

Pojava kristalurije u pacijenata s nefrolitijazom u ovisnosti o sastavu bubrežnih kamenaca

Hmura, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:143206>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Martina Hmura

**POJAVA KRISTALURIJE U
PACIJENATA S NEFROLITIJAZOM U
OVISNOSTI O SASTAVU BUBREŽNOG
KAMENCA**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Martina Hmura

**POJAVA KRISTALURIJE U
PACIJENATA S NEFROLITIJAZOM U
OVISNOSTI O SASTAVU BUBREŽNOG
KAMENCA**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

Ovaj je rad izrađen u Kliničkom bolničkom centru Osijek, Zavodu za urologiju te Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku

Mentor rada: prof.dr.sc Josip Galić

Rad ima 32 lista i 5 tablica.

ZAHVALA

Zahvaljujem se prije svega cijeloj svojoj obitelji koja mi je bila najveća potpora kroz sve godine studija i bez kojih ne bih bila tu gdje jesam. Svaki puta kada mi je trebala utjeha, savjet ili poticaj oni su bili uz mene.

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Josipu Galiću na vodstvu, usmjeravanju i suradnji koja je uvelike pomogla u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljiem se doc. dr. sc. Vatroslavu Šeriću na pomoći u prikupljanju podataka i dodatnim usvojenim znanjima.

Zahavljujem se mojemu dragom dečku koji mi je bio podrška tijekom cijelog studija i nikada nije sumnjao u mene.

Zahvaljuem se i mojim najdražim prijateljima na potpori i razumijevanju kao i svim kolegama uz koje studiranje nije bio samo učenje nego i zabava.

Velika HVALA svima!

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Vrste bubrežnih kamenaca i njihov sastav	1
1.1.1. Anorganski kamenci	1
1.1.2. Organski kamenci	2
1.2. Rizični faktori u nastajanju bubrežnih kamenaca	2
1.2.1. Lokalni uzroci	2
1.2.2. Metabolički i hormonski uzorci	3
1.2.3. Ostali čimbenici	3
1.3. Kristalurija	4
1.3.1. Uvjeti za nastanak kristala	4
1.3.1.1. Promotori kristalizacije	4
1.3.1.2. Inhibitori i poremećaj inhibitora kristalizacije	5
1.3.2. Vrste kristala u urinu	5
2. CILJEVI	7
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1. Ustroj studije	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode	8
3.4. Statističke metode	9
4. REZULTATI	10
5. RASPRAVA	15
6. ZAKLJUČAK	19
7. SAŽETAK	20
8. SUMMARY	21
9. LITERATURA	22
10. ŽIVOTOPIS	25

POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

FTIR – infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (eng. Fourier transform infrared spectroscopy)

KBC – Klinički bolnički centar

COM – kalcij-oksalat monohidrat

COD – kalcij-oksalat dihidrat

HAP – Hidroksikarbonat apatit

CaOx – kalcij-oksalat

AMU – amorfni urat

TP – tripl-fosfat

1. UVOD

Nefrolitijaza jedna je od najstarijih bolesti koje čovječanstvo poznaje. Bolest ne samo da postoji i u današnje vrijeme, već se nalazi na trećem mjestu po učestalosti unutar skupine bolesti koje zahvaćaju urotrakt. Prevalencija urolitijaze je 2 do 3 % i pojavljuje se u jedne od osam osoba tijekom sedamdeset godina života (1). Učestalost pojave bubrežnih kamenaca podjednaka je za oba bubrega, a kod 40 % pacijenata kamenci mogu biti prisutni u oba bubrega (2). Kamenci su ipak najčešće jednostrani te se često u jednom bubregu nađe i više kamenaca (3). Nastanak kamenaca ni danas nije u potpunosti razjašnjen. Radi se o složenom procesu, a predispoziciju čine organske i funkcionalne promjene u mokraćnom sastavu, bolesti metabolizama, pojava kristala u urinu, prehrambene navike, klimatski čimbenici, a ono što stvara dodatne probleme velika je sklonost recidivima uz mogućnost nastajanja i kroničnog bubrežnog zatajenja (1).

1.1. Vrste bubrežnih kamenaca i njihov sastav

Prema sastavu, kamence možemo podijeliti na anorganske, koji čine 80 %, te organske, koji čine 20 % svih kamenaca. U anorganske kamence spadaju: kalcijski kamenci te fosfatni, a u organske kamenci mokraćne kiseline te cistinski kamenci te ksantinski (4). Kalcijeve soli, mokraćna kiselina, cistin i struvit osnova su većine bubrežnih kamenaca, a dvije su trećine mješoviti kamenci (1). Na sastav može utjecati i lokalizacija kamenca, tako su u mokraćnom mjehuru najčešći kamenci mokraćne kiseline, a u bubregu od kalcijeva oksalata te kalcijeva fosfata, karbonata i triplfosfata (5).

1.1.1. Anorganski kamenci

Kalcijski su kamenci najčešći i na njih otpada 80-85 % svih kamenaca (1). Prezentiraju se u obliku kalcijeva oksalata i kalcijeva fosfata, od kojih je kalcijev oksalat češći oblik. Kalcijev oksalat dolazi u dva oblika, a to su Vevelit (kalcij-okslalat monohidrat) te Vedelit (kalcij-okslat dihidrat) (4). Nastajanje kalcijeve nefrolitijaze najčešće je posljedica povišene ekskrecije kalcija i oksalata mokraćom ili zbog smanjene razine citrata u mokraći koji djeluju kao inhibitori kristalizacije. Hiperkalcijurija pojavljuje se u 12% bolesnika, dok se u trećine bolesnika ne nalaze metabolički poremećaji. (1)

Liječenje ovog tipa urolitijaze često je neuspješno te su česti i recidivi ukoliko se ne prepozna i ne liječi osnovna bolest koja je u podlozi. Kalcijaska litijaza može biti posljedica i hiperurikozurije, hipocitraturije i hiperoksalurije (1).

