1996, str. 23-9.
95. Radovanović Z. Aetiology of Balkan nephropathy: A reappraisal after 30 years. Eur J Epidemiol 1989; 5(3) :372-7.
96. Hrabar A, Aleraj B. Na čemu se osniva hipoteza da je endemska nefropatija bolest prirodnog žarišta. Med Vjes (Osijek) 1988;2 (2):67-72.
97. Dimitrov M. Proučavanje toksičnogo dejstvje na plesenni gbi izolirani ot zrnjeni kulturi ot rajona na endemičnija nefrit. U: Puchlev A, ur. Endemičnijat nefrit v Blgarija. Sofija: Medicina i fizkultura; 1960 , str. 201-6.
98. Krogh P, Hald B, Pedersen EJ. Occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals associated with mycotoxic porcine nephropathy. Acta Pathol Microbiol Scan 1973; 85: 238-40.
99. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the Food Chain of the EFSA on a request from the Commission related to ochratoxin A in food. The EFSA Journal 2006, 365: 1-56.
100. Macanović M. Imuni aspekti endemske nefropatije . Med Arh 1975; 29: 585-8.
101. Polenaković M, Čukuranović R, Savić V, Jovanovic I , Stefanović V. Immunological studies in Balkan Endemic Nephropathy. Prilozi 2007; 28(1): 13-22.
102. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C i sur. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet 1993; 341(8842): 387-91.

103. Ivić M. The problem of etiology of endemic nephropathy. *Liječ Vjesn* 1969; 91: 1273-81
104. Martinčić M. Toxische Einwirkungen der Aristolochia clematitis auf die Niere des Pferdes. *Vet Arhiv* 1957; 27: 51-9.
105. Dumić A. Trovanje konja vučjom stopom. *Vojno tehnički glasnik* 1954; 3-45.
106. Kazantis G. General discussion. U: Wolstenholme GEW, Knight J, ur. *The Balkan nephropathy*. London: Churchill LTD; 1967, str. 100-20.
107. Boršo G. Characteristics of clinical data on endemic nephropathy. U: Čvorišćec D, Čeović S, Stavljenić-Rukavina A, ur. *Endemic nephropathy in Croatia*. Zagreb: ACSM; 1996, str. 73-5.
108. Tanchev Y, Dorossiev D. The first clinical description of Balkan endemic nephropathy (1956) and its validity 35 years later. *IARC Sci Publ* 1991; 115: 21-8.
109. Radonić M, Radošević Z. Clinical features of Balkan endemic nephropathy. *Fd Chem Toxic* 1992; 30: 189-92.
110. Dika Ž, Pećin I, Karanović S i sur. Prevalence, treatment, control and distribution of hypertension in endemic nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33 Suppl: 417.
111. Leko N, Teskera T, Baričić M i sur., Endemic nephropathy and hypertension : myth or reality. *Acta Med Croat* 2008; 62 Suppl 1: 104.
112. Čvorišćec D, Stavljenić-Rukavina A. Laboratory diagnosis of endemic nephropathy. U: Čvorišćec D, Čeović S, Stavljenić-Rukavina A, ur. *Endemic Nephropathy in Croatia*. Zagreb: ACSM; 1996, str. 77-86.

114. Ekstrom B, Peterson PA, Berggard I: A urinary and plasma alfa 1-glycoprotein of low molecular weight: isolation and some properties. *Biochem Biophys Res Common* 1975; 65:1427-33.
115. Čvorišćec D, Radonić M, Čeović S, Aleraj B, Stavljenić-Rukavina A. Quantitative and qualitative characteristics of proteinuria in inhabitants of the endemic nephropathy district. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984;4:35-41.
116. Čvorišćec D. Early diagnosis of endemic nephropathy. *Clin Chim Acta* 2000; 297: 85-91.
117. Imamović G, Batuman V, Mesić E, Trnančević S. Microalbuminuria as a potential marker of susceptibility to Balkan endemic nephropathy. *Coll Antropol* 2006;30 Suppl 1:54.
118. Stavljenić-Rukavina A, Čvorišćec D, Radonić M, Čeović S. Evaluation of urinary enzyme patterns in Balkan endemic nephropathy. U: Strahinjić S, Stefanović V, ur. Etiology of endemic (Balkan) nephropathy. Proceedings of the 6th Symposium of Endemic (Balkan) Nephropathy. Niš:University of Niš; 1987, str. 109-13.
119. Radovanović Z. Lizozimurija u endemskoj nefropatiji. U: Danilović V, ur. II . simpozijum o endemskoj nefropatiji. Beograd-Lazarevac : SANU ; str.171-9.
120. Vuković Lela I, Mišić M, Kos J i sur. Albuminuria and alfa1-microglobulinuria in endemic nephropathy-evidence of attenuation of enviromental toxin activity and subclinical form of disease. U: Abstract book. 3rd congress of nephrology of Bosnia and Herzegovina with international participation. Sarajevo : Association of Nephrology, Dialysis and Kidney Transplantation of Bosnia and Hercegovina; 2010, str. 28.

121. Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA, Cooper EH, Crockson RA, MacLennan ICM. Alfa₁ microglobulin : an indicator protein for renal tubular function. J Clin Pathol 1983;36:253-9.
122. Kido T, Honda R, Yamada Y, Tsuritani I, Ishizaki M, Nogawa K. Alfa₁ microglobulin determination in urine for early detection of renal tubular dysfunctions caused by exposure to cadmium. Toxicol Lett 1985;24:195-201.
123. Endo G, Konishi Y, Kiyota A, Horiguchi S: Urinary alfa₁ microglobulin in lead workers. Bull Environ Contam Toxicol 1993; 50: 744-9.
124. Marczewski KT, Dziemiodok P, Grzywna R, Krawczyk W. Microalbuminuria or micro alfa₁ microglobulinuria. Which one is better predictor of the development of the secondary nephropathy. Clin Nephrol 1996;45:136-7.
125. Pfeleiderer S, Zimmerhackl LB, Kinne R, Manz F, Schuler G, Brandis M. Renal proximal and distal tubular function is attenuated in diabetes melitus type 1 as determined by the renal excretion of alfa₁ microglobulin and Tamm-Horsfall protein. Clin Investig 1993; 71: 972-7
126. Hrabar A, Aleraj B, Čeović S i sur. Beta 2 microglobulin studies in endemic Balkan nephropathy. Kidney Int 1991; 40 Suppl 34 :S-38-40.
127. Piscator M. Early detection of tubular dysfunction. Kidney Int 1991; 40 Suppl 34: S15-S17.
128. Stefanović V, Cukurunović R, Djordjević V, Jovanović I, Lecic N, Rajić M. Tubular marker excretion in children from families with Balkan nephropathy. Pediatric Nephron 2009; 24(11):2155-66.

