

Utjecaj citratnih inhibitora kristalizacije na stvaranje bubrežnih kamenaca

Mecanović, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:152:720346>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ivana Mecanović

**UTJECAJ CITRATNIH INHIBITORA
KRISTALIZACIJE NA STVARANJE
BUBREŽNIH KAMENACA**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ivana Mecanović

**UTJECAJ CITRATNIH INHIBITORA
KRISTALIZACIJE NA STVARANJE
BUBREŽNIH KAMENACA**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

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

Mentor rada: prof.prim.dr.sc. Josip Galić, dr.med., spec. urologije

Rad ima 28 listova i 6 tablica.

Zahvale:

Zahvaljujem prof.prim.dr.sc. Josipu Galiću na mentorstvu i stručnom vodstvu te nesebičnoj pomoći tijekom izrade diplomskog rada. Također se želim zahvaliti doc.dr.sc. Vatroslavu Šeriću na pomoći u prikupljanju podataka i literature. Srdačno zahvaljujem svim profesorima, doktorima te medicinskom i administrativnom osoblju pri Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek na susretljivosti i potpori u izradi rada. Najveću zahvalnost želim izraziti supruzi i obitelji na riječima podrške, strpljenju i razumijevanju tijekom svih godina studija, čime su predstavljali veliki oslonac kada mi je bilo najpotrebnije. Hvala mojim prijateljima, koji su vrijeme provedeno na fakultetu, učinili najljepšim dijelom života.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Stvaranje mokraćnih kamenaca	1
1.2. Vrste mokraćnih kamenaca	2
1.2.1. Anorganski kamenci	2
1.2.2. Organski kamenci.....	3
1.3. Čimbenici kristalizacije	3
1.3.1. Promotori kristalizacije	4
1.3.2. Inhibitori i poremećaji inhibitora kristalizacije.....	4
1.3.3. Citrat kao inhibitor kristalizacije.....	4
1.4. Klinička slika.....	5
1.5. Dijagnoza.....	6
1.6. Liječenje	7
2. CILJEVI	8
3. ISPITANICI I METODE	9
3.1. Ustroj studije	9
3.2. Ispitanici	9
3.3. Metode.....	9
3.4. Statističke metode.....	10
4. REZULTATI.....	12
5. RASPRAVA.....	17
6. ZAKLJUČAK	20
7. SAŽETAK.....	21
8. SUMMARY	22
9. LITERATURA.....	23
10. ŽIVOTOPIS	26

POPIS KRATICA

CT - kompjuterizirana tomografija

ESWL - ekstrakorporna litotripsija udarnim valovima (eng. extracorporeal shock wave lithotripsy)

PCNL - perkutana nefrolitotomija

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

KBC - Klinički bolnički centar

COM - kalcij-oksalat monohidrat

COD - kalcij-oksalat dihidrat

COT - kalcij-oksalat trihidrat

HAP - hidroksikarbonat apatit

CaOx - kalcij-oksalat

PTH - paratireoidni hormon

CI - raspon pouzdanosti (engl. confidence interval)

1. UVOD

Nefrolitijaza, bolest stara koliko i čovječanstvo, označava stvaranje kamenaca u mokraćnom sustavu (1). Prvi mokraćni kamenci pronađeni su u mokraćnom mjehuru egipatske mumije iz 4800. godine prije Krista, a prve upute o liječenju istih, spominju se još u originalnom zapisu Hipokratove zakletve gdje se ono dopušta samo osobama koje su za to posebno obrazovane (2). I dok su u prošlosti češći bili kamenci mokraćnog mjehura, unazad dvadeset godina porasla je učestalost litijaze gornjeg dijela mokraćnog sustava (1). Muškarci obolijevaju tri puta češće nego žene, a kao razlog tomu navodi se testosteron, važan čimbenik sinteze endogenog oksalata u jetri (2). Kamenci se najčešće javljaju između 40. i 60. godine života, dok se kod žena češće javljaju nastupom menopauze (2). Stvaranju mokraćnih kamenaca pogoduju organske i funkcionalne promjene u mokraćnom sustavu, prirodene i stečene bolesti metabolizma, prehrambene navike, emocionalni stres i klimatski čimbenici, a sklonost recidivnim kamencima je izrazito visoka (2).

