

ПРИЛОГ ПРОУЧАВАЊУ КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ И ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГА БОЛЕСНИКА СА ЕНДЕМСКОМ НЕФРОПАТИЈОМ

Даница БУКВИЋ¹, Љубица ЂУКАНОВИЋ², Славенка ЈАНКОВИЋ³

1.Завод за ендемску нефропатију Лазаревац; 2. Институт за урологију и нефрологију, КЦ Србије, Београд;
3. Институт за епидемиологију, Медицински факултет, Београд.

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ рада је био да се испита функција бубрега у оболелих од ендемске нефропатије у различитим фазама болести, са посебном пажњом према групи у раној фази болести, са нормалним клиренсом креатинина. Испитивањем је обухваћено 119 оболелих од ендемске нефропатије груписаних према вредностима клиренса креатинина у четири групе. У првој групи су били оболели са нормалним вредностима клиренса креатинина. Дијагноза болести је постављена на основу критеријума Даниловића и Велимировића. Резултати показују да није било сигнификантне разлике у односу на пол испитаника оболелих од ендемске нефропатије ($p > 0,05$). Чак и у клинички раној фази болести нашли смо карактеристичну боју коже у 13 (15,48 %) случајева. У 11 (13,9 %) испитаника који су били у клинички раној фази болести регистрована је смањена величина бубрега ехосонографском методом, а у 44 (51,19 %) радиоизотопском методом. Анализа серума оболелих у различитим фазама болести показује да је ендемска нефропатија неинфламаторна болест. Анемија је расла са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције и средња вредност хемоглобина је била смањена тек у фази бубрежне хипофункције. Квантитативно мерена протеинурија је била блага и ни у једној фази обољења није прелазила 1,0 гр/л. 65,48 % испитаних пацијената прве групе имали су смањену осмолалност урина. Тубулске функције бубрега су оштећене већ у раним фазама болести у оболелих од ендемске нефропатије.

Кључне речи: ендемска нефропатија, клиничка слика, тубулске функције бубрега

УВОД

Клиничка слика ендемске нефропатије је детаљно описана већ у првим радовима (1,2). Детаљна испитивања тубулских функција у оболелих од ендемске нефропатије, до сада, рађена су на релативно малом броју болесника. Обично су испитиване појединачне тубулске функције (3,4,5,6,15). Разлог овоме је што је већина испитаника била у хроничној бубрежној инсуфицијенцији.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је био да се испита функција бубрега у оболелих од ендемске нефропатије у различитим фазама болести, са посебном пажњом према групи у раној фази болести, са нормалним клиренсом креатинина.

ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ

Испитивањем је обухваћено 119 оболелих од ендемске нефропатије у различитим фазама болести. Дијагноза болести је постављена на основу епидемиолошких и клиничких критеријума Даниловића (7) и Велимировића (8).

Груписање испитаника је извршено према вредностима клиренса креатинина у четири групе. У првој групи били су болесници са нормалним вредностима клиренса креатинина, који су живели у ендемском селу више од 20 година, који су имали позитивну породичну анамнезу ендемске нефропатије, протенурију и најмање један од следећих критеријума: оштећење концентрационе способности бубрега, смањење осмолалности урина, анемију, гли-

Групе Groups	Број испитаника Number of patients	Пол Sex		Узраст Age		Клиренс креатинина Creatinine clearance values	
		Мушки Male	Женски Female	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
I	84	39	45	54.02	12.85	148.51	36.24
II	11	3	8	63.36	13.22	75.73	9.48
III	10	4	6	69.70	8.65	41.59	12.19
IV	14	7	7	57.50	18.49	2.79	4.79
Статистичка значајност Statistical significance		$p > 0.05$		$p = 0.002$		$p = 0.000$	

Табела 1. Основни подаци о болесницима поделјеним у групе према клиренсу креатинина
Table 1. Data of patients grouped according creatinine clearance values

Рај је прихваћен за штампу 17.6.2002.