129. Stefanović V, Djukanović LJ, Čukuranović R i sur. Beta2-microglobulin and alpha1 microglobulin as markers of Balkan endemic nephropathy, a worldwide disease. *Ren Fail* 2011; 33(2): 176-83.
130. Radonić M, Radošević Z. Clinical features of Balkan endemic nephropathy. *Food Chem toxicol* 1992; 30(3): 189-92.
131. Bergon E, Granados R, Fernandez-Segoviano P, Miravalles E, Bergon M. Classification of renal proteinuria: a simple algorithm. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1143-50.
132. Jelaković B. Istraživanje protutijela na Tamm-Horsfallov protein u serumu osoba s područja endemske nefropatije (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1998, str. 1-133.
133. Bistrović D, Čeović S, Čeović J, Leko N, Mitar J, Miletić-Medved M. The role of cytology in early diagnosis of epithelial tumors in endemic nephropathy. U: Čvorišćec D, Čeović S, Stavljenić-Rukavina A, ur. *Endemic Nephropathy in Croatia*. Zagreb: ACSM; 1996, str. 87-95.
134. Čeović J, Leko N, Bistrović D. Endemic nephropathy treated at the Departement of Medicine, Dr Josip Benčević General Hospital, Slavonski Brod. U: Čvorišćec D, Čeović S, Stavljenić-Rukavina A, ur. *Endemic nephropathy in Croatia*. Zagreb: ACSM; 1996, str. 97-105.
135. Čvorišćec D, Čeović S, Boršo G, Rukavina AS. Endemic nephropaty in Croatia. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(5): 271-7.
136. Ferluga D, Vizjak A, Hvala A, Vodovnik A, Trnačević S, Halibašić A. A kidney biopsy study of early endemic nephropathy. U: Čvorišćec D, Čeović S, Stavljenić-

- Rukavina A, ur. Endemic nephropathy in Croatia. Academia croatica scientiarum medicarum. Zagreb: Medicinska naklada; 1996, str. 43-72.
137. WHO. The Endemic Nephropathy of South-Eastern Europe. Bull World Health Organ 1965;32;441-8.
 138. Abstracts of the International Satellite Symposium. Endemic nephropathy. International workshop on diagnostic criteria. Acta Med Croat 2008;62 Supp1: 97-110.
 139. Danilović V. Endemic nephropathy in Yougoslavia. U: Strahinjić S, Stefanović V, ur. Endemic (Balkan) nephropathy. Proceedings of the 4th Symposium on (Balkan) Nephropathy. Niš: Institute Nephro Haemod; 1981 str. 1-5.
 140. Stefanović V, Jelaković B, Čukuranović R i sur. Diagnostic criteria for balkan Endemic Nephropathy:Proposal by an International Panel. Renal Failure 2007;29;867-80.
 141. Djukanović Lj, Marinković J, Marić I i sur. Contribution to the definition of diagnostic criteria for balkan endemic nephropaty. Nephron Dial Transplat 2008;23: 3932-8.
 142. Djukanović Lj, Marić I, Marinković J, Ignjatović J, Ignjatović J, Bukvić D. Evaluation of criteria for the diagnosis of Balkan Endemic Nephropathy. Ren Fail 2007; 29: 607-14.
 143. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
 144. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification, and Stratification. *National Kidney Foundation KDOQI GUIDELINES*. 2002.

- http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class.htm. Datum pristupa informaciji: 10. listopada 2009.
145. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D .A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130: 461-70.
 146. Li KT, Weening J, Dirks J, Lui SL, Szeto CC, Tang S. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease. Kidney International 2005; 67 Suppl :S2–S7.
 147. Guttman L. A general non-metric technique for finding the smallest coordinate space for a configuration of points. Psychometrika 1968; 33: 469-506.
 148. Raveh A. On measures of monotone association. Am Stat 1986;40:117-23.
 149. R Development Core team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL [http:// www.R-project.org](http://www.R-project.org). Datum pristupa informaciji: 10.rujna 2009.
 150. Gluhovschi G, Margineanu F, Velciov S i sur. Fifty years of Balkan endemic nephropathy in Romania:some aspects of the endemic focus in the Mehedinti county. Clin Nephrol 2011; 75: 34-8.
 151. Cukuranovic R, Petrovic B, Cukuranovic Z, Stefanović V . Balkan endemic nephropathy: a decreasing incidence of the disease. Pathol Biol (Paris) 2000 ;48(6):558-61.

152. Leko M, Teskera T, Miletić-Medved M i sur. Endemic nephropathy remains a major renal disease in Croatian endemic area. Coll Antropol 2006; 30 Suppl 1: 49.
153. Čeović S. Endemska nefropatija u Brodskoj Posavini. Infektolški glasnik 1988; 18(3): 67-72 .
154. Babuš V. Mjere pojava u epidemiologiji. U: Babuš V, ur. Epidemiološke metode. Zagreb: Medicinska naklada; 2000, str. 3-9.
155. Dimitrov S, Simeonov A, Ganev S, Karmaus J. Is the incidence of Balkan endemic nephropathy decreasing ? Pathol Biol (Paris)2002;50:38-41.
156. Čeović S, Hrabar A, Radonić M. Proširenost, učestalost i druge epidemiološke značajke endemske nefropatije u SR Hrvatskoj. U: Petković S ,ur. Zbornik radova III simpozija o endemskoj nefropatiji. Beograd: SANU:1985 str. 43-51.
157. Radovanović Z. Topografska distribucija endemske nefropatije u SR Srbiji po naseljima. U: Vukušić Z, ur. Zbornik radova III simpozija o endemskoj nefropatiji. Beograd: Galenika; 1977 str. 30-9.
158. Pećin I, Miletić-Medved M, Jovanović A i sur. Prevalence, treatment and control of hypertension in a Croatian focus of EN-comparison with Epidemiology of Hypertension in Croatia (EHUH) study results. Coll Antropol 2006;30 Suppl 1: 55.
159. Kos J, Miletić-Medved M, Čvorišćec D i sur. Characteristic of the population from a croatian focus of endemic nephropathy. Coll Antropol 2006; 30 Suppl 1: 51.
160. Leko N, Teskera T, Baričić M i sur. Endemic nephropathy and hypertension: myth or reality. Acta med croatica 2008; 62 Suppl 1: 104.

