

Истраживања балканске ендемске нефропатије у Србији: како даље?

Љубица Ђукановић¹, Владисав Стефановић¹, Гордана Баста-Јовановић², Даница Буквић³, Стеван Глоговац⁴, Јован Димитријевић⁵, Сунчица Ђурић⁶, Славенка Јанковић², Љиљана Лукић⁷, Ивко Марић³, Јован Николић⁵, Ивана Новаковић², Весна Пејовић³, Снежана Радисављевић⁶, Ненад Ракић⁸, Војин Савић⁹

¹Академија медицинских наука, Српско лекарско друштво, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Специјална болница за ендемску нефропатију, Лазаревац, Србија;

⁴Здравствени центар, Лесковац, Србија;

⁵Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁶Здравствени центар, Ћуприја, Србија;

⁷Интернационални дијализа центар, Бијељина, Република Српска;

⁸Здравствени центар, Пожаревац, Србија;

⁹Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Балканска ендемска нефропатија (БЕН) је и после педесет година истраживања остала нерешена загонетка. Академија медицинских наука Српског лекарског друштва организовала је округли сто на којем се расправљало о најактуелнијим нерешеним проблемима БЕН. У овом чланку су сажето приказана излагања, дискусије и закључци с овог скупа. Током протеклих педесет година у свим жариштима БЕН запажено је да се болест јавља код све старијих особа и да је њен ток спорији. Подаци о њеној инциденцији нису усаглашени, а често су процењивани само на основу података о броју болесника са БЕН који су започињали лечење хемодијализама. У Србији болесници са БЕН чине 6,5% популације која се лечи хемодијализама; тај проценат се разликује у појединим центрима смештеним у жариштима БЕН и креће се од 5% (Лесковац) до 46% (Лазаревац). Одржавање високе преваленције БЕН међу овим болесницима показује да БЕН не ишчезава. Поред тога, описано је да су микроалбуминурија и нискомолекуларна протеинурија значајно чешће код деце из породица „оптерећених“ БЕН него породица у којима ова болест не постоји. Етиологија БЕН и даље је непозната упркос бројним испитивањима улоге генетских и чинилаца спољне средине. Данас је поново веома актуелна хипотеза о улози аристорихичне киселине, али не треба занемарити ни недовољно испитану улогу вируса и геохемијских и генетских чинилаца. Морфолошке промене у БЕН су неспецифичне и одликују се дисеминованим пољима ацелуларне интерстицијске фиброзе, тубулске атрофије и променама на прегломеруларним и постгломеруларним крвним судовима. Нове методе имунохистохемије и молекуларне биологије пружају могућност нових приступа. Удруженост малигних тумора горњег уротелијума и БЕН добро је позната. Новији радови показују да су се током протеклих неколико деценија значајно промениле демографске особине оболелих особа, преваленције тумора у појединим подручјима и особине самих тумора. Даља истраживања БЕН треба усмерити ка утврђивању стварне инциденције и преваленције овог обољења у појединим жариштима, провери етиолошке улоге многих недовољно испитаних чинилаца и патоморфолошких особинама болести уз примену савремених метода.

Кључне речи: балканска ендемска нефропатија; епидемиологија; етиологија

УВОД

Педесет година од првог описа балканске ендемске нефропатије (БЕН) у Србији [1] обележило је неколико стручних и научних састанака одржаних у Нишу, Лазаревцу и Београду. На њима су приказани прегледи бројних и обимних досадашњих истраживања и резултати савремених истраживања која се врше у свим земљама у којима се ова болест јавља. Показало се да су и после педесет година многа питања о БЕН остала без одговора, а у међувремену су се појавила и нова. Током последње деценије двадесетог века догађаји на Балкану су готово зауставили истраживања БЕН. Међутим, нерешена питања о овој болести и бољи услови за истраживачки рад подстичу да се овој бо-

лести поново поклонити пуна пажња. Од свих балканских земаља Србија је најугроженија овом болешћу и због тога и најпозванија да се бави њеним истраживањем. Као допринос већ постојећим иницијативама за оживљавање истраживања БЕН Академија медицинских наука Српског лекарског друштва организовала је маја 2008. године округли сто под називом „Истраживања ендемске нефропатије у Србији. Како даље?“. На том састанку се расправљало управо о отвореним питањима о БЕН којима би најпре требало посветити пажњу. У овом чланку биће сажето приказана излагања и дискусије с овог округлог стола, као и закључци који представљају смернице за даља истраживања БЕН у Србији.