Od fosfatnih kamenaca koji također spadaju u anorganske kamence i čine 15 % svih kamenaca, najčešće je prisutan struvit (magnezijski-amonijev-fosfat). Uz struvit u ovu skupinu spada i apatit koji se sastoji od kalcij-fosfata, te može biti u obliku karbonapatita ili hidroksiapatit (4). Fosfatni se kamenci često pojavljuju u sklopu bakterijskih upala urotrakta. Bakterije koje mogu uzrokovati ovu vrstu urolitijaze su *Proteus* spp, *Pseudomonas* spp te *Klebsiella* spp. Ovim kamencima dodijeljen je naziv infektivnih kamenci upravo zbog upalne patogeneze (1).

1.1.2. Organski kamenci

U organske kamence spadaju kamenci mokraćne kiseline, cistinski kamenci te ksantinski. U manje od 5 % slučajeva pojavljuju se kamenci mokraćne kiseline. U slučajevima povišenog endogenog nastajanja mokraćne kiseline pri izrazitoj kiseljoj mokraći te kod povećanog izlučivanja mokraćne kiseline možemo očekivati nastanak ove vrste kamenaca. Povezuju se sa zloćudnim bolestima te s bolestima kao što je giht (1).

Cistinski kamenci izrazito su rijetki. Međutim, dokazano je da postoji nasljedni faktor u njihovu nastajanju (1). Slabo su vidljivi slikovnim dijagnostičkim metodama (4). Uzrok je najčešće povećana tubularna resorpcija cistina. Bolesnici koji boluju od cistinskih kamenaca mokraćom izlučuju više od 300 mg/L cistina, dok za usporedbu možemo reći da zdrave osobe izlučuju manje od 100 mg/L cistina dnevno (1).

1.2. Rizični čimbenici u nastajanju bubrežnih kamenaca

1.2.1. Lokalni čimbenici

U lokalne čimbenike spadaju uvjeti koje se izravno odnose na urinarni trakt. Svaka anatomska abnormalnost urinarnog trakta ili anomalija odvodnih puteva može povećati rizik za pojavu kamenca.

Primjerice, anatomska anomalija u obliku spužvastog bubrega pogoduje retenciji kristala i stvaranju kamenca u sabirnim kanalčićima bubrega. Staza urina također spada u lokalne čimbenike zajedno s poremećajima inervacije te recidivi infekcija (6).

1.2.2. Metabolički i hormonski čimbenici

Čak 80% pacijenata s kalcijским kamencima ima jedan ili više metaboličkih poremećaja. Tu najčešće spadaju hiperkalciruija, koja je ujedno i najčešća (40-60 %), zatim hiperurikurija, hiperoksalurija te cistinurija. Povišena količina kalcija u urinu može imati razne uzroke. Hiperkalciruija može biti apsorpcijska, resorpcijska te bubrežna. U slučaju kada se radi o apsorpcijskoj hiperkalciruiji, postoji povećana apsorpcija kalcija iz tankog crijeva, što posljedično dovodi do povećanja cirkulirajućeg kalcija u krvi, a samim time više se kalcija filtrira glomerulima. Točan je mehanizam nastanka bolesti nepoznat, a najčešće se povezuje s nasljeđem. Resorpcijska hiperkalciruija nastati će kod primarnog hiperparatiroidizma. Povećana resorpcija kosti glavni je uzrok nastajanja hiperkalciruije u ovom slučaju. U oko 5 % pacijenata upravo je primarni hiperparatiroidizam uzrok pojave recidiva bubrežnih kamenaca (7). U hormonske čimbenike spadaju osim primarnog hiperparatiroidizma i hipertireoza, te hipervitamonoza D (6).

1.2.3. Ostali čimbenici

Od ostalih čimbenika značajnu ulogu ima pH urina. Normalna mokraća ima pH 5,5 ili manje. Ukoliko se pH povisi i mokraća postane lužnata, što najčešće nalazimo u infekcijama, doći će do stvaranja kamenaca (3). Alkalni urin ide u prilog nastajanja kalcijских i fosfatnih kamenaca, dok kiseli urin pospješuje nastanak uričnih i cistinskih kamenaca (8). Nadalje, smanjeni volumen mokraće pospješuje kristalizaciju kemijskih sastojaka u mokraći, a nastanku kamenca može ići u prilog i prisutnost bakterija i deskvamiranih stanica jer i organski matriks može poslužiti kao centar nukleacijekristala (3). Od ostalih čimbenika ulogu mogu imati čak i klimatski uvjeti te prehrana. Smatra se kako pojedinci koji žive na području toplijih klimatskih uvjeta imaju povećanu prevalenciju nastanaka bubrežnih kamenaca kao posljedice sekundarne dehidracije. Isto tako, prevelika izloženost suncu može dovesti do apsorptivne hiperkalciruije koja je posljedica povećane proizvodnje vitamina D. Što se tiče prehrane, suplementi kalcija, sode, oksalata, voćni skokovi te povećan unos proteina također mogu povećati urinarnu ekskreciju kalcija i urične kiseline, a smanjiti citrate (9).

Uz sve već navedeno bitan čimbenik je i pozitivna obiteljska anamneza koja povećava rizik za pojavu kamenaca za 3 puta. Isto tako, ukoliko u osobnoj anamnezi pacijent/ica navodi hipertenziju, intestinalne bolesti te kiruršku menopauzu, možemo očekivati povećani rizik za nastajanje bubrežnih kamenaca (7). Svi bolesnici koji imaju neke od ranije navedenih rizičnih čimbenika ponekad nemaju kamence, pa se stoga pretpostavlja da moraju postojati inhibitori kristalizacije koje normalni urin sadržava (3), o kojima će biti više riječi u nastavku rada.

1.3. Kristaluriya

Prisutnost malih kristala u urinu nazivamo kristalurijom. Takvo stanje može, ali ne mora dovesti do stvaranja bubrežnih kamenaca (2). Kristaluriya je dakle biljeg prezasićenosti urina tvarima koje nastaju kao posljedica metaboličkih poremećaja koje mogu biti naslijeđene ili posljedica uzimanja raznih lijekova (10). Brojna su istraživanja pokazala kako prezasićenost urina ipak nije najbitnija za nastanak kamenca, već je uz to važno postoje li inhibitori kristalizacije i učvršćivanje kristala na sami tubularni epitel (2).