161. Kos J, Miletić-Medved M, Leko N i sur. Influence of blood pressure and hypertension on proximal tubular damage should be considered in endemic (balkan) nephropathy. *Acta med croatica* 2008; 62 Suppl 1: 105.
162. Vyssoulis GP, Tousoulis D, Antaniades C, Dimitrakopoulos S, Zervoudaki A, Stefanadis C. Alpha-1 microglobulin as new inflammatory marker in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007;20:1016-21.
163. Jelaković B, Karanović S, Vuković-Lela I i sur. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int.* 2011 . Doi: 10.1038/ki.2011.
164. Bravata DM, Shojania KG, Olkin I, Raveh A. CoPlot: A tool for visualizing multivariate data in medicine. *Statist Med* 2008;27:2234-57.
165. Sonicki Z, Cvitković A, Edwards KL i sur. Visual assessment of endemic nephropathy markers relationship. *Stud Health Technol Inform* 2009;150:836-40.
166. Šimurina T. Model predviđanja povraćanja nakon opće anestezije pri laparoskopskim ginekološkim zahvatima (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2011, str. 1-115.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 10. siječnja 1971. godine u Sinju. Osnovnu školu završio sam u Satriću i Potravlju, a srednju medicinsku u Splitu. Studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 1989. godine, a završio 14. srpnja 1995. godine. Nakon pripravničkog staža (dvije godine) i odsluženja vojnog roka državni ispit sam položio 23. rujna 1998. godine. Sljedeće dvije godine radim kao liječnik opće medicine u domovima zdravlja Dvor i Hrvatska Kostajnica. Od 13. studenog 2000. godine zaposlen sam u Službi za epidemiologiju Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije u Slavonskom Brodu. Specijalistički ispit sam položio 28. srpnja 2003. godine. Od 5. veljače 2007. godine sam ravnatelj Zavoda. Sudjelovao sam na nizu domaćih i međunarodnih kongresa. Kao prvi autor ili koautor objavio sam ukupno 62 rada. Od toga 3 u CC časopisu, 10 u časopisima koji se navode u Medline ili drugim bazama, 3 poglavlja u knjigama, 6 sažetaka u CC časopisima i 40 sažetaka s međunarodnih i domaćih kongresa, skupova... Oženjen sam i imam troje djece. Član sam Hrvatskog epidemiološkog društva, Matice hrvatske, Hrvatskog katoličkog liječničkog društva, Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog centra za endemsku nefropatiju i Hrvatskog zbora liječnika. Sudjelovao sam u radu projekata Rukovođenje i upravljanje za zdravlje, Unapređenje borbe protiv HIV/AIDS-a u Hrvatskoj- HIV-2 Poboljšanje dostupnosti službe za dobrovoljno savjetovanje i testiranje, Prediktivni modeli u zdravstvu i Endemska nefropatija u Hrvatskoj, epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza.

12. PRILOZI

12.1. Upitnik

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

Razgovor vodio/la: _____

Datum:

--	--

 / dan

--	--

 / mjesec

--	--	--	--

 / godina / Početak razgovora:

--	--	--	--	--	--

I. Osnovni podaci o ispitaniku i kućanstvu

A01. Ime i prezime : _____
(Ime) (Prezime) (Djevojačko prezime)

A01.1 Spol: ☐ muško ☐ žensko

A01.2 Datum rođenja:

--	--

 dan

--	--

 mjesec

--	--	--	--

 godina

A01.3 Visina:

--	--	--

 cm 1.4 Težina:

--	--	--

 kg

A02. Trenutna adresa:

Ulica _____ mjesto/selo _____ država _____

A02.1 Koliko dugo već živite na ovoj adresi?

--	--

 godina

A02.2 Jeste li tu rođeni? ☐ Da (preskoči sve do A03) ☐ Ne

A02.2.1 Ako NE, gdje ste rođeni?

Ulica _____ mjesto/selo _____ država _____

A02.2.2 Gdje ste živjeli prije doseljenja na sadašnju adresu ?

mjesto/selo _____ država _____

A.2.2.2.1 Koliko ste imali godina kad ste se preselili na sadašnju adresu ? Godina.

--	--

A02.2.3 Koji je bio razlog Vašem doseljenju ? _____

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

A03. Nacionalna pripadnost:

- ☐ Hrvat
☐ Srbin

- ☐ Musliman
☐ Ukrajinac

- ☐ Bosanac
☐ Nešto drugo _____

A03.1 Jesu li se vaši preci doselili iz druge države?

☐ da

☐ ne (preskoči na A04)

A03.1.1 Ako da, odakle su preci s očeve strane?

- ☐ Bosna i Hercegovina ☐ Ukrajina ☐ Srbija i Crna Gora

☐ Negdje drugdje _____

A03.1.2 Ako da, odakle su preci sa majčine strane?

- ☐ Bosna i Hercegovina ☐ Ukrajina ☐ Srbija i Crna Gora

☐ Negdje drugdje _____

A04. Koliko godina ste išli u školu?

godina

--	--

A05. Koji članovi vaše obitelji žive s vama u vašem kućanstvu?

A05.1

☐ žena

☐ muž

A05.2 djeca:

- ☐ kćeri
☐ snahe

- ☐ sinovi
☐ unuke

- ☐ zetovi
☐ unuci

A05.3 Tko živi s Vama od članova obitelji s kojima ste u krvnom srodstvu?

- ☐ otac
☐ baka
☐ bratova žena
☐ sestrin suprug
☐ ostali _____

- ☐ majka
☐ brat
☐ bratova kćerka
☐ sestrina kćerka

- ☐ djed
☐ sestra
☐ bratov sin
☐ sestrin sin

A05.4 Tko živi s Vama od članova obitelji Vašeg supruga / supruge ?

- ☐ otac
☐ baka
☐ bratova žena
☐ sestrin suprug
☐ ostali _____

- ☐ majka
☐ brat
☐ bratova kćerka
☐ sestrina kćerka

- ☐ djed
☐ sestra
☐ bratov sin
☐ sestrin sin

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

II. Osnovni podaci o pušenju, alkoholu i drugim navikama:

A06. Jeste li ikada pili biljne čajeve kada ste bili bolesni?

☐ Uvijek

☐ Ponekad

☐ Nikad

A06.1 Ako da, koje čajeve?

☐ Kopriva

☐ Bazga

☐ Šipak

☐ Lipa

☐ Kunica

☐ Kukuruz

☐ Kamilica

☐ Vučja Stopa

☐ Metvica

☐ Badem

☐ Glog

☐ Druge _____

A06.2 Jeste li Vi brali trave?

☐ uvijek

☐ ponekad

☐ nikad

A06.3 Jeste li ih ikad kupili od travara?

☐ uvijek

☐ ponekad

☐ nikad

A07. Pušite li?