Correspondence to:

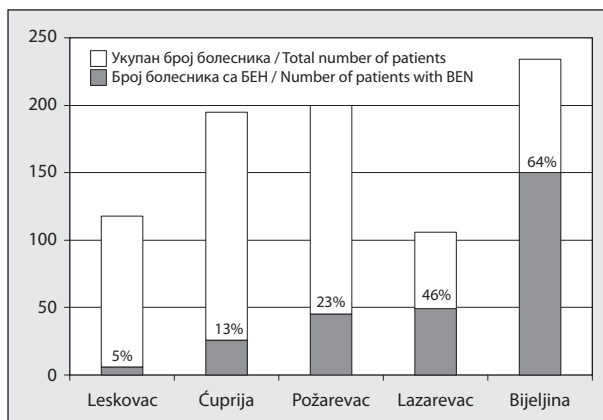
Ljubica ĐUKANOVIĆ
Pere Velimirovića 54/15
11000 Beograd, Srbija
ljubicadjukanovic@yahoo.com

**ПРОМЕНЕ ЕПИДЕМИОЛОШКИХ ОДЛИКА
БАЛКАНСКЕ ЕНДЕМСКЕ НЕФРОПАТИЈЕ ТОКОМ
ПЕДЕСЕТ ГОДИНА ОД ОПИСА БОЛЕСТИ**

БЕН је у Србији прво запажена и описана у селу Шопић крај Лазареваца [1]. Крајем шездесетих и током седамдесетих година двадесетог века урађена су обимна теренска истраживања ове болести у Србији која су омогућила да се утврди распрострањеност и учесталост болести у појединим жариштима [2-6]. Истовремено је описана и њена клиничка слика и закључено да је то хронична, породична, тубулоинтерстицијска болест бубрега која се јавља у ограниченим подручјима Балканског полуострва.

Током протеклих педесет година у свим жариштима БЕН запажено је да се болест јавља код све старијих особа и да је њен ток спорији. Подаци о њеној инциденцији нису усаглашени, па док група аутора из Ниша наводи да се у сливу Јужне Мораве инциденција БЕН све више смањује [7], подаци с подручја Колубаре говоре да се учесталост БЕН у том делу Србије не мења [8]. У неколико радова је учесталост БЕН током

последњих деценија процењивана на основу података о броју особа с овим обољењем које су започињале лечење хемодијализама. Према последњем извештају регистра болесника леченим дијализама и трансплантацијом у Србији и Црној Гори, болесници са БЕН чине 6,5% популације која се лечи хемодијализама [9]. Тај проценат је веома различит у појединим центрима за хемодијализу смештеним у близини жаришта БЕН. Тако је 2007. године у Центру за хемодијализу у Лесковцу међу свим болесницима на овој терапији било 5% болесника чије је основно обољење било БЕН, у Пожаревцу 22,5%, а у Лазаревцу 46%. Још већи проценат су чинили болесници са БЕН у Центру за хемодијализу у Бијељини (Графикон 1). Међутим, и у време првих истраживања БЕН показане су значајне разлике у учесталости ове болести у појединим ендемским жариштима које се подударују са данас утврђеним разликама у заступљености болесника са БЕН међу болесницима на хемодијализи. Ипак, релативна учесталост болесника са БЕН међу болесницима који се лече хемодијализама није се подједнако мењала у појединим центрима. Тако су у Центру за хемодијализу у Пожаревцу болесници са БЕН чинили 32% укупне популације на хемодијализи у периоду 1978-1998. године, а током следеће деценије 23%. У Лесковцу су у периоду 1980-1986. године болесници са БЕН чинили 34% свих болесника на хемодијализи, а већ у следећем седмогодишњем периоду само 16%. Када се посматра промена броја нових болесника са БЕН на хемодијализи у односу на број нових болесника са другим болестима бубрега у краћем временском периоду, уочава се да је тај однос релативно стабилан (Табела 1). Међутим, подаци из Лазареваца показују сталан број нових болесника са БЕН, а веће промене броја болесника са другим обољењима бубрега који су започињали лечење хемодијализама. Ове промене су настале зато што Центар за хемодијализу у Лазаревцу прихвата на лечење и болеснике из Београда којима тамо није могла да се обезбеди одговарајућа нега. Зато је број нових болесника зависио од оптерећености центара за хемодијализу у Београду, а не само од преваленције терминалне инсуфицијенције бубрега у општини Лазаревац.