1.3.1. Čimbenici kristalizacije

1.3.1.1. Promontori kristalizacije

Promontori su tvari koje se izlučuju bubregom, a čije koncentracije prelaze sposobnost urina da ih zadrži kao topljive molekule ili ione. U tu skupinu spadaju kalcijevi, oksalati, fosfatni ioni te urati (10). Prezasićenost mokraće navedenim ionima promovirajući je čimbenik koji pogoduje nastanku kristala i zapravo je glavni preduvjet za nastajanje bubrežnih kamenaca (2). Kristali u urinu i njihova retencija glavni su čimbenici za nastanak kamenaca, ali bitno je naglasiti kako kristali, osim što moraju biti prisutni u velikim količinama u urinu, moraju biti i zalijepljeni u renalnim tubulima (9). Urin je obično prezasićen ionima kalcija i oksalata koji se nukleriraju u obliku kalcij oksalatnih kristala koji često, ukoliko ne narastu dovoljno veliki ili se ne adheriraju na tubularni epitel, budu isprani iz nefrona u struji tubularne tekućine u roku od nekoliko minuta i ne dolazi do formiranja kamenaca (11). Stoga možemo reći kako je formiranje kristala u bubregu normalna i bezopasna pojava pod uvjetom da se izluče mokraćom (12). U promovirajuće čimbenike spadaju i već ranije spomenute promjene u pH urina. Promjene u pH urina pogoduju procesu kristalizacije jer imaju utjecaj na topljivost i ionski sastav tvari koje čine kamence (1). Ne smijemo zaboraviti kako i uzimanje pojedinih lijekova iz skupine antibiotika kao što su amoksicilin, flurokinoloni ili rjeđe ceftriakson također može dovesti do pojave kristaluriye.

Uz njih kristaluriji pogoduju antiviralni lijekovi kao što su atazanavir te aciklovir, te inhibitor HIV-1 proteaza indinavir. Kristale stvaraju i duretik triameteren, barbiturat primidon, antiepiletik felbamat itd. (10).

1.3.1.2. Inhibitori i poremećaj inhibitora kristalizacije

Inhibitori su tvari koje su ili filtrirane kroz glomerule ili ih proizvode lokalne stanice tubula. Imaju sposobnost odgoditi ili izbjeći stvaranje kristala, njihov rast, agregaciju te adheziju na tubularni epitel (10). Osobe koje stvaraju mokraćne kamence stvaraju manju količinu ili neadekvatne mokraćne inhibitore kristalizacije (12). Mokraćni inhibitori djeluju kao kelatori vežući slobodne ione (npr. citrat kompleks s kalcijem) ili kao „pravi inhibitori“ vežući se na površinu kristala i sprečavajući njegov rast. Inhibitori male molekularne težine su pirofosfat magneziji, citrat, hipurna kiselina, a u inhibitore velike molekularne težine spadaju glikozaminoglikani i glikoproteini. Mokraćni glikoproteinski inhibitori, koje luče pojedini dijelovi tubularnog sustava su nefrokalcin, uropontin, Tamn-Horsfallov protein, protein kristalnog matriksa i bubrežni litostatin. Osim uobičajenih kristala, organski matriks (bakterije, oštećeni epitel, stanični detritus) također može biti važan čimbenik oko kojeg se odvija agregacija kristala i stvaraju kamenci. Još jedan bitan faktor bez kojeg teško može doći do kristalizacije je retencija urina. Kristal se najprije treba zalijepiti unutar tubula i tek tada dolazi do njegovog rasta (6). Proces kristalizacije može se dakle blokirati mehanizmom kompeticije zbog prisutnosti topljivih aniona u tubularnoj tekućini kao što su glikozaminoglikani, citrati ili glikoproteini (11). Prisutnost inhibitora sprečava nukleaciju unatoč prezasićenosti mokraće (2), ali ukoliko dođe do njihovog poremećaja, lako može doći do nastanka bubrežnih kamenaca (10).

1.3.2. Vrste kristala u urinu

U mokraćnom sedimentu možemo pronaći razne stanice kao što su eritrociti, leukociti, stanice pločastog epitela itd. (13). U mokraćnom talogu, osim prethodno navedenih stanica, mogu se nalaziti i raznovrsni kristali. Njihovo pojavljivanje ovisi o odnosima između stupnja zasićenosti urina sastojcima koji čine kristale, prisutnosti ili odsutnosti inhibitora kristalizacije te o mokraćnom pH koji prvenstveno utječe na njihovu topljivost (14). Pojedine vrste kristala mogu se normalno naći, a pojedine su patološke i upućuju na odgovarajuće bolesti (13). Najčešće se u sedimentu nalaze kristali mokraćne kiseline, kristalični ili amorfni urati, te kristalični ili amorfni fosfati (kalcijev, amonijev, tripl fosfat), kalcijev oksalat i karbonat (5).

Vrste kristala koje pronalazimo ovise o pH urina, koji se može kretati od 4,5 do 8,0 (15). Budući da mokraćna može biti kisela ili alkalna, određeni kristali nalaze se isključivo ili uglavnom u određenom tipu mokraće. Od kristala koje nalazimo u kiselom urinu urati su značajni samo ako se nađu u svježoj mokraći. Upućuju na giht ili intoksikaciju lijekovima, primjerice u citostatičkoj terapiji. Kalcijev oksalat nalazimo najčešće u kiseloj mokraći te u osoba koje pokazuju tendenciju stvaranja mokraćnih kamenaca. Mogu se naći i u osoba koje su konzumirale hranu bogatu oksalatima kao što su rajčica, špinat ili salata, te u bolesnika sa šećernom bolesti ili žuticom. Obično nisu prisutni u svježoj mokraći, ali ako ih se tamo pronade, tada upućuju na litijazu uvjetovanu hiperkalciurijom ili hiperoksalurijom. Kristali fosfata kod veće prisutnosti mogu biti indikacija za stvaranje kamenaca ili magneziji-amonijev fosfat (struvit) koji se pojavljuje u alkalnoj mokraći ili u mokraći u kojoj je zbog stajanja došlo do razmnožavanja bakterija. Dakle, u kiselom urinu najčešće nalazimo kristale urata, kalcijevog oksalata, dok u alkalnom prevladavaju fosfatni kristali. Kristali lijekova su različiti kristali koji nastaju zbog dugotrajne primjene lijekova (16). Postoji samo mali broj pojedinačnih kristala koji su karakteristični za neke bolesti i spadaju u patološke kristale, a to su leucin, tirozin i cistin, koje nalazimo u kiseloj mokraći. Cistin je najznačajniji patološki kristal kojeg nalazimo u kiselom urinu te ga povezujemo s naslijeđenim poremećajima kao što je cistinurija, pri kojoj slaba topljivost cistina u kiselom i neutralnom mediju vodi stvaranju kamenca (15).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovoga istraživanja su:

1. Ispitati kakva je učestalost kristalurije među svim ispitanicima
2. Ispitati postoji li statistički značajna razlika u pojavnosti kristala u urinu u ispitanika sa i bez nefrolitijaze
3. Ispitati postoji li povezanost između sastava bubrežnog kamenca i specifičnih kristala u urinu
4. Ispitati koji se kristal najčešće pojavljuje među svim ispitanicima s kristalurijom, a koji unutar svake skupine zasebno
5. Ispitati kakva je učestalost kristalurije s obzirom na pH urina ispitanika
6. Utvrditi je li kristalurija prediktivni čimbenik za nastanak bubrežnih kamenaca

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ova studija ustrojena je kao retrospektivna studija.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su pacijenti liječeni u Kliničkom bolničkom centru Osijek, a podatci su prikupljeni na Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku u razdoblju od 2014. do 2016. godine. Ukupan broj ispitanika je 105, od čega 60 ispitanika ima nefrolitijazu, a 45 ispitanika je bez bolesti stvaranja kamenaca.

Ispitanici nisu aktivno sudjelovali u ovom istraživanju.

Istraživanja je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

3.3. Metode

Podatci o sastavu bubrežnog kamenca te kristalima u sedimentu urina ispitanika u ovom su istraživanju sekundarni i preuzeti iz medicinskih zapisa i nalaza prikupljenih sa Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Osijek, u razdoblju od 2014. do 2016. godine. Podaci su prikupljeni u svibnju 2016. godine. Pacijentima s nefrolitijazom analiziran je sastav kamenca nakon što je isti izmokren ili odstranjen kirurškim zahvatom, te je napravljena i analiza sedimenta urina, kao i pacijentima bez podataka o nefrolitijazi. Sastav bubrežnih kamenaca utvrđen je metodom infracrvene spektroskopije na FTIR spektrofotometru, a podatci o kristalima u urinu dobiveni su rutinskom analizom sedimenta urina svjetlosnim mikroskopom. Uzorak je bio prvi jutarnji te se analizirao odmah nakon uzorkovanja na sobnoj temperaturi. Varijable koje smo analizirali su: spol, pH urina, podatci o prisutnosti kristala u urinu za sve ispitanike te podatci o sastavu bubrežnog kamenca za ispitanike s nefrolitijazom. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. Prvu skupinu čine ispitanici s nefrolitijazom, a referentnu skupinu čine ispitanici bez podataka o stvaranju bubrežnih kamenaca.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Sve p vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0.05$.

Za statističku analizu rabljen je statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 105 ispitanika, od kojih je 50 (48 %) muškaraca i 55 (52 %) žena. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, 60 (57 %) ispitanika s bubrežnim kamencima i 45 (43 %) ispitanika koji su činili referentnu skupinu bez podataka o bolesti stvaranja bubrežnih kamenaca.

Skupini ispitanika s nefrolitijazom FTIR metodom određene su vrste kamenaca. Objema grupama napravljena je i analiza sedimenta urin. Urin je bio svježi, prvi jutarnji, i analiziran je do 2 sata nakon uzorkovanja. Izmjeren je pH urina i pod svjetlosnim mikroskopom analiziran je sediment urina.

Kristaluriya je pronađena u 15 (14,3 %) ispitanika. Od ukupno 60 (57,1 %) ispitanika s kamencem i 45 ispitanika bez kamenaca (43,9%) podjednaka je učestalost kristaluriye i nema statistički značajne razlike (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici prema pojavnosti kristaluriye i kamenaca

Kamenac	Broj (%) ispitanika prema kristaluriji			p*
	Negativno	Pozitivno	Ukupno	
Da	52 (58)	8/15	60 (57)	0,784
Ne	38 (42)	7/15	45 (43)	
Ukupno	90 (100)	15/15	105 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Među ispitanicima koji imaju nefrolitijazu, kristali se pojavljuju u urinu onih ispitanika koji u sastavu kamenaca imaju čisti kalcij-oksalat monohidrat (COM) te u onih koji imaju kamence kombiniranog sastava kalcij-oksalat monohidrata (COM) i kalcij-oksalat dihidrata (COD).

Ispitanici s ostalim sastavima kamenca nisu bilježili kristale.

Treba istaknuti kako je jedina vrsta kristala koja se pojavljuje u ovoj skupini ispitanika s kamencima kristal kalcij-oksalata (CaOx), no bez statistički značajne razlike (Tablica 2).

Tablica 2. Ispitanici s kamencima prema kristaluriji

Sastav kamenca	Broj (%) ispitanika			p*
	Negativno	Pozitivno (vrsta Kalcij- oksalata CaOx)	Ukupno	
Kalcij-oksalat monohidrat (COM)	30 (57,7)	6/8	36 (60)	0,441
Kalcij-oksalat monohidrat (COM), Hidroksikarbonat apatit (HAP)	14 (26,9)	0	14 (23,3)	
Kalcij-oksalat dihidrat (COD), Hidroksikarbonat apatit (HAP)	1 (1,9)	0	1 (1,7)	
Kalcij-oksalat monohidrat (COM), Kalcij-oksalat dihidrat (COD)	6 (11,5)	2/8	8 (13,3)	
Kalcij-oksalat monohidrat (COM), Kalcij-oksalat dihidrat (COD), Hidroksikarbonat apatit (HAP)	1 (1,9)	0	1 (1,7)	
Ukupno	52 (100)	8/8	60 (100)	

*Fisherov egzatkni test

Među ispitanicima koji imaju kristaluriju najčešći kristal je kalcij-oksalat (CaOx) kojeg nalazimo u 10/15 ispitanika. Slijedi amorfni urat (AMU), te tripl-fosfat (TP) koji je pronađen u uzorku samo jednog ispitanika.