Групе Groups	Hb		Hct		SE		Целокуп. белан. Total proteins		Холестерол Cholesterol		Фибриноген Fibrinogen	
	х	SD	х	SD	х	SD	х	SD	х	SD	х	SD
I	141.67	16.12	0.41	0.03	17.71	12.73	68.50	3.73	5.05	0.91	3.26	0.97
II	132.64	15.32	0.38	0.03	37.09	40.00	69.90	3.99	4.57	0.82	4.65	2.44
III	107.20	19.70	0.32	0.06	46.20	20.50	67.30	3.13	5.00	1.36	4.42	1.94
IV	82.50	30.56	0.23	0.08	48.21	36.20	60.85	18.44	4.17	1.51	3.67	1.75
Статист. Statistical	знач. significance p=0.000		p=0.000		p=0.000		p=0.002		p=0.02		p=0.002	

Табела 2. Резултати лабораторијских испитивања крви

Table 2. Results of laboratory analysis of serum

Легенда: Hb- хемоглобин; Hct- хематокрит; SE - седиментација еритроцита; X- средња вредност; SD- стандардна грешка
Caption: Hb- hemoglobin; Hct- hematocrit; SE - Erythrocyte sedimentation rate; X- mean values; SD- standard error

Групе Grupe	Протеинурија(Биурет) Proteinuria		Еритроцитурија Erythrociuria			Леукоцитурија Leucocituria			Бактериурија Bacteriuria		
	х	СД	НЕ	ДА	%	НЕ	ДА	%	НЕ	ДА	%
I	247.31	97.14	68	16	19.05	72	12	14.28	69	15	17.68
II	356.18	226.74	11	0	0.00	8	3	27.27	10	1	9.09
III	652.20	606.66	8	2	20.00	8	2	20.00	8	2	20.00
IV	326.50	566.86	12	2	14.28	12	2	14.28	12	2	14.28
Статист. значајност Statistical significance	p=0.000								p>0,05		

Табела 3. Резултати лабораторијских испитивања мокраће

Table 3. Results of laboratory analysis of urine

козурију или бета-2- микроглобулинурију. Они су били означени као „суспектни”, и били су у клинички раној фази болести. Остале три групе обухватиле су оболеле са доказаном дијагнозом ендемске нефропатије и манифестним знацима хроничне бубрежне инсуфицијенције.

Болесници су били детаљно испитани да би се искључила сва друга бубрежна обољења.

Урађен је клинички преглед, преглед крви (одређивање седиментације еритроцита, хемоглобина, еритроцита, леукоцита, ретикулоцита, одређивање урее, креатинина, гликемије, холестерола, триглицерида, мокраћне киселине, фибриногена, електролита, целокупних беланчевина, албумина, трансaminaза, алкалне фосфатазе, билирубина, бета 2 микроглобулина флуороимуноесеј методом) и урина (мерење диурезе, специфичне тежине урина, осмолалности урина, квалитативно и квантитативно одређивање протеинурије, преглед седимета урина, одређивање гликозурије, урее, креатинина, К и Na, Са и Р у урину, бета-2 микроглобулина флуороимуноесеј методом). Ради процене тубулских функција урађени су следећи тестови: клиренс урее и креатинина, фракција екскреције натријума, тубулска реапсорпција фосфата, проба концентрације је рађена жеђањем и питресинским тестом. Свим болесницима урађена су радионуклеотопска испитивања (статичка сквентиграфија бубрега и радиоренограм), као и ехосонаграфија бубрега и радиолошка испитивања (нативни снимак бубрега, интравенска и инфузиона уриографија)

Резултати испитивања су обрађени одговарајућим епидемиолошким и статистичким техникама.

Израчунати су статистички параметри: средња вредност (X), стандардна девијација (SD), анализа варијансе за сва обележја, X2 тест, коефицијент корелације.