Графикон 1. Број болесника са балканском ендемском нефропатијом (БЕН) и укупан број болесника лечених редовним хемодијализама на крају 2007. године у центрима за хемодијализу смештеним у жаришним подручјима

Graph 1. Number of patients with Balkan endemic nephropathy (BEN) and total number of patients treated with regular haemodialysis at the end of 2007 in haemodialysis centers situated in endemic foci

Табела 1. Број болесника са балканском ендемском нефропатијом (БЕН) и укупан број нових болесника који су започели лечење хемодијализама у периоду 2000-2007. године у три центра смештена у ендемским подручјима

Table 1. Number of patients with Balkan endemic nephropathy (BEN) and total number of patients starting haemodialysis treatment in the period from 2000 to 2007 in three centres situated in endemic regions

Центар Centre	Болесници Patients	Година/Year								Укупно Total
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Čuprija	Са БЕН With BEN	1	2	0	0	2	1	3	1	10 (6.1%)
	Нови New	13	15	15	21	20	18	28	34	164
Lazarevac	Са БЕН With BEN	8	11	8	6	7	7	8	5	60 (24%)
	Нови New	24	19	27	28	28	53	36	31	246
Bijeljina	Са БЕН With BEN	18	19	22	27	18	21	23	27	175 (52%)
	Нови New	30	30	47	47	42	41	46	54	337

Поставља се питање који су то чиниоци утицали на различите промене у преваленцији БЕН у појединим ендемским жариштима. Запажа се да се током последњих година сталан број болесника са БЕН у Центру за хемодијализу у Ђуприји одржава због доласка болесника са БЕН с Косова и Метохије, па је од 15 болесника са БЕН који су 2007. године лечени у овом центру чак девет било с Косова и Метохије. Када је испитана промена броја болесника са БЕН из појединих ендемских села који су лечени хемодијализом у Лесковцу, показало се да се он у периоду 1980-2007. године смањивао у свим селима осим у селу Велико Бријање. Нефролошкој амбуланту у Пожаревцу често се јављају чланови породица са БЕН који живе у иностранству а код којих се развила болест, понекад већ до узнапредовалог стадијума, док се број болесника са БЕН на хемодијализи из појединих, готово опустелих села, веома смањило. Може се претпоставити да су на инциденцију и преваленцију болесника са БЕН лечених хемодијализама у појединим центрима утицале миграције становништва с простора претходне Југославије током деведесетих година двадесетог века, као и миграције из села у градове. Да ли је мали број болесника из појединих села последица смањења броја становника у тим селима? Велики проценат болесника с хроничним болестима бубрега не доживи терминалну инсуфицијенцију бубрега, па је процена учесталости БЕН на основу инциденције и преваленције ове болести међу болесницима на хемодијализи само груби показатељ стварне учесталости болести. Ово посебно зато што се ток БЕН током протеклих деценија продужио и што се код већине болесника не развије терминална инсуфицијенција бубрега до краја живота, а најчешће умиру услед кардиоваскуларних обољења [10].

Све то упућује на неопходност нових теренских истраживања, јер једино она могу да утврде преваленцију БЕН у појединим ендемским жариштима и допринесу проналажењу чинилаца који су утицали на инциденцију и преваленцију болести. Како су два недавно изведена обимна теренска испитивања у селима у подручју Колубаре показала да се нови болесници откривају само у породицама у којима су већ раније били регистровани оболели од БЕН [8, 11], следећа испитивања треба, пре свега, усмерити ка породицама „оптерећеним” овом болешћу. При том би требало учинити напор и потражити потомке из породица са БЕН расуте широм наше земље и света и проверити учесталост болести међу њима. Све ово указује на то да су епидемиолошка истраживања БЕН поново актуелна и један од приоритета у истраживањима ове болести. Географски информациони систем би могао да се примени у испитивању повезаности БЕН и фактора спољашње средине, као што су разна неорганска и органска једињења садржана у води за пиће и у тлу.