Od ukupno 60 (57 %) ispitanika koji su imali kamence u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali kamence, a imali su kalcij-oksalatni (CaOx) kristal, značajno ih više ima kalcij-oksalat (CaOx), njih 8/10 (Fisherov egzakti test, $p=0,015$) (Tablica 3).

Tablica 3. Pojavnost specifičnih vrsta kristala unutar skupine sa i bez bubrežnih kamenaca

Kamenac	Broj (%) ispitanika prema vrsti kristala					p*
	Negativno	Kalcij-oksalat (CaOx)	Amorfni urat (AMU)	Tripl-fosfat (TP)	Ukupno	
Da	52 (58)	8/10	0	0	60 (57)	0,015
Ne	38 (42)	2/10	4/4	1/1	45 (43)	
Ukupno	90 (100)	10/10	4/4	1/1	105 (100)	

*Fisherov egzakti test

Vrijedost pH je nešto viša kod ispitanika s kamencima, i kod onih koji imaju kristal kalcij-oksalata (CaOx), međutim bez statistički značajne razlike.

Ispitanik koji je imao kristal tripl-fosfata (TP) imao je pH vrijednost 8,5 no nije se uzeo u obzir za izračun razlika između ostalih vrsta kristala (Tablica 4.). Kristali se pojavljuju u acidotičnom mediju, osim tripl-fosfata.

Tablica 4. Srednje vrijednosti pH prema skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon) pH vrijednosti	p*
Kamenci		
Ne	5 (5 – 6)	0,285
Da	5,7 (5,35 – 6)	
Kristaluriija		
Negativno	5,6 (5,4 – 6,5)	0,197
Pozitivno	5,5 (5 – 6)	
Vrsta kristala		
Amorfni urat (AMU)	5 (5 – 5,75)	0,189 [†]
Kalcij-oksalat (CaOx)	5,5 (5,2 – 6)	
Tripl-fosfat (TP)	8,5	

*Mann Whitney U test; [†]tražene razlike samo između amornih urata (AMU) i kalcij-oksalata (CaOx)

U skupini ispitanika koji su imali kristal kalcij-oksalata (CaOx) medijan pH vrijednosti je 5,5 (interkvartilnog raspona 5,23 do 6,0), nešto su više vrijednosti pH u skupini ispitanika koji imaju kamenac, no razlike nisu značajne.

Svi ispitanici s kristalima amorfnih urata (AMU) imaju kamence i medijan pH vrijednosti je 5 (interkvartilnog raspona 5 do 5,75) (Tablica 5).

Tablica 5. Srednje vrijednosti pH u skupini ispitanika s CaOx prema prisutnosti bubrežnih kamenaca

	Medijan (interkvartilni raspon) pH vrijednosti kod ispitanika prema tome imaju li kamenac			p*
	da	ne	Ukupo	
Ispitanici s kristalima kalcij-oksalata (CaOx)				
pH	5,7 (5,35 – 6)	5,25 (3,75 – 4,13)	5,5 (5,23 – 6)	0,231
Ispitanici s kristalima amorfnih urata (AMU)				
pH	5 (5 – 5,75)	-	5 (5 – 5,75)	-

*Mann Whitney U test

5. RASPRAVA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoji li povezanost između kristalurije i nefrolitijaze, tj. je li prisutnost kristala u urinu prediktivni čimbenik za nastanak bubrežnih kamenaca, uspoređujući pojavnost kristala u urinu pacijenata s nefrolitijazom i onih pacijenata koji nemaju bolest stvaranja kamenca. U istraživanju je obuhvaćeno 105 ispitanika od čega je 52 % žena, a 48 % muškaraca. Nakon podjele u dvije skupine prema tome imaju li kamence ili ne, bilo je 60 pacijenata s nefrolitijazom i 45 pacijenata bez nefrolitijaze. Od cjelokupnog broja ispitanika njih 14,3 % ($n = 15$) imalo je kristaluriju. U grupi ispitanika s nefrolitijazom, njih 13,3 % od 60 je imalo je prisutne kristale, a u kontrolnoj skupini kristale u urinu imalo je od 45 ispitanika njih 15,6%. Kada uspoređujemo učestalost kristalurije unutar svake skupine ispitanika zasebno, možemo reći kako su imale podjednaku učestalost kristalurije i kako nema statistički značajne razlike. S obzirom na postotak kristalurije među svim ispitanicima, slične podatke nalazimo u radu C. van Noora, R.W. Wulkan i M.A. van den Dorpel, koji navode da je prema dosadašnjim istraživanjima dokazano kako se kristalurija pojavljuje u 8,2 % od 10,000 uzoraka urina. U 8,1 % tih uzoraka pronađeni se uglavnom tipični kristali od koji je najčešći CaOx (17) kao što je to slučaj i u našem istraživanju gdje je, iako je puno manji uzorak ispitanika, najčešći kristal također bio upravo CaOx. Rezultati istraživanja Verdesce i sur. ukazuju da je kristalurija pronađena u 807 od 9,834 uzorka urina (8,2 %). Ponovno možemo pronaći sličnost u ne tako velikoj učestalosti kristalurije, ali i u tome što je i u ovom istraživanju najčešći kristal CaOx (75,9 %) (18). Iako je među našim ispitanicima unutar skupine pacijenata koji nemaju bubrežne kamence pojava kristalurije minimalno veća, osim što to nije statistički značajna razlika, treba obratiti pozornost i na to da je među tim ispitanicima najčešći kristal AMU, dok u skupini ispitanika s bubrežnim kamencima svi ispitanici imaju upravo CaOx kristal koji se najčešće povezuje s nefrolitijazom. (16,19). I u ovome istraživanju CaOx kristale možemo povezati s nefrolitijazom jer nakon usporedbe naših skupina koji imaju i nemaju kamence, a imaju CaOx kristal, značajno ih više ima CaOx u skupini ispitanika s kamencima. Saw, Rao i Kavanagh u zaključcima svojih radova također napominju kako u oba slučaja, kod ispitanika bez litijaze tako i kod pacijenta koji imaju bubrežne kamence, pronalazimo kristaluriju (20). Uz ranije navedene autore Abdel-Halima u svojoj studiji tvrdi kako kristalurija nije u potpunosti opravdana kao prediktivni čimbenik za nastanak bolesti stvaranja kamenca.