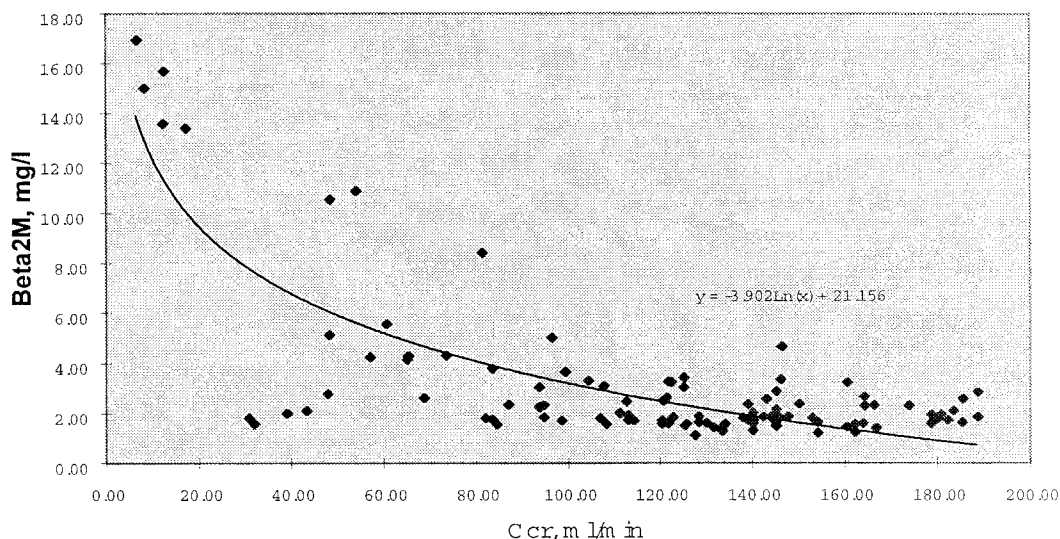
РЕЗУЛТАТИ

Дистрибуција оболелих по полу указује да се ендемске нефропатија јавља незнатно чешће код особа женског пола. Однос између мушкараца и жена износио је 1:1,2.

Процент заступљености карактеристичне бледе жуте боје коже у оболелих растао је од прве до четврте групе, паралелно са порастом степена бубрежне инсуфицијенције (у групи I 15,48%; групи II - 45,45 %; групи III- 80,00 %; групи IV- 85,71 % испитаника имало је промењену боју коже; X²=40,65; p=0,000; DF=3). Није било знакова запаљенског синдрома у крви, нити статистички значајних знакова инфекције у седименту урина у различитим фазама обољења. Са опадањем вредности клиренса креатинина расте вредност бета 2 микроглобулина у серуму (p=0,657; p=0,002).

Смањење величине бубрега оболелих од ендемске нефропатије регистровано је већ у клинички раној фази болести.

Коефицијент осмолалности (Uосм/Posм) је био смањен код 65 % (55/84) испитаника прве групе, а 31,25 % (25/84) испитаника у клинички раној фази болести имало је нарушену концентрациону способност, одређену пробом концентрације. Концентрациона способност у оболелих од ендемске нефропатије слаби са прогресијом бубрежне инсуфицијенције.



Графикон 1. Корелација између вредности бета-2 микроглобулина у серуму и клиренса креатинина
Figure 1. Correlation between creatinine clearance and serum values of beta 2 microglobulin

Групе Groups	Број Number	Величина бубрега <i>Kidney size</i>							
		9-10cm		8-9cm		<8cm		Укупно <i>Total</i>	
		Број	%	Број	%	Број	%	Број	%
I	84	10	11.90	1	1.19	0	0.00	11	13.09
II	11	3	27.27	0	0.00	0	0.00	3	27.27
III	10	3	30.00	5	50.00	1	10	9	90.00
IV	14	0	0.00	12	85.71	1	7.14	13	92.86
Статистичка значајност Statistical significance $p=0.002$;									

Табела 4. Број болесника са смањеном величином бубрега мереном ултразвуком
Table 4. Number of patients with reduced kidney size measured by sonography

Групе Groups	Број Number	Величина бубрега <i>Kidney size</i>							
		9-10cm		8-9cm		<8cm		Укупно <i>Total</i>	
		Број	%	Број	%	Број	%	Број	%
I	84	29	34.52	12	14.28	2	2.38	43	51.19
II	11	2	18.18	4	36.36	3	27.27	9	81.82
III	10	2	20.00	1	10.00	6	60.00	9	90.00
IV	14	1	7.14	0	0.00	13	92.85	14	100.00
Статистичка значајност Statistical significance $p=0.000$									

Табела 5. Резултати мерења величине бубрега путем статичке скинтиграфије бубрега са ^{99m}Tc
Table 5. Results of measuring kidney size using static scintigraphy with ^{99m}Tc

Резултати испитивања функције проксималних тубула приказани су на Табели 7.