Оправданост нових теренских истраживања БЕН, упркос мишљењима појединих аутора да болест ишчезава, произлази не само из података о одржавању високе преваленције БЕН међу болесницима који се лече хемодијализама, него и из резултата добијених у два

недавно урађена испитивања деце из породица „оптерећених” са БЕН. У једној од ових студија детаљно је испитано 29 деце болесника са БЕН лечених хемодијализама у Ђуприји и 28 деце болесника са другим обољењима бубрега (контролна група). Док је у групи деце из породица са БЕН откривена микроалбуминурија код једног детета, алфа-1 микроглобулинурија код три, а бета-2 микроглобулинурија код четири детета, код свих испитаника контролне групе излучивање ових протеина урином било је у границама нормалних вредности [12]. Слични резултати добијени су скрининг-студијом у селу Петка која је обухватила 50 деце из породица „оптерећених” са БЕН и 25 деце из породица у којима досада није откривена ова болест. Микроалбуминурија је дијагностикована код 12 деце из прве групе, од којих је троје имало и алфа-1 микроглобулинурију, и три детета из друге групе, где је алфа-1 микроглобулинурија установљена код једног детета (необјављени резултати). Већа преваленција БЕН на подручју Колубаре него у Поморављу доказана је у испитивањима током седамдесетих година двадесетог века, а на ту разлику указује и различита преваленција БЕН међу особама на хемодијализи из ова два подручја. Ипак, у оба подручја су код деце из породица са БЕН откривене микроалбуминурија и нискомолекуларна протеинурија, што указује на тубулска оштећења већ у детињству и захтева даља истраживања.

Досада су испитивања деце из породица са БЕН била ретка, јер се сматра да се болест не јавља пре осамнаесте године. Ипак, веома је значајна студија Наде Чалић-Перишић и сарадника [13] и обимно истраживање Стефановића и сарадника [14]. Посебно су занимљиви резултати Стефановића и сарадника, који су 15 година после поменутих испитивања деце урадили контролне прегледе тих испитаника. Они нису открили патолошке налазе у урину особа које су имале протеинурију или бета-2 микроглобулинурију у првом испитивању (необјављени резултати). Било би врло значајно када би се слични контролни прегледи урадили и код особа укључених у студију Наде Чалић-Перишић и сарадника [13].

ПРИОРИТЕТИ У ИСТРАЖИВАЊИМА ЕТИОЛОГИЈЕ БАЛКАНСКЕ ЕНДЕМСКЕ НЕФРОПАТИЈЕ

БЕН је болест непознате етиологије, а како је то породична болест с ендемском расподелом, као могући узроци испитивани су чиниоци спољне средине и генетски чиниоци [15].

Данас је поново веома актуелна хипотеза о аристокличној киселини, која се налази у плодовима коровске биљке *Aristolochia clematitis*, као узроку БЕН [16, 17, 18]. Како ова биљка расте широм Европе, а према првим пилот-студијама, и на пољима ендемских и неендемских села, тешко је прихватити да је то једини или најзначајнији етиолошки фактор. Ипак, најновији радови захтевају детаљну проверу ових претпоставки. Иако су већ урађена обимна геохемијска испитивања

[19, 20, 21], чињеница да највеће жариште БЕН у Србији лежи на пољима лигнита захтева нова истраживања и провере. Такође, вирусна етиологија болести неколико пута је истицана [22, 23], али никада проверавана и систематски истраживана, па завређује поново пуну пажњу.