Naime, od 140 pacijenata s bubrežnim kamenca i 42 kontrole u njegovom istraživanju, ispostavilo se kako kristaluriya ima nešto veću učestalost među pacijentima koji stvaraju kamence (9,3 %), nego među kontrolama (2 %), ali napominje kako ta razlika ipak nije značajna. Kao i u našem istraživanju, analiziran je prvi jutarnji urin i obavljena je rutinska mikroskopska analiza, ali je urin u svih ovih ispitanika analiziran i nakon 24 sata. Tu je Abdel-Halima uočio da je došlo do značajnijeg povećanja pojave kristala u urinu pacijenata s nefrolitijazom (27,1 %) u odnosu na kontrole (12,0 %) (21). Danas je preporučeno da pri analizi sedimenta urina i kristaluriye urin treba biti svježiji prvi jutarnji urin, čuvan na temperaturi od 37°C, te se analiza treba obaviti dva sata nakon mokrenja. (22) Dugotrajno stajanje urina i snižavanje njegove temperature može dovesti do stimulacije kristalizacije, dok nakon još dugotrajnijeg stajanja može doći i do rasta bakterija, čime se mijenja i pH urina prema alkalnim vrijednostima, što može izazvati rast kristala tripl fosfata (23). Stoga se nešto veća učestalost kristaluriye unutar skupine koji nemaju nefrolitijazu u našem istraživanju, umjesto očekivane veće učestalosti unutar skupine ispitanika koji imaju bubrežne kamence, možda može pripisati i vremenu kada je urin analiziran. Osim toga, treba se zapitati jesu li pacijenti u trenutku davanja urina bili dehidrirani, uzimali diuretike i sl. Ovi čimbenici također mogu utjecati na koncentriranost urina, a samim time i na prolazak kristala u mokraći (19). Prema istraživanju autora Madhavi, Prathyusha i Rajendera, kristaluriya može biti inicijalni faktor u nastanku bubrežnih kamenaca. Među njihovim ispitanicima kristaluriya je pronađena u 34,66 % ispitanika (24). Međutim, ovaj postotak, koji za razliku od našeg istraživanja ukazuje na veću povezanost kristaluriye s bubrežnim kamencima, možemo objasniti i činjenicom da su u ovom istraživanju bili uključeni i pacijenti koji uz kamenac imaju i infekciju urinarnog trakta. Infekcija, uz prisutnost bakterija u urinu, mijenja pH urina i može pogodovati promjenama u sastavu mokraće, a time i agregaciji kristala (16). U istom su istraživanju Madhavi i sur. ispitali i koja se vrsta kristala najčešće pojavljuje. Ponovno se pojavljuju slični rezultati kao i u našem istraživanju na malom uzorku ispitanika s pozitivnom kristalurijom. Naime, najčešći kristal bio je CaOx, koji je pronađen u 84,61 % uzoraka urina (24). U istraživanjima u kojima je promatrana idiopatska nefrolitijaza također ipak napominju kako je bilo nešto više pozitivnih uzoraka među ispitanicima s nefrolitijazom iako nema statistički značajnije razlike u prisutnosti kristaluriye između grupa koja ima i grupe koja nema nefrolitijazu. Ali uz metaboličke bolesti kao što je hiperparatireoidizam i primarna hiperoksaluriya, kristaluriya je imala veću učestalost među ispitanicima s nefrolitijazom (25).

Ukoliko u našem istraživanju promatramo samo skupinu ispitanika koji imaju kamence, možemo uočiti kako je jedini kristal koji se pojavljuje CaOx, dok je ostatak uzoraka negativan. Taj kristal u našem istraživanju povezujemo uz kamence sastava COM. Sličnu povezanost nalazimo i u istraživanju Kaid-Omara, Daudona i sur., gdje su analizirani kamenci i urin pacijenata s nefrolitijazom. Učestalost kristalurije u njihovom istraživanju bio je prilično velik (97,3 %), ali je urin u ovom slučaju bio čuvan na 4°C i pregledan nakon 48 sati. U usporedbi sa sastavom kamenca, upravo su CaOx kristali pronađeni i povezani uz kalcijske kamence. Uz vevelit, odnosno COM, te vedelit odnosno COD, u visokom postotku pronađeni su CaOx kristali (26). I u drugim se studijama navodi kako sama pojava kristala u urinu nije dovoljna za nastanak kamenca, potrebna je njihova hipersaturacija, ali i smanjena mogućnost inhibicije rasta kristala. Tome potvrđuje istraživanje o mijenjanju kinetike COM kristalizacije u urinu 36 ispitanika koji ne stvaraju i ispitanika koji stvaraju COM kamence. Promatrala se topljivost, rast i aglomeracija kristala. U urinu ispitanika bez litijaze pronađena je povećana topljivost i snažna inhibicija rasta i aglomeracije kristala CaOx. S druge strane, u urinu pacijenata s nefrolitijazom pronađen je sličan učinak na topljivost, ali i izrazito smanjena sposobnost inhibicije rasta i aglomeracije kristala (27). Ovo je još jedan dokaz da kristaluriju ne smijemo jednoznačno povezivati s nastankom kamenca. Naravno, i drugi istraživači napominju nezaobilaznu ulogu inhibitora kristalizacije kao što su cirat, pirofosfat, glikozaminoglikani, te proteina kao što su albumin, nefrokalcin, osteopontin i Tamm Horsfall glikoprotein. Uz njihovu prisutnost, čak i ako postoji hipersaturacija urina, teže dolazi do stvaranja kamenca (19). Od kristalurije i bubrežnih kalcifikata do pojave klinički simptomatskih bubrežnih kamenaca potrebna je i agregacija i taloženje tvari (28). Zanimljivo je da u istraživanjima pronalazimo kako je uz hipersaturaciju urina ponekad važan i spol. Hipersaturacija urina kristalima CaOx ima veći utjecaj na nastanak kamenaca kod muškaraca nego kod žena (29). Uz brojne druge čimbenike nikako ne smijemo izostaviti i pH urina kao jedan od faktora za nastanak kristalurije. U raznoj literaturi pronalazimo kako se pojedini kristali pojavljuju u određenim rasponima pH vrijednosti urina (13, 14). Prema istraživanju G. B. Fogazzia, kristali koje pronalazimo u sedimentu urina može ovisiti i o temperaturi urina, pH, prehrani itd. Također je u ovom istraživanju utvrđeno kako urične kiseline najčešće nalazimo u acidotičnom urinu (pH < 5, 4-5, 8), dok AMU i TP, češće pronalazimo u alkalnom miljeu (pH 6,3 > 7,0). CaOx kristale pronalazimo u širem rasponu (pH < 5, 4-6, 7) (23).