1.1. Stvaranje mokraćnih kamenaca

Uzrok povećane sklonosti stvaranju mokraćnih kamenaca je poremećaj fizikalno- kemijske ravnoteže u radu bubrega (2). Međutim, točan uzrok nastanka kamenaca nije poznat, a razlog tomu je kompleksnost procesa stvaranja kamenaca kao i činjenica da je uzrok stvaranja multifaktorijalan (3). Normalna mokraća je gotovo uvijek prezasićena otopina kalcijeva oksalata u fazi metastabilnosti pa do spontane kristalizacije ne dolazi (4). Ukoliko dođe do dodatnog prezasićenja povećanjem razine minerala kalcija, fosfata ili urata, nastaju pogodni uvjeti za stvaranje kristala, a agregacijom nastalih kristala ili njihovim rastom nastaju kamenci (11). Osim prezasićenosti, stvaranju kamenaca pogoduju i promjene mokraćnog pH, promjene količine mokraće u vidu smanjenja njezinog volumena i povećanja koncentracije, prisutnost bakterija i deksvaminiranih stanica kao promotora kristalizacije te promjene razine inhibitora kristalizacije (5). Dosadašnja istraživanja pokazuju da je sastav urina ipak od sekundarnog značenja za stvaranje kamenaca jer čak i kod ekstremno visokog prezasićenja, neće doći do formiranja kamenaca ukoliko uz to ne postoji i oštećenje zaštitnog pokrovnog sloja u mokraćnom sustavu (3). Mjesta s uništenim ili oštećenim glikozaminoglikanskim zaštitnim pokrovnim slojem predstavljaju predilekzione točke za vezanje kristala i jedan su od glavnih čimbenika u olakšanom stvaranju kamenaca (3). Ta saznanja dovode u prvi plan interakciju između stvorenih kristala kalcij-oksalata i njihovo zadržavanje na područjima oštećenja

zaštitnog pokrovnog sloja i zato, svaki pokušaj postavljanja kriterija procjene sklonosti osobe za stvaranje bubrežnih kamenaca isključivo na temelju analize sastava urina, nije u cijelosti uspješan (3).

1.2. Vrste mokraćnih kamenaca

Prema kemijskom sastavu razlikujemo četiri glavna tipa kamenaca, a to su: a) kalcijski kamenci koji su ujedno i najčešći i na njih otpada 80 do 85 posto svih kamenaca, b) kamenci mokraćne kiseline koji čine manje od pet posto slučajeva, c) infektivni kamenci koje još nazivamo i struvitnim kamencima, a učestalost im je 10 do 15 posto te d) cistinski kamenci koji su vrlo rijetki (5).