Улога генетских чинилаца непрекидно се истражује. Најупорније ова истраживања врши Тончева (*Toncheva*) са сарадницима [24, 25] која је и локализовала и специфични хромозомски маркер *3q25* код болесника са БЕН. Покушало се и са истраживањима полиморфизма појединих гена за које се претпостављало да би могли бити значајни у настанку БЕН. На округлом столу којем је посвећен овај чланак приказани су још необјављени резултати о већој учесталости полиморфизма *G915C* у гену за *TGF-β* код болесника са БЕН у односу на здраву популацију, као и у односу на групу болесника са другим типовима нефропатије. Супротно томе, у истом истраживању је утврђено да полиморфизми гена који контролишу систем ренин-ангиотензин-алдостерон, по свој прилици, немају удела у настанку БЕН. Уочено је да инсерционо-делециони полиморфизам гена за ангиотензин-конвертазу (*ACE I/D*) и полиморфизам гена *A1166C* за тип 1 рецептора за ангиотензин II (*AT1R A1166C*) имају сличну учесталост код болесника са БЕН и здравих испитаника, док су значајно чешћи код болесника са другим типовима нефропатије. Нове методе генетике, молекуларне биологије и опште биологије пружају и могућност за нове приступе и даља истраживања етиопатогенезе БЕН.

ПАТОХИСТОЛОШКА ИСТРАЖИВАЊА БАЛКАНСКЕ ЕНДЕМСКЕ НЕФРОПАТИЈЕ

Прва сазнања о патохистолошким променама у бубрезима болесника са БЕН стечена су на основу обдукционих анализа и односила су се на промене у одмаклој инсуфицијенцији бубрега. Радови који приказују патохистолошку анализу ткива бубрега добијеног биопсијом јављају се седамдесетих и осамдесетих година двадесетог века. Они су показали да су морфолошке промене у БЕН неспецифичне и одликују се дисеминованим пољима ацелуларне интерстицијске фиброзе и тубулске атрофије, која код болесника с инсуфицијенцијом бубрега постају шира, па чак и дифузна, док су гломерули очувани. Поред тога, запажене су промене на прегломеруларним и постгломеруларним крвним судовима које се налазе и у раним и у одмаклим стадијумима болести, а одликују се ПАС-позитивним субендотелијалним депозитима. Претпостављено је да промене на артериолама бубрега могу бити одговорне за развој мултифокалне, исхемијске нефросклерозе [26, 27]. Међутим, ни промене на крвним судовима нису специфичне, па је истицана сличност промена у БЕН с променама у аналгезичној, а посебно у нефропатији индукованој циклоспорином [27, 28]. Димитријевић [29, 30] истиче сличност раних промена у БЕН с променама у хеморагијској грозници с ренал-

ним синдромом, где је доказано оштећење ендотелних ћелија (ендотелитис) у којима се налазе антигени вируса узрочника ове инфекције. Због тога би било изузетно корисно урадити имунохистохемијско испитивање на ткиву бубрега с овим вирусним антигенима применом метода које нам раније нису биле доступне.

Последњих година веома су ретки радови о хистолошким променама у бубрезима болесника са БЕН. Развој нових метода имунохистохемије и молекуларне биологије пружа нове могућности. Експресија појединих адхезионих молекула на ендотелу или различитих фактора раста и њихова локализација могу допринети расветљавању готово непознате патогенезе промена у БЕН. Иако је указивано на могућу улогу епителијално-мезенхимске трансформације, она досада није проверавана у ткиву бубрега болесника са БЕН. Недавно је проучена и улога апоптозе у развоју интерстицијске фиброзе и атрофије тубула у БЕН [31], а најновији подаци показују да *TGF-β1*, познати фиброгенни фактор раста, може имати значајну улогу у развоју ових промена [32].

Све ове претпоставке захтевају даља систематска истраживања која би могла допринети расветљавању не само патогенезе, већ и етиологије БЕН, највеће непознанице у још нерешеној слагалици ове болести.