Slični rezultati dobiveni su i u našem istraživanju gdje se kristali CaOx pojavljuju upravo u pH rasponu od 5,0 do 6,2, slično kao i AMU koji su zabilježeni u rasponu pH od 5,0 do 6,0. U naših ispitanika pronađen je jedan kristal TP i to upravo u očekivanom alkalnom miljeu (pH 8,5). U našem istraživanju je dokazano kako ne postoji statistički značajna razlika u vrijednosti pH urina među ispitanicima koji su imali ili nisu imali kamenac, te sa i bez kristala. Smatra se kako kristaluriju uvijek treba promatrati iz različitih aspekata, kao što su morfologija kristala, njihova veličina, agregacija, adherencija na površinu staničnih membrana itd. (22). Ne smijemo se oslanjati samo na prisutnost ili odsutnost kristala u urinu, već je potrebno obratiti pozornost i na brojne druge čimbenike koji dovode do nefrolitijaze.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Kristalurija među ispitanicima nema veliku učestalost, svega 14,3 %.
- Ne postoji statistički značajna razlika u pojavnosti kristala u urinu kod ispitanika koji imaju i onih koji nemaju bubrežne kamence.
- CaOx kristali pojavljuju se uz kamence sastava COM i COD no bez statistički značajne razlike. Usporedbom skupina koji imaju i nemaju kamence, a imaju CaOx kristal, značajno ih više ima CaOx kristale u skupini ispitanika s kamencima.
- Među svim ispitanicima najčešće se pojavljuje kristal CaOx. Unutar skupine ispitanika s nefrolitijazom to je ujedno i jedina vrsta kristala koja se pojavljuje, dok je u skupini ispitanika bez nefrolitijaze najčešći kristal AMU
- Prema pH urina, većina je kristala pronađena u acidotičnom mediju, ali pH urina većine uzoraka kretao se upravo u acidotičnim vrijednostima. Ujedno ne postoji statistički značajna razlika u vrijednost pH urina među ispitanicima koji su imali ili nisu imali kamenac, te sa i bez kristala. pH urina nešto je viši među ispitanicima koji imaju CaOx kristal međutim bez statistički značajne razlike. Nešto su više vrijednosti pH u skupini ispitanika koji imaju kamenac, no bez statistički značajne razlike
- Ne možemo reći kako je kristalurija prediktivni čimbenik za nastajanje bubrežnih kamenaca.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoji li povezanost između kristalurije i nefrolitijaze, odnosno je li kristalurija prediktivni čimbenik za nastanak bubrežnih kamenaca.

Ustroj studije: Studija je retrospektiva.

Ispitanici i metode: Podatci u ovom istraživanju su sekundarni i preuzeti iz medicinskih zapisa i nalaza prikupljenih sa Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Osijek, u razdoblju od 2014. do 2016. godine. Sastav bubrežnih kamenaca utvrđen je metodom infracrvene spektroskopije na FTIR spektrofotometru, a podatci o kristalima u urinu dobiveni su rutinskom analizom sedimenta urina svjetlosnim mikroskopom. Promatrane varijable su: spol, pH urina, podatci o prisutnosti kristala u urinu za sve ispitanike te podatci o sastavu bubrežnog kamenca za ispitanike s nefrolitijazom. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. Prvu skupinu čine ispitanici s nefrolitijazom, a referentnu skupinu čine ispitanici bez podataka o stvaranju bubrežnih kamenaca.

Rezultati: Od ukupno 105 ispitanika kristalurija je pronađena u 14,28 % (n = 15) ispitanika. Među ispitanicima s nefrolitijazom njih 13,3 % (n = 8) imalo je kristaluriju, a u kontrolnoj skupini kristaluriju imalo je 15,5 % (n = 7) ispitanika. Prema pH urina kristali CaOx pojavljuju se u rasponu pH od 5,0 do 6,2, slično kao i AMU koji se pojavljuju u rasponu pH od 5,0 do 5,5. Pronađen je jedan kristal TP alkalnom miljeu (pH 8,5). CaOx je jedina vrsta kristala u skupini ispitanika s nefrolitijazom.

Zaključak: Ne postoji statistički značajna razlika u pojavnosti kristala u urinu ispitanika koji imaju nefrolitijazu i onih koji ju nemaju. Kristalurija nije prediktivni čimbenik za nastajanje bubrežnih kamenaca.

Ključne riječi: bubrežni kamenac, kalcij-oksalat kristalurija, nefrolitijaza, pH, učestalost

8. SUMMARY

The Appearance of Crystalluria in Patients with Nephrolithiasis in Relation to Kidney Stone Composition

Objectives: The main objective of this study was to determine whether there is a correlation between crystalluria and nephrolithiasis, and is presence of crystals in urine a predictive factor for the development of kidney stones.

Study design: The study is retrospective.

Participants and methods: The data in this research was secondary and it was collected from the Department of Clinical Laboratory Diagnostics at the Clinical Hospital Centre Osijek, in the period from 2014 to 2016. The composition of kidney stones was determined by infrared spectroscopy on FTIR spectrophotometer, and the data on the crystals in the urine was obtained by routine analysis of urine sediment with a light microscope. Variables were analysed according to gender, urine pH, data on the presence of crystals in the urine of all respondents, and data on the composition of kidney stones from patients with nephrolithiasis. The participants were divided into two groups. The first group included participants with nephrolithiasis, and the referential group consisted of participants without kidney stones.