☐ Da

☐ Ne (Preskoči do A08)

☐ Prestao (Preskoči do A07.3)

A07.1 Koliko godina već pušite?

godina

--	--

A07.2 Koliko cigareta dnevno?
(Nastavi A 08)

--	--

A07.3 Kada ste prestali pušiti?

--	--	--	--

Godine.

A07.4 Koliko ste godina pušili ?

--	--

godina.

A07.5 Koliko ste cigareta dnevno pušili?

--	--	--

cigareta.

A07.6 Zbog čega ste prestali pušiti?

A08. Pijete li alkohol ?

☐ Da

☐ Ne (Preskoči do A08.6)

☐ Prestao (Preskoči do A08.3)

A08.1 Koliko godina već redovito konzumirate alkohol?

godina

--	--

A08.2 Koliko prosječno tjedno popijete alkoholnih pića ?

čaša piva tjedno

čaša vina tjedno

čaša rakije tjedno

čaša drugih alkoholnih pića u tjedno

(Nastavi A 08.6)

A08.3 Kada ste prestali?

--	--	--	--

Godine

A08.4 Koliko ste prosječno pili?

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

čaša piva tjedno

čaša rakije tjedno

čaša vina tjedno

čaša drugih alkoholnih pića u tjedno

A08.5 Koliko ste godina konzumirali alkohol?

--	--

godine.

A08.6 Pije li još netko u obitelji?

☐ Da

☐ Ne

A09. Pijete li redovito lijekove protiv bolova?

☐ da

☐ ne

☐ ponekad

A09.1 Koliko često ih uzimate?

☐ rjetko, manje od jedne pilule mjesečno

☐ 1-5 pilule tjedno

☐ pilule dnevno

☐ ponekad, ali manje od jedne pilule tjedno

☐ 1 pilula dnevno

☐ više od 3 pilule dnevno

☐ 2-3

A09.2 Koje lijekove uzimate ?

☐ Analgin

☐ Lumidol

☐ Ketonol

☐ druge _____

☐ Voltaren

☐ Panadon

☐ Knavon

☐ Andol

☐ Valoron

☐ Erazon

A09.3 Jeste li ranije uzimali lijekove protiv bolova?

☐ da

☐ ne

☐ ponekad

A09.4 Koliko ste ih često uzimali?

☐ rjetko, manje od jedne pilule mjesečno

☐ 1-5 pilule tjedno

☐ pilule dnevno

☐ ponekad, ali manje od jedne pilule tjedno

☐ 1 pilula dnevno

☐ više od 3 pilule dnevno

☐ 2-3

A09.5 Koje lijekove?

☐ Analgin

☐ Lumidol

☐ Ketonol

☐ druge _____

☐ Voltaren

☐ Panadon

☐ Knavon

☐ Andol

☐ Valoron

☐ Erazon

A09.6 Ako ste prestali, kada ste prestali?

prije

--	--

godina

A09.7 Zbog čega ste prestali?

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

PODACI O MOGUĆOJ IZLOŽENOSTI TOKSINIMA prije 20-30 godina

B01. Jeste li koristili u vašem domaćinstvu otrove protiv štakora/miševa, insekata i sl. prije 20-30 godina?

- ☐ da ☐ ne (Preskoči do B02)

B01.1 Ako da, protiv čega ste upotrebljavali otrove?

- ☐ štakora/miševa ☐ insekata ☐ Drugo_____

B01.3 Ime kemikalija koje ste upotrebljavali:

- ☐ _____ ☐ _____ ☐ druge_____

B02. Jeste li imali polja prije 20-30 godina?

- ☐ da ☐ ne (preskoči do B03)

B02.1 Gdje su Vaša polja bila smještena?

mjesto/selo (opisati lokaciju) _____

B02.2 Koji korovi su rasli na vašim poljima prije 20-30 godina? (izaberite sve koji su rasli)

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| ☐ Ambrozija | ☐ Divlji sirak | ☐ Kostan |
| ☐ Ljulj | ☐ Sirak | ☐ Slak |
| ☐ Sapinjač | ☐ Vučja stopa | ☐ Pirika |
| ☐ Preslica | ☐ Mak | ☐ Repica |
| ☐ Zubra | ☐ Osat | ☐ Cinkrot |
| ☐ Metlica | ☐ drugi_____ | |

B02.2.1 Koji korov je rastao u najvećim količinama na vašem polju? (izaberite samo jednog)

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| ☐ Ambrozija | ☐ Divlji sirak | ☐ Kostan |
| ☐ Ljulj | ☐ Sirak | ☐ Slak |
| ☐ Sapinjac | ☐ Vučja stopa | ☐ Pirika |
| ☐ Preslica | ☐ Mak | ☐ Repica |
| ☐ Zubra | ☐ Osat | ☐ Cinkrot |
| ☐ Metlica | ☐ Drugi_____ | |

PODACI O SADAŠNJOJ MOGUĆOJ IZLOŽENOSTI TOKSINIMA

C01. Jeste li koristili u vašem domaćinstvu otrove protiv štakora/miševa, insekata i sl. u zadnjih 5 godina?

- ☐ da ☐ ne (Preskoči do C02)

C01.1 Ako da, protiv čega ste upotrebljavali otrove?

- ☐ štakora/miševa ☐ insekata ☐ Drugo_____

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

C01.2 Ime kemikalija koje upotrebljavate:

☐ _____ ☐ _____ ☐ druge _____

C02. Imate li sada polja?

- ☐ da ☐ nemam sada a nikad nisam ni imao (preskoči do C04)
☐ nemam sada ali imao/la sam prije _____ godina

C02.1 gdje su vaša polja smještena? (opisati lokaciju)

mjesto/selo _____

C02.2 Koji korovi rastu na vašim poljima sad? (izaberite sve koji rastu)

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| ☐ Ambrozija | ☐ Divlji sirak | ☐ Kostan |
| ☐ Ljulj | ☐ Sirak | ☐ Slak |
| ☐ Sapinjač | ☐ Vučja stopa | ☐ Pirika |
| ☐ Preslica | ☐ Mak | ☐ Repica |
| ☐ Zubra | ☐ Osat | ☐ Cinkrot |
| ☐ Metlica | ☐ drugi _____ | |

C02.2.1 Koji korov raste u najvećim količinama na vašem polju? (izaberite samo jednog)

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| ☐ Ambrozija | ☐ Divlji sirak | ☐ Kostan |
| ☐ Ljulj | ☐ Sirak | ☐ Slak |
| ☐ Sapinjac | ☐ Vučja stopa | ☐ Pirika |
| ☐ Preslica | ☐ Mak | ☐ Repica |
| ☐ Zubra | ☐ Osat | ☐ Cinkrot |
| ☐ Metlica | ☐ Drugi _____ | |

B03 Jeste li sijali žito na vašim poljima prije 20-30 godina? da

☐ ne

B03.3.1 Ako da, jeste li sijali žito svake godine?