УДРУЖЕНОСТ МАЛИГНИХ ТУМОРА ГОРЊЕГ УРОТЕЛИЈУМА И БАЛКАНСКЕ ЕНДЕМСКЕ НЕФРОПАТИЈЕ

Током протекле четири деценије објављен је велики број радова о удружености малигнух тумора горњег уротелијума и БЕН [33, 34]. Последњих година у сливу Јужне Мораве у Србији забележено је истовремено смањивање инциденције ових тумора са смањењем инциденције БЕН [35]. С друге стране, Николић [36], на основу обимних ретроспективних истраживања тумора уротелијума у ендемским и неендемским подручјима Србије, описује промене у демографским особинама оболелих особа, промене преваленције тумора у појединим подручјима и промене особина самих тумора током протеклих неколико деценија. Ови резултати захтевају даља истовремена истраживања БЕН и тумора горњег уротелијума, посебно у местима у којима су забележени спорадични случајеви тумора, а која се не сматрају ендемским жариштима. Истраживања ових тумора неоспорно би допринела и расветљавању етиологије БЕН и тумора уротелијума, као у малигнух тумора уопште.

ЗАКЉУЧАК

Подаци о различитим инциденцијама БЕН у појединим ендемским жариштима претежно се заснивају на подацима о инциденцији болесника на хемодијализи. Због тога су неопходна обимнија теренска испитивања, како би се утврдиле стварна инциденција и превален-

ција БЕН, провериле разлике између појединих ендемских жаришта и истражили узроци њиховог настанка. Посебно треба испитати чланове породица „оптерећених” са БЕН, укључујући и оне који су напустили ендемска жаришта. Скрининг-испитивања деце из ендемских породица се, пре свега, препоручују у подручјима с високом преваленцијом ове болести.

Испитивање распрострањености коровске биљке *Aristolochia clematitis* у ендемским жариштима и одређивање концентрације аристокличне киселине у њеним плодовима, али и у намирницама које се користе у тим жариштима, треба да допринесе расветљавању улоге ових токсина у етиологији БЕН. Истраживањима улоге лигнита у етиологији БЕН треба посветити посебну пажњу у подручју Колубаре, а могућу улогу вируса треба проверити у обимним и понављаним истраживањима.

Генетским истраживањима треба приступити уз коришћење савремених метода. Треба их вршити уз истовремена детаљна патохистолошка испитивања ткива бубрега применом савремених имунохемијских и молекуларнобиолошких метода.

Даља истраживања тумора уротелијума треба усмерити ка испитивању узрока значајних промена у њиховој епидемиологији и патоморфолошким одликама које су забележене протеклих деценија.