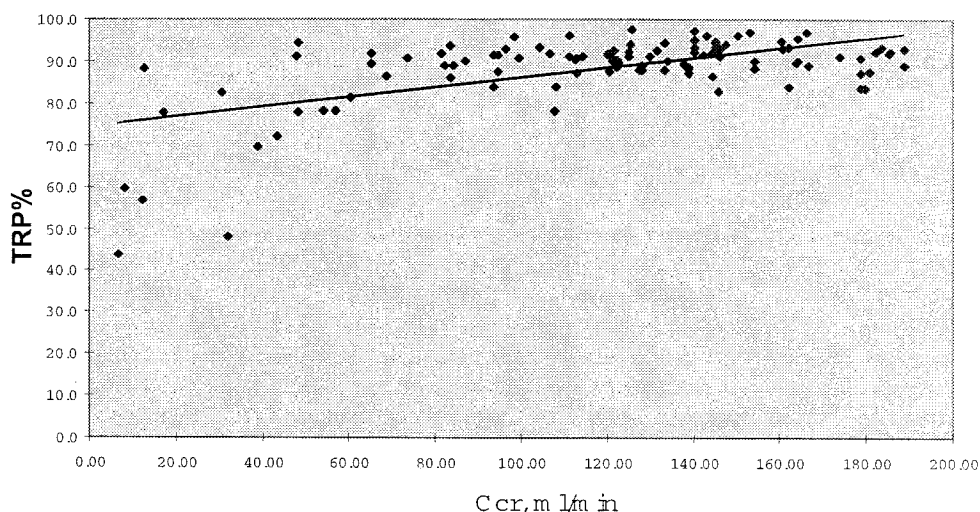
Тубулска реапсорпција фосфата опада са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције и та корелација је статистички сигнификантна ($p<0,69$; $p<0,05$).

ДИСКУСИЈА

Резултати показују да није било статистички сигнификантне разлике у односу на пол оболелих од

ендемске нефропатије ($p>0,05$), на шта указују и други аутори (5,8,13).

Код свих испитаника урађен је комплетан клинички преглед. Појачана пигментација лица и коже, бледо жута са бакарним одсјајем на јагодицама, је била једини сигнификантан знак карактеристичан за оболеле ($p=0,001$). Утврдили смо да се испитаници у различитим фазама обољења статистички значајно разликују у боји коже ($p=0,001$). Процент заступљености специфичне боје коже расте са степе-



Графикон 2. Корелација између клиренса креатинина и тубулске реасорпције фосфата
Figure 2. Correlation between creatinine clearance values and tubular reabsorption of the phosphate

Групе Groups	Коефицијент осмолалности (Уосм/Посм) Coefficient of osmolality		Проба концентрације The thirst test	
	х	SD	х	SD
I	2.60	0.61	857.99	142.71
II	1.90	0.52	712.73	111.23
III	1.58	0.27	580.90	185.93
IV	0.35	0.57	61.58	143.85
Статистичка значајност Statistical significance			p=0.000	

Табела 6. Резултати испитивања концентрационе способности бубрега
Table 6. Results of investigation of concentration ability of the kidney

Групе Groups	β2 микроглобулинурија β 2 microglobulinuria		Гликозурија Glycosuria		Фракција екскреције Na Fractional tubular excretion of sodium		Тубулска реасорп. фосфата The tubular reabsorption of the phosphate	
	Број Number	%	Број Number	%	х	SD	х	SD
I	9	10.97	2	2.38	0.45	0.21	90.81	3.59
II	3	27.27	2	18.18	0.55	0.28	88.95	3.42
III	3	37.50	3	30.00	1.14	0.77	76.95	12.63
IV	6	46.15	3	21.43	0.93	1.82	17.75	30.48
Статистичка значајност Statistical significance			p=0.002		p=0.004		p=0.000	

Табела 7. Резултати испитивања функције проксималног тубула
Table 7. Results of examination of proximal tubular function

ном бубрежне инсуфицијенције. Чак и у групи „спектних“, који су били клинички асимптоматски нашли смо карактеристичну боју коже у 15,48 % случајева, што је у сагласности са налазима Велимировића (8). Повишен крвни притисак није био карактеристичан за оболеле од ЕН. Слични су налази других аутора (8,9,10).

Клиренс ендогеног креатинина био је критеријум за груписање испитаника.