1.2.1. Anorganski kamenci

U skupinu anorganskih kamenaca ubrajamo kalcijske i struvitne, odnosno infektivne kamence (1). Kalcijski kamenci se mogu pojaviti u dva oblika i to kao kalcij-oksalatni kamenci i kao kalcij-fosfatni kamenci. Kalcijev-oksalat kristalizira u tri hidratna oblika: termodinamički stabilan kalcijev-oksalat monohidrat (vevelit, COM), metastabilan dihidrat (vedelit, COD) te trihidrat (kaoksit, COT) koji se rijetko pronalazi u kemijskom sastavu bubrežnih kamenaca. Kalcijski kamenci su uglavnom sastavljeni od kalcij-oksalata i to kalcijev-oksalat monohidrata ili dihidrata, dok su kamenci kalcijeva-fosfata hidroksiapatit, karbonatni apatit te brushit (7). U samo četvrtine slučajeva riječ je o čistom obliku kalcij-oksalatnih kamenaca dok ih je 70 % vezano s kalcij-fosfatom. Uzrok kalcijske nefrolitijaze može biti povećano izlučivanje kalcija, što se u medicinskoj terminologiji naziva hiperkalciurijom i ujedno je najvažniji uzrok. Razlikujemo tri tipa hiperkalciurije s obzirom na uzrok, a to su apsorpcijska, resorpcijska i bubrežna hiperkalciurija. Apsorpcijska hiperkalciurija uzrokovana je povećanom apsorpcijom kalcija iz tankoga crijeva. Resorpcijska hiperkalciurija nastaje kod pojačanog lučenja PTH iz paratireoidne žlijezde koji dovodi do jače resorpcije kalcija iz kostiju. Bubrežna hiperkalciurija nastaje zbog oštećene reapsorpcije kalcija u bubrežnim tubulima u sklopu tubularne bubrežne acidoze (1). Struvitni kamenci su drugi po učestalosti od svih kamenaca, a kemijski su sastavljeni od magnezija, amonijaka i fosfora. Za razliku od kalcijskih kamenaca koji su češći u muškaraca, ova vrsta je nešto češća u žena (2). U podlozi razvoja ove vrste kamenaca je upala izazvana infekcijom bakterijama pa se stoga još nazivaju i infektivnim kamencima, a zbog činjenice da na mjestu nastanka često prave odljeve,

nazivaju se i odljevnim kamencima (5). Ovaj oblik litijaze nastaje ako je prisutna infekcija bakterijama koje imaju sposobnost cijepanja ureje. Pri tome nastaje amonijak koji se u lužnatoj mokraći veže s magnezijem i fosforom.

1.2.2. Organski kamenci

U organske kamence ubrajamo kamence mokraćne kiseline i cistinske kamence (1). Uratni kamenci, kako još nazivamo kamence mokraćne kiseline, nastaju u kiseloj mokraći s vrijednošću pH manjim od 5,5. Osim niskoga pH mokraće, predisponirajući čimbenik za ovaj tip urolitijaze je i povećano izlučivanje mokraćne kiseline urinom te manjak nekih spojeva koji djeluju na topljivost mokraćne kiseline. U podlozi može biti i mutacija gena SLC2A9 za glukozni transporter tip 9 odgovoran za koncentraciju mokraćne kiseline u serumu (8). Ova vrsta kamenaca češća je kod osoba koje boluju od primarnog gihta i mogu biti prvi znak ove bolesti, sekundarnog gihta u sklopu mijeloproliferacijske bolesti, kod pacijenata na urikozuričnoj terapiji te kod osoba s kroničnim dijarejama (5). Utvrđena je češća pojavnost ove vrste kamenaca kod osoba s visokim unosom purina (9). Cistinski kamenci su vrlo rijetki, a pojavljuju se kao autosomno recesivni poremećaj transporta aminokiselina cistina, lizina, arginina i ornitina u epitelnim stanicama tubula bubrega i probavnog sustava što se očituje cistinurijom (3). Zdrave osobe dnevno izlučuju manje od 100 mg/L cistina i tada je njegova topljivost u lužnatoj mokraći dobra dok osobe, koje boluju od ove vrste kamenaca, dnevno izlučuju mokraćom više od 300 mg/L cistina (2).

1.3. Čimbenici kristalizacije

Kao odgovor na pitanje kako nastaju mokraćni kamenci postoje dvije teorije. Prva teorija je teorija koloidnog matriksa, a druga, za nas trenutno značajnija, je teorija kristalizacije prema kojoj je kristalizacija primaran proces za stvaranje mokraćnih kamenaca. Ova teorija tumači da bez zasićenja urina nema stvaranja kamenaca (3). Ioni kalcija i oksalata uvijek su prisutni u koncentracijama koje su iznad produkta topljivosti i iz toga razloga urin je uvijek prezasićen, ali uvjet prezasićenosti nije dovoljan da inducira nukleaciju kristala ovog spoja. Prezasićenost otopine pojedinim ionima u kombinaciji sa stanjenjem i oštećenjem zaštitnog sloja glikozaminoglikana prekursor su za stvaranja kristala (10). Prema tome, možemo zaključiti da u procesu stvaranja kamenaca s jedne strane, imamo promotore kristalizacije, a s druge strane, tvari koje djeluju kao inhibitori kristalizacije.