☐ da

☐ ne

B03.3.1.1 Ako ne, kad ste sijali žito?

☐ svake 2 godine

☐ svake 3 godine

☐ svakih 5 godina

☐ nikad

☐ drugo _____

B03.3.2 Ako ste sijali žito, jeste li ga obrađivali kombajnom prije 20-30 godina?

☐ da ☐

ne

B03.3.2.1. Kada ste počeli koristiti kombajn?

godine.

B03.3.3 Ako ste sijali žito, jeste li ga prodavali? ☐ da

☐ ne

☐ ponekad

B03.4 Ako ste imali polja, jesu li ikad bila plavljena? ☐ da
B03.5)

☐ ne (preskoči na

B03.4.1 Ako jesu, koliko puta godišnje?

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

- ☐ više od 2 puta godišnje
☐ jednom na dvije godine
drugo _____
- ☐ dva puta godišnje
☐ manje od jednom na dvije godine
- ☐ Jednom
☐

B03.5 Ako ste imali polja, u kakvom stanju je zemlja obično bila?

- ☐ močvarasta
☐ pogodna za obradu
☐ drugo _____

B03.6 Ako ste imali polja, jeste li upotrebljavali pesticide na vašim poljima?

- ☐ da
☐ ne

B03.6.1 Ako da, koliko pesticida ste koristili godišnje?

--	--	--

 litara

B03.6.2 Ime pesticida koje ste upotrebljavali: _____

B03.7 Ako ste imali polja, jeste li upotrebljavali herbicide na vašim poljima?

- ☐ da
☐ ne

B03.7.1 Ako da, koliko herbicida ste koristili godišnje?

--	--	--

 litara

B03.7.2 Ime herbicida koje ste upotrebljavali: _____

B04. Jeste li imali livade? ☐ da ☐ ne (preskoči do B05)

B04.1 Gdje su vaše livade bile smještene?

Mjesto/selo (opisati lokaciju)

B04.2 Ako ste imali životinje, jesu li se pasle na vašim livadama? ☐ da ☐ ne

B05.

- B05.1 Jeste li imali male bašte? ☐ da ☐ ne
- B05.2 Jeste li imali šume? ☐ da ☐ ne
- B05.3 Jeste li imali vinograd? ☐ da ☐ ne

C03.3 Sijete li žito i **dan**as? ☐ da ☐ ne

C03.3.1 Ako da, sijete li žito svake godine? ☐ da ☐ ne

C03.3.1.1 Ako ne, kad sijete žito?

- ☐ svake 2 godine
☐ nikad
- ☐ svake 3 godine
☐ drugo _____
- ☐ svakih 5 godina

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

C03.4 Jesu li sada polja plavljena? ☐ da ☐ ne (preskoči do C03.5)

C03.4.1 Ako jesu, koliko puta godišnje?

- ☐ više od 2 puta godišnje ☐ dva puta godišnje ☐ Jednom
☐ jednom na dvije godine ☐ manje od jednom na dvije godine ☐
drugo _____

C03.5 Ako imate polja, u kakvom je stanju zemlja?

- ☐ močvarasta ☐ pogodna za obradu ☐ drugo _____

C03.6 Ako imate polja, upotrebljavate li pesticide na vašim poljima?

- ☐ da ☐ ne

C03.6.1 Ako da, koliko pesticida koristite godišnje?

--	--	--

 litara

C03.6.2 Ime pesticida koje upotrebljavate: _____

C03.7 Ako imate polja, upotrebljavate li herbicide na poljima?

- ☐ da ☐ ne

C03.7.1 Ako da, koliko herbicida koristite godišnje?

--	--	--

 litara

C03.7.2 Ime herbicida koje upotrebljavate: _____

C04. Imate li livade? ☐ da ☐ ne (preskoči do C05)

C04.1 Gdje su vaše livade smještene?

Mjesto/selo (opisati lokaciju)

C04.2 Ako imate životinje, pasu li na vašim livadama? ☐ da ☐ ne

C05.

C05.1 Imate li male bašte? ☐ da ☐ ne

C05.2 Imate li male šume? ☐ da ☐ ne

C05.3 Imate li vinograd? ☐ da ☐ ne

B06. Jeste li **prije 20-30 godina** nakon vršidbe odvajali stabiljke korova od žita?

- ☐ da ☐ ne

B06.1 Ako DA, je li ipak ostajalo nešto stabiljki korova u žitu?

- ☐ uvijek ☐ ponekad ☐ nikad

B07. Jeste li ikad prali žito?

- ☐ uvijek ☐ ponekad ☐ nikad

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

B08. Jeste li nakon vršidbe, odvajali sjemenke korova od žita?

☐ da

☐ ne

B08.1 Ako ne, jeste li ikad vidjali sjemenke korova između žita?

☐ uvijek

☐ ponekad

☐ nikad (preskoči

do B09)

B08.2 Ako ste odvajali sjemenke, kako često ste ih odvajali?

☐ uvijek

☐ ponekad

☐ nikad

B08.3 Poslije odvajanja, jeste li viđali sjemenke korova između žita?

☐ uvijek

☐ ponekad

☐ nikad

B08.4 Što ste učinili sa sjemenkama korova poslije odvajanja?

☐ Hrana za stoku/perad

☐ Bacanje u smeće

☐ Bacanje u gnoj

☐ ostalo_____

B09. Koliko dugo nakon žetve su žito, kukuruz ili drugi usjevi ostajali na polju?

☐ Nisam ih ostavljao vani

☐ danima

☐ tjednima

☐ Više od mjesec dana

B10. Jeste li skladištili žito i ostale usjeve?

☐ Uvijek

☐ Ponekad

☐ Nikad (preskoči

na B11)

B10.1 Gdje ste čuvali usjeve?

☐ Tavan

☐ Ambar

☐ Drugo_____

B10.2 Kakvi su bili prostori u kojima ste ih čuvali?

☐ Vlažni

☐ Suhi

☐ Ostalo_____

B10.3 Koliko dugo nakon žetve su usjevi ostajali na tavanu ili u ambaru itd.?

☐ manje od jednog mjeseca

☐ 6 mjeseci – 1 godine

☐ više od jedne godine

☐ 1 – 6 mjeseci

☐ Nikad

B11. Jeste li ikada primjetili plijesan ili druge nečistoće na pohranjenom žitu/drugim usjevima?

☐ Uvijek

☐ Ponekad

☐ Nikad (Preskoči

do B12)

B11.1 Ako ste primjetili plijesan, što ste uradili?