Описано је у литератури да су бубрези оболелих од ендемске нефропатије најмањи виђени бубрези у хроничној бубрежној инсуфицијенцији (11). Наше испитивање указује да се бубрези смањују већ у раним фазама болести, 13 % испитаника групе „спектних“ има смањење величине бубрега одређено ехосонаографском методом, а чак 51 % радиоизотопским методом. Ранији истраживачи (11,12) наводе да се бубрези оболелих од ендемске нефропа-

тије смањују тек са развојем хроничне бубрежне инсуфицијенције, док се у новијим истраживањима указује да су бубрези оболелих смањени већ у раним фазама болести (13,14,15,16). Из литературе је познато да радиоренограм и скинтиграм бурега показују постепено смањење величине и функције бубрега са прогресијом бубрежне инсуфицијенције (8,17). Анализа серума и урина оболелих у различитим фазама болести потврђује да је ендемска нефропатија неинфламаторна болест. Седиментација еритроцита, фибриноген, албумини, холестерол били су у границама нормалних варијетета у раној фази болести и мењали су се у складу са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције и анемије што је у сагласности са резултатима претходних истраживача ове болести (5, 8, 13).

Анемија је расла са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције и средња вредност хемоглобина је била смањена тек у фази бубрежне хипофункције. Постоји позитивна корелација вредности хемоглобина и клиренса креатинина ($p=0,65$; $p=0,0001$). Слични су налази и Кентере и сар. (18).

Квантитативно мерена протеинурија је била блага и ни у једној фази обољења није прелазила 1,0г/л. Протеинурија тубулског типа је описана у оболелих од ендемске нефропатије (5,8,13,16) Посебно смо пратили повећање бета-микроглобулинурије, која је у првој групи наших испитаника била регистрована само у 10% случајева, што се слаже са налазима Стефановића и сар.(19). Други аутори налазе већи проценат бета-2 микроглобулинурије у раним фазама болести до 30% (20, 21). Истовремено смо уочили пораст вредности бета 2 микроглобулинемије у серуму са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције и опадањем вредности клиренса креатинина ($p=0,56$; $p=0,002$). Из литературе је познато да је концентрација бета 2 микроглобулина у плазми у линеарној корелацији са јачином гломерулске филтрације (22), посебно у умереној јачини гломерулске филтрације.

Уочили смо рано смањење концентрационе способности бубрега у оболелих. Осмоалитет урина опадао је са прогресијом хроничне бубрежне инсуфицијенције. 65 посто испитаних пацијената прве групе, који су били у клинички раној фази болести, имали су смањену осмоалитет урина. Проба концентрације указује на смањену концентрациону способност бубрега у 30 посто испитаника у раној фази болести. Слични су налази Велимировића (8) који налази да је у клинички почетном стадијуму ендемске нефропатије концентрациона способност бубрега нарушена у 68,75 посто случајева. Описано је да концентрациона способност бубрега оболелих од ендемске нефропатије опада постепено, полако и прогресивно са трајањем болести (9,13,15).

Тестови тубулских функција указују на оштећење тубулских функција у оболелих. Гликозурија (без присутне хипергликемије) је расла прогресијом болести, што је описао већи број аутора (3,16). Тубулска реапсорпција фосфата опада са прогресијом

хроничне бубрежне инсуфицијенције и та корелација је статистички сигнификантна ($p<0,69$ $p<0,05$). Фракциона тубулска екскреција натријума је расла са прогресијом болести. Мада су средње вредности у свим гупама испитиваних пацијента биле у границама нормалних вредности, показали смо да постоје статистички сигнификантне разлике у различитим фазама болести ($p<0,05$). Подаци из литературе рађени на мањем броју болесника и појединачна испитивања тубулских функција указују на сличне поремећаје (4, 13). Поремећај екскреције натријума и фосфата код болесника са ендемском нефропатијом не разликује се од поремећаја у другим бубрежним болестима током хроничне бубрежне инсуфицијенције и објашњавају се механизмима адаптације на смањену масу нефрона.

ЗАКЉУЧАК

Функционална испитивања бубрега оболелих од ендемске нефропатије указују на примарно тубулске лезије, које се региструју у раним фазама болести. Налази у серуму и урину потврђују да је ендемска нефропатија неинфламаторна болест.

Концентрациона способност бубрега је нарушена у 65,48% оболелих чак пре појаве азотемије у раним фазама болести.