1.3.1. Promotori kristalizacije

Promotori su tvari koje se izlučuju bubregom, a čije koncentracije prelaze sposobnost urina da ih zadrži kao topljive molekule ili ione. U skupinu promotora ubrajamo kalcijeve, oksalatne, fosfatne ione te urate (10). Prezasićenost mokraće tim ionima promovirajući je čimbenik koji pogoduje nastanku kristala, no ukoliko ne narastu dovoljno veliki ili se ne adheriraju na oštećeni tubularni epitel, ti kristali budu isprani iz nefrona u struji tubularne tekućine i ne dolazi do formiranja kamenaca (13). U promotore kristalizacije spadaju i već ranije spomenute promjene u pH urina na način da mijenjaju topljivost i ionski sastav tvari koje čine kamence (2). Uzimanje nekih lijekova iz skupine antibiotika, diuretika, barbiturata, antiepileptika, te inhibitora HIV-1 proteaza također pogoduje stvaranju kristala. (12).

1.3.2. Inhibitori i poremećaji inhibitora kristalizacije

Unatoč prezasićenosti urina do kristalizacije i stvaranja kamenaca ne dolazi. Kao razlog toga brojna istraživanja navode prisutnost tvari koje djeluju kao inhibitori. Ključnu ulogu zapravo ima ravnoteža između prezasićenosti urina i koncentracije inhibitora. Inhibitori mogu djelovati kao kelatori vežući slobodne ione (primjer toga je kompleks citrata s kalcijem) ili kao pravi inhibitori adsorbirajući se na površinu kristala i sprječavajući njegov rast (3). Razlikuju se inhibitori male molekularne težine te inhibitori velike molekularne težine. Inhibitori male molekularne težine su pirofosfat, magneziji i citrat, a u inhibitore velike molekularne težine spadaju glikozaminoglikani i glikoproteini. Mokraćni glikoproteinski inhibitori, koje luče pojedini dijelovi tubularnog sustava, su nefrokalcin, uropontin, osteopontin, Tamn-Horsfallov protein i drugi. U glikozaminoglikanske inhibitore ubrajamo hondroitin sulfat, heparin sulfat i hijaluronsku kiselinu. Budući da su kalcij-oksalatni kamenci najčešća vrsta kamenaca, napravljena su brojna istraživanja s ciljem detaljne analize inhibitora kristalizacije (14). Predmet ovoga rada je utjecaj citrata kao inhibitora kristalizacije pa ćemo u daljnjem tekstu reći nešto više o njemu.

1.3.3. Citrat kao inhibitor kristalizacije

Citrat ima nekoliko važnih uloga u mehanizmu stvaranja bubrežnih kamenaca. Prvo, citrat veže kalcijeve ione u urinu i smanjuje njihovu aktivnost što u konačnici rezultira smanjenjem prezasićenosti urina kalcijevim-fosfatom i kalcijevim-oksalamatom. Ova uloga citrata ovisna je o