☐ Hrana za svinje

☐ Hrana za stoku

☐ Hrana za druge

☐ životinje

☐ Bacanje u gnoj

☐ Bacanje u smeće

☐ Ništa

C08.3 Poslije odvajanja, viđate li **danas** sjemenke korova između žita?

☐ uvijek

☐ ponekad

☐ nikad

C08.4 Što učinite sa sjemenkama korova poslije odvajanja?

☐ Hrana za stoku/perad

☐ Bacanje u smeće

☐ Bacanje u gnoj

☐ ostalo_____

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

C09. Koliko dugo nakon žetve žito, kukuruz ili drugi usjevi ostaju na polju?

- ☐ nikad ☐ danima ☐ tjednima
☐ više od mjesec dana

C10. Skladištite li žito i ostale usjeve ?

- ☐ Uvijek ☐ Ponekad ☐ Nikad (preskoči na B11)

C10.1 Gdje čuvate usjeve?

- ☐ Tavan ☐ Ambar ☐ Ostalo_____

C10.2 Kakvi su prostori u kojima čuvate usjeve?

- ☐ Vlažni ☐ Suhi ☐ Ostalo_____

C10.3 Koliko dugo nakon žetve ostaju usjevi na tavanu ili u ambaru?

- ☐ manje od jednog mjeseca ☐ 1 – 6 mjeseci ☐ 6 mjeseci – 1 godine
☐ više od jedne godine ☐ Nikad

C11. Primjećujete li plijesan ili druge nečistoće na pohranjenom žitu/drugim usjevima?

- ☐ Uvijek ☐ ponekad ☐ nikad (Preskoči do C12)

C11.1 Ako sada primjetite pljesan na usjevima, što uradite?

- ☐ Hrana za svinje ☐ Hrana za stoku ☐ Hrana za druge životinje
☐ Bacanje u gnoj ☐ Bacanje u smeće ☐ Ništa

B12. Jeste li **prije 20-30 godina** obično sami mljeli svoje žito?

- ☐ Uvijek ☐ Ponekad ☐ Nikad (Preskoči do B13)

B12.1 Ako jeste, gdje ste ga mljeli?

- ☐ Doma ☐ kod mlinara ☐ Ostalo_____

B12.2 Ako ste ga vozili u mlin, jeste li dobivali brašno od vašeg žita?

- ☐ Uvijek ☐ Ponekad ☐ Nikad ☐ Ne znam

B13. Jeste li pekli kruh prije 20-30 godina?

- ☐ Nikad ☐ manje od 25% ☐ 25% - 50%
☐ 50% - 75% ☐ više od 75% ☐ ostalo_____

B13.1 Ako ste pekli kruh, odakle ste dobivali brašno?

- ☐ Mlinar ☐ Kupili ☐ Od našeg žita
☐ Ostalo_____

B13.2 Ako ste pekli kruh, koliko puta tjedno ste pekli?

puta tjedno

--	--

B13.2.1 Koliko kruhova ste ispekli odjednom?

--	--

 štruca

--	--

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

B13.2.2 Koliko je bila prosječna težina svake štruce?

kg / štrucu
(na jednu decimalu)

B13.3 Koliko štruca kruha tjedno je vaša obitelj obično pojela?

ca tjedno
(na jednu decimalu)

--	--	--

B13.3.1 Je li Vaša obitelj jela više ili manje kruha tjednom prije 20-30 godina?

☐ Manje nego sada
jednako

☐ Više nego sada

☐ Približno

B13.4 Koliko štruca ste vi sami pojeli u jednom tjednu?

--	--

štruca tjedno
(na jednu decimalu)

B13.4.1 Jeste li vi sami pojeli više ili manje štruca prije 20-30 godina?

☐ Manje nego sada
jednako

☐ Više nego sada

☐ Približno

C12. Meljete li **danas** sami svoje žito?

☐ Uvijek
na B13)

☐ Ponekad

☐ Nikad (Preskoči

C12.1 Ako da, gdje ga meljete?

☐ Doma

☐ Kod mlinara

☐ Ostalo _____

C12.2 Ako ga meljete u mlinu, dobivate li vaše žito?

☐ Uvijek

☐ Ponekad

☐ Nikad

C13. Pečete li sada kruh?

☐ Nikad

☐ manje od 25%

☐ 25% - 50%

☐ 50% - 75%

☐ više od 75%

☐ ostalo _____

C13.1 Ako pečete kruh, odakle je vaše brašno?

☐ Mlinar

☐ Kupili

☐ Od našeg žita

☐ Ostalo _____

C13.2 Ako pečete kruh, koliko puta tjedno pečete?

puta tjedno

C13.2.1 Koliko štruca ispečete odjednom?

štruca

C13.2.2 Koliko je prosječna težina štruce?
kg / štruci

--	--

(na jednu

decimalu)

C13.3 Koliko štruca tjedno pojede vaša obitelj?
štruca tjedno

--	--	--

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

(na jednu decimalu)

C13.4 Koliko štruca kruha tjedno Vi pojedete?

		štruca tjedno
		(na jednu decimalu)

C 13.5 Kada ste počeli kupovati redovito kruh u dućanu? Prije

		godina
----------------------	----------------------	--------

OPASKA: Molimo stanite i ispitanicima pokažite fotografije!

PRIJE 20-30 GODINA

B14.1 Ambrozija

biljka	B14.2.1 Jeste li ju viđali obično na vašim poljima?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
	B14.2.2 Jeste li ju viđali obično na vašim livadama?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
sjemenke	B14.2.3 Jeste li viđali njene sjemenke među sjemenjkama namjenjenim za brašno?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad

B14.2 Vučja Stopa

biljka	B14.2.1 Jeste li ju viđali obično na vašim poljima?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
--------	---	---------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

	B14.2.2 Jeste li ju viđali obično na vašim livadama?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
sjemenke	B14.2.3 Jeste li viđali njene sjemenke među sjemenjkama namjenjenim za brašno?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad

B14.3 Pirika

biljka	B14.2.1 Jeste li ju viđali obično na vašim poljima?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
	B14.2.2 Jeste li ju viđali obično na vašim livadama?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
sjemenke	B14.2.3 Jeste li viđali njene sjemenke među sjemenjkama namjenjenim za brašno?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad

B14.4 Kostan

biljka	B14.2.1 Jeste li ju viđali obično na vašim poljima?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
	B14.2.2 Jeste li ju viđali obično na vašim livadama?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
sjemenke	B14.2.3 Jeste li viđali njene sjemenke među sjemenjkama namjenjenim za brašno?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad

Opaska! Ovdje pokazati fotografije biljka.