Смањена величина бубрега оболелих од ендемске нефропатије регистрована је код оболелих са нормалним клиренсом креатинина у 13% случајева ехосонографском методом и 52% случајева радиоизотопском методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danilović V., Đurišić M., Stojimirović B., Živojinović J., Stojaković P. (1957): Porodična oboqewa bubrega u selu Šopić izazvana olovom. U: Srpski arhiv, 1957, 85: 115-1125.
2. Danilović V.: Endemic nephropathy in Yugoslavia. WHO Meeting of Invest. on End. Neph. Belgrade - Lazarevac, 1974.
3. Naumović T., Velimirović D., Stojanović V., Bukvić D., Danilović V. (1981): Metabolizam ugenih hidrata kod obolelih od endemske nefropatije. Zbornik radova I Kongres nefrologa Jugoslavije, Beograd, 1979, 159-164.
4. Zafirovska K. (1983): Functional Characteristics of Endemic Balkan Nephropathy. Current Research in Endemic (Balkan) Nephropathy. ED. Strahivić S. and Stefanović V. Proc. of the 5th Symp. on End. (Balkan) Neph., Niš, 1983, 83-87.
5. Raičević S., Rančević S., Hranisavqević I., Vučelić D. (1991): Renal function, protein excretion and pathology of Balkan endemic nephropathy. II. Protein excretion. Kidney Int. Vol. 40, Suppl. 34: 52-56, 1991.
6. Jevremović I., Janković S., Radovanović Z., et al. (1991): Beta 2 microglobulinuria in population exposed to Balkan endemic nephropathy interferences from repeated cross-sectional study. In: Kidney Int., 40: 35-37.
7. Danilović V. (1981): Endemic nephropathy in Yugoslavia. In: Endemic (Balkan) Nephropathy, Proc. 4th Symp., Nis 1979. Eds. S. Strahivić & V. Stefanović, Nis 1981, 1-5.
8. Velimirović D. (1984): Prilog proučavanju kliničkog toka endemske nefropatije. Doktorska disertacija, Univ. u Beogradu, 1984.
9. Vukusić Z., Strahinjić S., Vukomanović M., Stefanović V. (1983): Clinical and pathogenetic characteristics of the phases

- of endemic (Balkan) Nephropathy. U: Strahinjic S., Stefanovic V ed. Current Research in Endemic (Balkan) Nephropathy. ED. Strahiwic S. and Stefanovic V. Proc. of the 5th Symp. on End.(Balkan) Neph., Niš, 1983, 63-71.
10. Bukvić D. (1991): Preživqavawe obolelih od endemske nefropatije na hroničnom programu hemodijalize u opštini Lazarevac. Subspec. rad. Med. fak. Univ. u Beogradu.
11. Sindić M. (1973): Rezultati dosadašnjih patoanatomskih istraživawa endemske nefropatije. U: Simp. o e. n. 1970., Od. Med. Nauka SANU, Beograd.
12. I. Bruckner, F. Nicifor, G. Rusu (1979): Endemic nephropathy in Romania U: Endemic (Balkan) Nephroapthy, Proceedings of the 4th symposium on endemic (Balkan) nephropathy, Niš, 1979, 11-14.
13. Z. Vukušić, S. Strahiwic, S. Radenković (1987): Kliničko-patogenetski i funkcionalni model Balkanske endemske nefropatije. Current totopics in endemic Balkan nephropathy. Editors:S. Strahiwic V. Srefanović. Proceedings of the 6th symposium on endemic Balkan nephropathy, Niš, 1987, 115-124.
14. Hrisoho D. (1981): Programirana strukturno funkcionalna procena Balkanske endemske nefropatije. Zbornik radova 1 kongres nefrologa Jugoslavije, Beograd, 1979, 96-101.

CONTRIBUTION TO INVESTIGATION OF KLINICAL PICTURE AND RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ENDEMIC NEPHROPATHY

Danica BUKVIC¹, Ljubica DJUKANOVIC², Slavenka JANKOVIC³

1. Institute of Endemic nephropathy, Lazarevac; 2. Institute of Urology and Nephrology, Belgrade; Institute of Epidemiology, Medical Faculty, Belgrade

Up to now, detailed investigation of tubular function in patients with endemic nephropathy have been performed in the relatively small number of patients who have already been in chronic renal failure /3,4,5,9,15/.

That is why we started this work with the aim to determine renal function of the patients suffering by endemic nephropathy in different stages of the disease, especially in the early stage of the disease.

The study included 119 patients with endemic nephropathy who were grouped according to creatinine clearance values into four groups (Table 1). The first group covered the patients with normal creatinine clearance values, and other three covered the patients who were in the different stages of renal failure. The diagnosis of endemic nephropathy was established according to criteria given by Danilovic /7/ and Velimirovic /8/ after ruling out the known renal diseases.