НАПОМЕНА

Истраживања приказана у овом раду делом су финансирана средствима научноистраживачког пројекта број 145037 Министарства за науку Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Danilovic V, Djuric M, Mokranjac M, Stojimirovic B, Zivojinovic J, Stojakovic P. Nephritis chroniques provoquées par l'intoxication au plomb par voie digestive (farine). Presse méd. 1957; 65(90):2039-40.
- Danilović V, Naumović T, Velimirović D. Učestalost endemske nefropatije kod stanovnika opštine Lazarevac. Glas SANU. 1974; 286(25):105-13.
- Strahinjić S. Endemska nefropatija u dolini Južne Morave i donjih delova njenih pritoka. Simpozijum o endemskoj nefropatiji, Beograd 1970. Beograd: SANU; 1973.
- Velimirović D, Naumović T, Radovanović Z, Čirić G, Gajić D, Zirojević T, et al. Terensko ispitivanje raširenosti i učestalosti endemske nefropatije u opštini Lajkovac. In: Danilović V, editor. II simpozijum o endemskoj nefropatiji, Beograd, Lazarevac 1977. Beograd: SANU; 1979. p.39-46.
- Naumović T, Velimirović D. Medicinska geografija endemske nefropatije u regionu Kolubare. In: Petković S, editor. III simpozijum o endemskoj nefropatiji, Beograd, 1982. SANU, Naučni skupovi, knj. XXIII. Beograd: SANU; 1985. p.75-84.
- Radovanović Z. Topografska distribucija endemske nefropatije u SR Srbiji po naseljima. In: Zbornik radova III simpozijuma o endemskoj nefropatiji, Niš, 1975. Beograd: Documenta „Galenika”; 1977. p.30-39.
- Čukuranović R, Petrović B, Čukuranović Z, Stefanović V. Balkan endemic nephropathy: a decreasing incidence of the disease. Pathol Biol. 2000; 48:558-61.
- 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; 30:117-23.
- Radović M, Stošović M, Čirić S, Nešić V. Dvogodišnji izveštaj o lečenju bolesnika dijalizama i transplantacijom bubreга u Srbiji i Crnoj Gori, 2003 i 2004. Beograd: Klinički centar Srbije; 2006.
- Bukvić D, Janković S, Marić I, Stošović M, Arsenović A, Djukanović Lj. Today Balkan endemic nephropathy is a disease of elderly with a good prognosis. Clin Nephrol. 2009; 72:105-13.
- Bukvić D, Janković S, Arsenović A, Djukanović L. Balkan endemic nephropathy is still present in the Kolubara region, Serbia. Ren Fail. 2005; 27:565-9.
- Radisavljević S, Peco-Antić A, Kotur-Stevuljević J, Savić O. Structural and functional characteristics of urinary tract in offspring of Balkan endemic nephropathy patients. Srp Arh Celok Lek. 2010; 138(3-4):204-9.
- Čalić-Perišić N, Popović-Rolović M, Djukić D, Sindjić M, Mančić J. Rezultati ispitivanja dece iz porodica sa endemskom nefropatijom. Zbornik radova I kongresa nefrologa Jugoslavije, Beograd, 1979. Lazarevac: Institut za endemsku nefropatiju; 1981. p.129-133.
- Stefanović V, Mitić-Zlatković M, Čukuranović R, Vlahović P. Increased urinary protein excretion in children from families with Balkan endemic nephropathy. Nephron Clin Pract. 2003; 95:c116-20.
- Stefanovic V, Toncheva D, Atanasova S, Polenakovic M. Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. Am J Nephrol. 2006; 26:1-11.
- Ivic M. The problem of etiology of endemic nephropathy. Acta Fac Med Naiss. 1970; 1:29-37.
- Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104:12129-34.
- Grollman AP, Jelakovic B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2007; 18:2817-23.
- Radovanović Z, Marković-Denić Lj, Marinković J, Jevremović I, Janković S. Well water characteristics and the Balkan nephropathy. Nephron. 1991; 57:52-4.
- Radovanović Z, Edmunds WM. Groundwater chemistry and the incidence of Balkan endemic nephropathy. Environ Geochem Health. 1991; 13(2):43-9.
- Feder GL, Radovanovic Z, Finkelman RB. Relationship between wheatered coal deposits and the etiology of Balkan endemic nephropathy. Kidney Int. 1991; 40(Suppl 34):S9-S11.
- Apostolov K, Spasić P, Bojanić N. Evidence of a viral etiology in endemic (Balkan) nephropathy. Lancet. 1975; ii:1271-3.
- Uzelac-Keserović B, Spasić P, Bojanić N, Dimitrijević J, Lako B, Lepšanović Z, et al. Isolation of a coronavirus from kidney biopsies of endemic Balkan nephropathy patients. Nephron. 1991; 81:141-5.
- Toncheva D, Dimitrov T, Tzoneva M. Cytogenetic studies in Balkan endemic nephropathy. Nephron. 1988; 48:18-21.
- Toncheva D, Dimitrov T. Genetic predisposition to Balkan endemic nephropathy. Nephron. 1996; 72(4):564-9.
- Sindjić M. Pathomorphology of the kidneys in endemic nephropathy. Academie Serbe des Sciences et des Arts Bulletin. 1980; 69:127-40.
- Ferluga D, Hvala A, Vizjak A, Trnavcevic S, Halibasic A. Renal function, protein excretion and pathology of Balkan endemic nephropathy. III Light and electron micorscopy studies. Kidney Int. 1991; 40(Suppl 34):S54-67.
- Sindjić M. Morphological changes in kidneys affected by endemic nephropathy. In: Radovanović Z, Sindjić M, Polenaković M, Djukanović Lj, Petronić V. Endemska nefropatija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p.153-275.
- Dimitrijević J. Pathology of hanta viruses nephropathy – experience from Balkan. In: Vizjak A, Ferluga D, Bussolati G, editors. Update in Pathology. 19th ECP, Ljubljana; 2003. p.267-70.
- Dimitrijević J. Hantavirusna infekcija – patološki nalaz. In: Kovačević Z, Jovanović D, Gligić A, Škataric V, Dimitrijević J, Marković-Denić Lj, Rabrenović V, Čakanac R. Hemoragična groznica sa bubrežnim sindromom. Aleksandrovac: Red Apple doo; 2008. p.70-85.
- Savin M, Bumbaširević V, Djukanović Lj, Petronić V. The significance of apoptosis for early diagnosis of Balkan nephropathy. Nephrol