DANAS

C14.1 Ambrozija

biljka	B14.2.1 Viđate li ju obično na vašim poljima?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
	B14.2.2 Viđate li ju obično na vašim livadama?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
sjemenke	B14.2.3 Viđate li njene sjemenke među sjemenkama namjenjenim za brašno?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad

C14.2 Vučja Stopa

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

biljka	B14.2.1 Viđate li ju obično na vašim poljima?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
	B14.2.2 Viđate li ju obično viđate na vašim livadama?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
sjemenke	B14.2.3 Viđate njene sjemenke među sjemenkama namjenjenim za brašno?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad

C14.3 Pirika

biljka	B14.2.1 Viđate li ju obično na vašim poljima?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
	B14.2.2 Viđate li ju na vašim livadama?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
sjemenke	B14.2.3 Viđate li njene sjemenke među sjemenkama namjenjenim za brašno?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad

C14.4 Kostan

biljka	B14.2.1 Viđate li ju obično na vašim poljima?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
	B14.2.2 Viđate li ju obično na vašim livadama?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad
sjemenke	B14.2.3 Viđate li njene sjemenke među sjemenkama namjenjenim za brašno?	☐ uvijek	☐ ponekad	☐ nikad

B15. Od kuda se vaše kućanstvo **prije 20-30 godina** snabdijevalo s pitkom vodom prije 20-30 godina?

- | | | |
|--|--|---|
| ☐ samo naš bunar sistem
☐ samo kupljena voda vodovodni sistem
☐ arteški bunar i vodovodni sistem
ostalo_____ | ☐ samo arteški bunar
☐ naš i arteški bunar
☐ vodovodni sistem i kupljena voda | ☐ samo vodovodni
☐ naš bunar i
☐ |
|--|--|---|

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

B16. Jeste li pili mlijeko (ili jeste li ga jeli sa žgancima) prije 20-30 ?

☐ da ☐ ne (Preskoči na B17)

B16.1 Ako da, koliko ste ga u čašama pili dnevno?

čaša

B16.1.1 Gdje ste obično nabavljali mlijeko?

☐ Većinom od vlastitih krava
susjeda

☐ Većinom iz dućana

☐ Većinom od

☐ Od vlastitih krava i iz dućana
dućana

☐ Vlastito i od susjeda

☐ Od susjeda i iz

☐ Vlastite krave, dućan, susjed

☐ Ostalo _____

B16.2 Jeste li redovito (dnevno) koristili mliječne proizvode?

udjelu? _____ Koliko puta na tjedan? _____ Je li bilo vlastito i u kojem

%

B16.2.1. ☐ da ☐ ne

B16.2.2 ☐ da ☐ ne

B17. Koliko puta ste tjedno jeli meso i koje vrste?

Je li bilo vlastito i u kojem udjelu?

B17.11 _____ puta tjedno
%

B17.12 ☐ da ☐ ne

C15. Od kuda se vaše kućanstvo danas snabdijeva s pitkom vodom ?

☐ Samo naš bunar
sistem

☐ samo arteški bunar

☐ samo vodovodni

☐ samo kupljena voda
vodovodni sistem

☐ naš i arteški bunar

☐ naš bunar i

☐ naš bunar i kupljena voda
kupljena voda

☐ arteški bunar i vodovodni sistem

☐ arteški bunar i

☐ vodovodni sistem i kupljena voda

☐ ostalo _____

C16. Pijete li mlijeko i jedete li ga sa žgancima?

☐ da

☐ ne (Preskoči na C17)

C16.1 Ako da, koliko dnevno popijete čaša mlijeka?

čaša na dan

C16.1.1 Od kuda obično dobivate mlijeko?

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--

- | | | |
|---|---|--|
| ☐ Većinom od vlastitih krava
susjeda
☐ Od vlastitih krava i iz dućana
dućana
☐ Vlastite krave, dućan, susjed | ☐ Većinom iz dućana
☐ Vlastito i od susjeda
☐ Ostalo _____ | ☐ Većinom od
☐ Od susjeda i iz
☐ Ostalo _____ |
|---|---|--|

C16.2 Što koristite od mliječnih proizvoda?

koliko puta na tjedan?

Je li bilo vlastito i u kojem udjelu?

C16.2.1	%	<table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td></tr> </table>			C16.2.12 ☐ da ☐ ne	<table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> </table>			

C17. Koliko puta tjedno jedete meso i koje vrste?

Je li vlastito i u kojem udjelu?

C17.11 Puta tjedno	%	<table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td></tr> </table>			C17.12 ☐ da ☐ ne	<table border="1" style="width: 40px; height: 20px;"> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> </table>			

D01. Što je izvor vaših primanja?

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ zemljoradnja

☐ medicinska sestra
(suprugov prihod)
☐ roditelji
☐ ostalo _____ | ☐ radnik

☐ penzija

☐ država | ☐ učitelj/ica

☐ domaćica

☐ privatnik |
|---|--|---|

D01.1 Koliko su vaša mjesečna primanja (KUNA mjesečno)?

- | | | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| ☐ < 1500 | ☐ 1500 – 3000 | ☐ 3000 – 5000 | ☐ > 5000 |
|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|

D01.2. Je li kod Vas postavljena dijagnoza

- hipertenzije (visoki tlak) ☐ šećerne bolesti ☐ policistične bolesti bubrega ☐ glomerulonefritisa ☐

D02. Jeste li ikad čuli za nefropatiju/nefritis?

- ☐ da ☐ ne

D02.1 Ako da, od koga ste čuli za nefropatiju/nefritis?

- | | | |
|--|---|--|
| ☐ doktora / medicinske sestre
☐ TV / radio/ novine
☐ ostalo _____ | ☐ znanstvenika, stručnjaka
☐ škola | ☐ rodbine
☐ drugih ljudi iz |
|--|---|--|

D02.2 Što mislite, koji je izvor te bolesti (nefritisa/nefropatije)?

- | | | |
|---|---|---|
| ☐ hipertenzija (visoki tlak)
☐ šećerna bolest
☐ lijekovi uzimani tijekom djetinstva
☐ zaraza od svinja | ☐ tuberkuloza
☐ upala
☐ rad
☐ prehrana | ☐ prehlada
☐ nasljeđe
☐ voda
☐ drugo _____ |
|---|---|---|

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

D03. Je li Vam ikada do sada postavljena dijagnoza bubrežne bolesti (nefritisa/nefropatije)?

☐ da

☐ ne (preskoči do D04)

D03.1 Ako da, kada?

--	--

mjesec

--	--	--	--

godina

D04. Poznajete li ljude koji imaju nefropatiju/nefritis?

☐ da

☐ ne

D05. Je li kod nekog od članova vaše obitelji ikada postavljena dijagnoza bubrežne bolesti (nefritisa)?