The results of clinical and laboratory examinations were processed by appropriate epidemiological and statistical techniques.

The results proved that there was no significant difference between sexes of our patients ($p > 0,05$). Objective examination reveals characteristic tan, pale yellow with copperish glow on the cheeks, in 15,48% of our patients in the early stage of the disease, which is in accordance with the results of Velimirovic/8/. Among nephropathy patients 13% of them had kidney smaller than normal measured by sonography, and even 51% measured by static scintigraphy, in the early phase of the disease (Table 4, Table 5). The earlier works /11,12/ mainly supported that kidneys get smaller during renal insufficiency, and in the early phase of the disease kidneys have a normal size, whereas the later works indicated that even the patients with normal glomerular filtration have smaller kidneys/13,14,15,16/. The laboratory findings and urine analysis of this disease suggested absence of biochemical indicators of inflammation in endemic nephropathy patients (Table 2, Table 3), which is in accordance with the previous investigations. We noticed correlation between

creatinine clearance values and values of serum beta 2 microglobulin ($r = -0,56$; $p = 0,0002$; Figure 1). It has been documented that with decreased of creatinine clearance values, serum values of beta 2 microglobulin increased, in chronic renal failure /22/. Quantitative measuring of proteinuria shows values less than 1,0g/l in all examined patients. Proteinuria of tubular type has been described in endemic nephropathy/5,8,13,16/. Beta 2 microglobulinuria have been registered at 10,97% patients with normal creatinine clearance values (Table 7). Increased urinary concentration of beta 2 microglobulin is generally accepted as an important feature of endemic nephropathy /19,20,21/. Glycosuria increased with the progression of the disease. Urine osmolality of endemic nephropathy patients decreased with the progression of chronic renal failure (Table 6). 65,46% of the investigated patients of the first group, who were in the clinically early phase of the disease, had decreased urine osmolality (measuring by coefficient of osmolality U_{osm}/P_{osm}). The tubular reabsorption of the phosphate decreased with the progression of chronic renal failure and that correlation was statistically significant ($r < 0,69$; $p < 0,05$; Figure 2). Fractional tubular excretion of sodium increased with the progression of endemic nephropathy (Table 7). The obtained results of the function of proximal tubule are comparable with the results of the other authors, but in the smaller number of patients /4,13,15,16/.

Our results of functional investigations of kidney of patients with endemic nephropathy suggests primary tubular dysfunction, and reduced kidney size and that was registered in the early phase of the disease.

Key words: endemic nephropathy, clinical picture, tubular renal function

Dr Danica Bukvic
Center for endemic nephropathy
11550 Lazarevac
E-mail: dana@absolutok.net

15. Trnačević S., Halilbašić A., Ferluga D. i sar. (1991): Renal function, protein excretion and pathology of Balkan endemic nephropathy. I. Renal funktion. *Kidney Int.* 40(Suppl. 34): S 49-S51.
16. Bukvić D. (1996): Odnos endemske nefropatije i malignih tumora gorweg urotela. Doktorska teza. Medicinski fakultet, Beograd.
17. Gorkić D., Velimirović D. i sar. (1977) : Radioizotopski testovi za kvantitativno ispitivanje bubrežne funkcije u obolelih od endemske nefropatije. Simp. o e. n. SANU, Beograd, 1977, Zbornik radova, 150.
18. Pavlovic-Kentera V., Clemans K. G., Trbojevic S., et al. (1990): Erythropoetin in Anemia in the Progression of Balkan Endemic Nephropathy and Other Renal Disease. In: *Nephron*, 54:139-143.
19. Stefanović V., Mitić- Zlatković M., Vlahović P. i sar. (1989): Ispitivawe beta 2 mikroglobulina u serumu i urinu obolelih od endemske nefropatije. *Makedonski medicinski pregled*, ur. M. Polenaković, 9: 273-275.
20. Hall PW3. Hall PW., Vasiqević M. (1981): Beta 2 microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy. *J. Lab. Clin. Med.* 81: 897-904, 1973.
21. Hall P. W. (1992): Balkan endemic nephropathy: More Questions than Answeres. *Nephron* 62:1-5, 1992.
22. Shea B.H., Maher J. H., Horak E. (1981): Prediction of glomerular filtration rate by serum creatinine and beta 2 mikroglobulin. U: *Nephron*, 29: 30-35.