Results: Of the total number of 105 participants, crystalluria was found in 14.28 % (n = 15). At the group of patients with nephrolithiasis, 14.3 % (n = 8) of them had crystals in their urine, and in the referential group crystals in urine were found in 15.5 % (n = 7) participants. According to the urine pH, calcium oxalate crystals in urine appeared at the pH range from 5.0 to 6.2. Amorphous urate crystals were found in the pH range from 5.0 to 5.5. A single crystal of triple phosphate was found in the alkaline milieu (pH 8.5). CaOx is the only type of crystals in the group of patients with nephrolithiasis.

Conclusion: There is no statistically significant difference in the incidence of crystals in the urine of patients who have nephrolithiasis and those without. Crystalluria is not a predictive factor for the formation of kidney stones.

Keywords: calcium oxalate, crystalluria, frequency, kidney stones, nephrolithiasis, pH

9. LITERATURA

1. Šitum M, Gotovac J, isr. Urologija. Medicinska naklada Zagreb. 2012.
2. Šerić V. Biomarkeri bubreznog ostecenja u razvoju kalcij oksalatne urolitijaze (Doktorska disertacija). Medicinski fakultet Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku. 2012.
3. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija treće, prerađeno i dopunjeno izdanje. Medicinska naklada. Zagreb. 2011.
4. Vidović M. Urologija priručnik za medicinare. Drugo izdanje. Školska knjiga. Zagreb. 2008.
5. Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija. Medicinska naklada. Zagreb. 2009.
6. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Medicinska biblioteka. Naklada Ljevak. 2008.
7. Parmar MS. Kidney stones. Journal List BMJ. 2004 Jun; 328(7453): 1420–1424.
8. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. J Nephrol. 2010 Nov-Dec; 23 Suppl 16:S165-9.
9. Stoller ML, Meng MV. Urinary Stone Disease: The Practical Guide to Medical and Surgical Management. Humana Press Totowa. New Jersey. 2007.
10. Daudon M, Frochot V. Crystalluria In: De Gruyter. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2015 Nov;53(2):1479-1487.
11. Lieske JC, Huang E, Toback FG. Regulation of renal epithelial cell affinity for calcium oxalate monohydrate crystals. AJP - Renal Physiology. 2000 Jan;278(1):130-137.
12. Verkoelen CF. Crystal Retention in Renal Stone Disease: A Crucial Role for the Glycosaminoglycan Hyaluronan? J Am Soc Nephrol. 2006;17:1673–1687.
13. Čepelak I, Štraus B, Dodig S, Labar B. Medicinsko-biokemjske smjernice. Medicinska naklada. Zagreb. 2004.

14. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, isr. Patofiziologija. Sedmo obnovljeno i izmijenjeno izdanje knjiga prva. Medicinska naklada Zagreb. 2011.
15. Sertić J, isr. Klinička kemija i molekularna dijagnostika. Medicinska naklada Zagreb. 2008.
16. Topić E, Primorac D, Janković S. Medicinsko-biokemijska dijagnostika i kliničkoj praksi. Medicinska naklada Zagreb. 2004.
17. van Noord C, Wulkan RW, van den Dorpel MA. Crystalluria. *Neth J Med*. 2012 Feb-Mar;70(2):84-7.
18. Verdesca S, Fogazzi GB, Garigali G, Messa P, Daudon M. Crystalluria: prevalence, different types of crystals and the role of infrared spectroscopy. *CCLM*. 2011 Mar; 49(3):515-520.
19. Baumann JM, Affolter B. From crystalluria to kidney stones, some physicochemical aspects of calcium nephrolithiasis. *World J Nephrol*. 2014 Nov 6;3(4): 256–267.
20. Saw NK, Rao PN, Kavanagh JP. A nidus, crystalluria and aggregation: key ingredients for stone enlargement. *Urol Res*. 2008 Feb;36(1):11-5.
21. Abdel-Halim RE. Crystalluria and its Possible Significance. *Scand J Urol Nephrol*. 1993; 27(2): 145-149.
22. Daudon M, Jungers P, Lacour B. Clinical value of crystalluria study. 2004; Jul-Aug;62(4):379-93.
23. Fogazzi GB. Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. *Nephrol Dial Trasplant*. 1996;11(2):379-387.
24. Madhavi S, Prathyusha C, Rajender S. Relationship between crystalluria and urinary calculi and associated urinary tract infection. *J. Microbiol. Biotech. Res*. 2012;2(2):351-356
25. Werness PG, Bergert JH, Smith LH. Crystalluria. *J Crystal Growth*. 1981;53(1):166-181
26. Kaid-Omar Z, Daudon M, Attar A, Semmoud A, Lacour B, Addou A. Correlations between crystalluria and composition of calculi. *Prog Urol*. 1999 Sep;9(4):633-41.

27. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation OL. *Kidney Int.* 1990 Jan;37(1):51-6.
28. Baumann JM, Affolter B, Meyer R. Crystal sedimentation and stone formation. *Urol Res.* 2010 Feb;38(1)21–27.
29. Rodgers AL. Urinary saturation: casual or causal risk factor in urolithiasis? *BJU Int.* 2014 Jul;114(1):104-10.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

- Ime i Prezime: Martina Hmura
- Datum i mjesto rođenja: 2. srpnja 1990., Osijek
- Adresa stanovanja: Sjenjak 10, 31 000 Osijek
- Kontakt: 098/994 2547
- E-mail: martina.hmura@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 1997.- 2005. Osnovna škola Mladost, Osijek
- 2005. - 2009. II. gimnazija, Osijek
- 2009. - 2016. Medicinski fakultet Osijek
- Poznavanje engleskog i talijanskog jezika
- Poznavanje rada na računalu

AKTIVNOSTI:

- Od 2008. nositeljica crnog pojasa karatea 1.DAN
- Od 2009. voditelj karate treninga u Karate klubu „Osijek Žito“
- Od 2016. Član Crvenog Križa
- Akademske godine 2013./14. demonstrator na kolegiju Patologija

NAGRADE I PRIZNAJNA:

- Studeni 2006. – prvo mjesto na prvenstvu Hrvatske u karateu, kategorija mlađe kadetkinje kate ekipno
- Studeni 2007. – drugo i treće mjesto na prvenstvu Hrvatske u karateu, kategorija kadetkinje i juniorike kate ekipno