☐ da

☐ ne (preskoči do D06)

☐ ne znam (preskoči do D06)

Ako da, kog koga?

D05.1

☐ žene

☐ muža

☐ kćeri

☐ sinova

☐ zetova

☐

☐ snaha

☐ unuka

☐ brata

☐ sestre

☐ bake

☐ djeda

☐ punca

☐ punice

☐ ujka

☐ ujne

☐ strica

☐ strine

☐ tetka

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

D06. Jeste li imali nekih drugih problema s bubrezima ili mokraćnim sustavom?

☐ da

☐ ne (preskoči do D07)

D06.1 Ako da, koji problem?

- ☐ bubrežni kamenci
- ☐ tuberkuloza bubrega
- ☐ bubrežna cista
- ☐ upale mokraćnih puteva
- vezikoureteralni refluks
- ☐ Ostalo _____

- ☐ smetnje s mokrenjem
- ☐ Tumor/rak
- ☐ Dijabetička nefropatija
- ☐ policistični bubrezi

- ☐ Lupus
- ☐ upala bubrega
- ☐ glomerulonefritis
- ☐

D07. Je li netko od članova vaše obitelji imao drugih problema s bubrezima ili mokraćnim sustavom?

☐ da

☐ ne (Preskoči na D08)

D07.1.1 Ako da, koji problem ?

Supružnici:

- | | | |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ☐ Žena ☐ muž ☐ bubrežni kamenci ☐ tuberkuloza bubrega ☐ bubrežna cista ☐ upale mokraćnih puteva refluks ☐ Ostalo _____ | <ul style="list-style-type: none"> ☐ smetnje s mokrenjem ☐ Tumor/rak ☐ Dijabetička nefropatija ☐ policistični bubrezi | <ul style="list-style-type: none"> ☐ Lupus ☐ upala bubrega ☐ glomerulonefritis ☐ vezikoureteralni |
|--|---|---|

D07.2.1. Djeca:

☐ kćeri ☐ sinovi ☐ zetovi ☐ snahe

☐ unuke

☐ unuci ☐ ostali _____

D07.2.2. Ako da, koji problem?

- ☐ bubrežni kamenci
- ☐ tuberkuloza bubrega
- ☐ bubrežna cista
- glomerulonefritis
- ☐ upale mokraćnih puteva
- vezikoureteralni refluks
- ☐ Ostalo _____

- ☐ smetnje s mokrenjem
- ☐ Tumor/rak
- ☐ Dijabetička nefropatija
- ☐ policistični bubrezi

- ☐ Lupus
- ☐ upala bubrega
- ☐
- ☐

D07.3.1. Ostala rodbina

- | | | | |
|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ☐ brat ☐ tetak | <ul style="list-style-type: none"> ☐ sestra ☐ teta ☐ punica | <ul style="list-style-type: none"> ☐ baka ☐ djed ☐ ujak ☐ ujna | <ul style="list-style-type: none"> ☐ punac ☐ stric ☐ |
|---|---|--|--|

strina

D07.3.2. Ako da, koji problem?

- ☐ bubrežni kamenci
- ☐ tuberkuloza bubrega
- ☐ bubrežna cista
- glomerulonefritis
- ☐ upale mokraćnih puteva
- vezikoureteralni refluks
- ☐ Ostalo _____

- ☐ smetnje s mokrenjem
- ☐ Tumor/rak
- ☐ Dijabetička nefropatija
- ☐ policistični bubrezi

- ☐ Lupus
- ☐ upala bubrega
- ☐
- ☐

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

D08. Je li vam ikad postavljena diagnoza raka? ☐ da ☐ ne (preskoči do D09)

D08.1 Ako da, koji tip?

- | | | |
|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| ☐ prostate | ☐ debelog crijeva | ☐ dojke |
| ☐ pluća | ☐ bubrega | ☐ mokraćnog |
| mjechura | | |
| ☐ kosti | ☐ uretera | ☐ jajnika |
| ☐ leukemija | ☐ želuca | ☐ maternice |
| ☐ kože | ☐ vrata,grkljana | ☐ drugo_____ |

D08.2 Ako da, kada?

mjesec

--	--

 /

--	--	--	--

 godina

D08.2.1 Jeste li zbog toga liječeni?

☐ da ☐ ne

D08.2.2 Ako da, kada?

godine

--	--	--	--

D08.2.3. Jeste li operirani?

☐ da ☐ ne

D08.2.4. Ako da, koje godine?

godine

--	--	--	--

D08.2.5. Gdje ste operirani? Mjesto_____

D09. Je li kod kojeg od vaših članova obitelji postavljena diagnoza raka (karcinoma)?

☐ da ☐ ne (preskoči do kraja)

D09.1 supružnici: ☐ Žena ☐ muž

D09.1.1. Ako da, koji tip?

- | | | |
|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| ☐ prostate | ☐ debelog crijeva | ☐ dojke |
| ☐ pluća | ☐ bubrega | ☐ mokraćnog |
| mjechura | | |
| ☐ kosti | ☐ uretera | ☐ jajnika |
| ☐ leukemija | ☐ želuca | ☐ maternice |
| ☐ kože | ☐ vrata,grkljana | ☐ drugo_____ |

D09.2 Djeca:

☐ kćeri ☐ sinovi ☐ zetovi ☐ snahe ☐ unuke ☐ unuci ☐ ostali_____

D09.2.1. Ako da, koji tip?

- | | | |
|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| ☐ prostate | ☐ debelog crijeva | ☐ dojke |
| ☐ pluća | ☐ bubrega | ☐ mokraćnog |
| mjechura | | |
| ☐ kosti | ☐ uretera | ☐ jajnika |
| ☐ leukemija | ☐ želuca | ☐ maternice |
| ☐ kože | ☐ vrata,grkljana | ☐ drugo_____ |

Endemska nefropatija

A: Osnovni podaci

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

D09.2.2. Ostala rodbina:

- ☐ brat ☐ sestra ☐ baka ☐ djed
☐ punac ☐ tetak ☐ teta ☐ punica ☐ ujak ☐ ujna ☐
stric ☐ strina

D09.2.2.1. Ako da, koji tip?

- ☐ prostate ☐ debelog crijeva ☐ dojke
☐ pluća ☐ bubrega ☐ mokraćnog
mjehura ☐ uretera ☐ jajnika
☐ kosti ☐ želuca ☐ maternice
☐ leukemija ☐ vrata,grkljana ☐ drugo _____
☐ kože

Kraj razgovora:

--	--	--	--

E01. Ocjena suradljivosti bolesnika:

- ☐ Vrlo suradljiv ☐ suradljiv ☐ nije suradljiv