- Dial Transplant. 2001; 16(Suppl 6):30-2.
32. Djukanovic Lj, Ležaić V, Miljković Dj, Momčilović M, Bukvić D, Marić I, et al. Transforming growth factor- β 1 in Balkan endemic nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2009; 111:c127-32.
 33. Petković S. Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumours. *J Urol.* 1971; 114:858.
 34. Petronić V. Tumori gornjeg urotelijuma i endemska nefropatija. In: Radovanović Z, Sindjić M, Polenaković M, Djukanović Lj, Petronić V, editors. *Endemska nefropatija.* Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p.350-439.
 35. Marković N, Ignjatović I, Cukuranović R, Petrović B, Kocić B, Stefanović V. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery based study from 1969 to 1998. *Pathol Biol (Paris).* 2005; 53:26-9.
 36. Nikolić J. *Epidemijska nefropatija i tumori gornjeg urotela.* Beograd: Radunić doo; 2006.

Investigation of Balkan Endemic Nephropathy in Serbia: How to Proceed?

Ljubica Djukanović¹, Vladislav Stefanović¹, Gordana Basta-Jovanović², Danica Bukvić³, Stevan Glogovac⁴, Jovan Dimitrijević⁵, Sunčica Djurić⁶, Slavenka Janković², Ljiljana Lukić⁷, Ivko Marić³, Jovan Nikolić⁵, Ivana Novaković², Vesna Pejović³, Snežana Radisavljević⁶, Nenad Rakić⁸, Vojin Savić⁹

¹Academy of Medical Sciences, Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia; ²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ³Special Hospital for Endemic Nephropathy, Lazarevac, Serbia; ⁴Health Centre, Leskovac, Serbia; ⁵Clinic of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia; ⁶Health Centre, Čuprija, Serbia; ⁷International Dialysis Centre, Bijeljina, Republic of Srpska; ⁸Health Centre, Požarevac, Serbia; ⁹School of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Balkan endemic nephropathy (BEN) presents an unsolved puzzle despite fifty years of its investigation. Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society organized a round table discussion on current unsolved problems related to BEN. The present paper summarizes presentations, discussion and conclusions of this meeting. During the last fifty years, the course of BEN prolonged and it shifted towards the older age in all endemic foci. Data on the incidence of BEN have been controversial and frequently based on the data on the number of BEN patients starting haemodialysis treatment. In Serbia, BEN patients present 6.5% of haemodialysis population and this percentage differs among different centres ranging from 5% (Leskovac) to 46% (Lazarevac). Maintenance of high prevalence of BEN patients on regular haemodialysis indicates that BEN is not an expiring disease. In addition, recent data have shown more frequent microalbuminuria and low-molecular weight proteinuria in children from endemic than from non-endemic families. Aetiology of BEN is still unknown despite numerous investigations of environmental and genetic factors.

Today, there is a very current hypothesis on the aetiological role of aristolochic acid but the role of viruses, geochemical factors and genetic factors must not be neglected. Morphological features of BEN are nonspecific and characterized by acellular interstitial fibrosis, tubular atrophy and changes on pre- and postglomerular vessels. New immunohistochemical and molecular biology methods offer a new approach to BEN investigation. Association of BEN with high incidence of upper-urothelial tumours is well-known. Recent studies have shown significant changes of demographic characteristics of patients suffering upper-urothelial tumours, their prevalence in different endemic foci and characteristics of tumours. Further studies of BEN should be directed to determination of incidence and prevalence of disease in different endemic foci, investigations of different insufficiently examined aetiological factors as well as pathomorphological features of the disease by the use of modern methods.

Keywords: Balkan endemic nephropathy; epidemiology; aetiology