vrijednosti pH urina te kombinacija snižene razine citrata s porastom pH urina ima značajniju ulogu od vrijednosti citrata gledane same za sebe. Drugo, citrat ima izravni inhibitorski učinak na stvaranje kamenaca temeljen na izravnom vezanju na površinu kalcij-oksalatnih kristala kočeći tako njihov rast i agregaciju (6). Neka istraživanja pokazuju da citrat ima zaštitni učinak na epitelne stanice bubrežnih tubula na način da ih štiti od oštećenja oksalatima i kristalima kalcij-oksalata jer prevenira lipidnu peroksidaciju i nastanak slobodnih radikala (3). Hipocitraturija, odnosno niska razina citrata u urinu, je važan rizični faktor za stvaranje bubrežnih kamenaca. Dnevno izlučivanje citrata u urinu u zdravih osoba iznosi 640 mg. Hipocitraturija se definira kao izlučivanje citrata manje od 320 mg/dan. Najvažniju ulogu u izlučivanju citrata u urinu ima acido-bazni status. Alkalozna povećava izlučivanje citrata, dok acidoza smanjuje njegovo izlučivanje. U acidozi raste stupanj iskorištavanja citrata u mitohondrijskom ciklusu trikarbonske kiseline što rezultira nižom unutarstaničnom razinom citrata, olakšava njegovu reapsorpciju i u konačnici smanjuje njegovo izlučivanje. Osim acidoze, na izlučivanje citrata djeluje hipokalijemija, visokoproteinska dijeta i infekcije mokraćnog sustava te primjena nekih lijekovi. Važno je napomenuti kako neke bolesti, kao što su sindrom kronične dijareje, giht, kronično bubrežno oštećenje i primarni hiperaldosteronizam, mogu uzrokovati razvoj hipocitraturije, a najčešća od njih je distalna renalna tubularna acidoza. Istovremenom analizom kalcija i citrata možemo izračunati indeks rizika za razvoj urolitijaze. Istraživanja su pokazala značajno više vrijednosti omjera kalcij/citrat u osoba koje stvaraju kalcijske kamence nego u zdravih. Na temelju navedenih spoznaja o utjecaju citrata sve više istraživanja provodi se s ciljem otkrivanja odgovarajuće profilakse i terapije kalcijevih kamenaca u obliku primjene citrata (6). Najčešće se koristi kalijev citrat koji istovremeno djeluje na razinu citrata smanjujući njegovu tubularnu reapsorpciju i na pH urina povećavajući njegovu vrijednost na način da se oralno uneseni citrat apsorbira u crijevima i gotovo u potpunosti metabolizira u bikarbonat. Rezultat toga je alkalizacija urina i porast izlučivanja citrata te povećanje njegovog inhibitorskog potencijala (16). Osobe s kalcijevom urolitijazom i niskom razinom citrata moraju provoditi i odgovarajuće dijetetske mjere (15).

1.4. Klinička slika

Postojanje mokraćnih kamenaca u organizmu je asimptomatsko dok je kamenac manjih dimenzija i dok ne dođe do njegova pokretanja. Glavno kliničko obilježje nefrolitijaze je bol koja se naziva nefrokolikom i smatra se jednom od najintenzivnijih boli u medicini. Kolika

ima specifičan tijek, širi se iz kostovertebralnog kuta prema donjem kvadrantu trbuha duž uretera. Ovisno o mjestu opstrukcije, bol se širi prema skrotumu i testisima muškaraca i prema vulvi kod žena. Bol je vrlo neugodna, nastupa iznenada, u valovima, bolesnik je nemiran, ne nalazi položaj u kojem mu je lakše i može biti uzrokom gubitka svijesti bolesnika. Kolika može biti praćena mučninom, povraćanjem, paralitičkim ileusom, a u slučaju infekcije mokraćnog sustava dolazi do povišenja tjelesne temperature (1). Uzrok kolike je prolaz kamenca na koji muskulatura odgovara grčevitim kontrakcijama, a bol nakon određenog vremena prestaje zbog zamora muskulature i ponovno se javlja nakon nekog vremena. Između napada kolika opće je stanje bolesnika dobro. Kamenci u parenhimu bubrega mogu biti potpuno asimptomatski pa se često slučajno otkrivaju. Jedan od znakova nefrolitijaze može biti hematurija odnosno prisutnost krvi u mokraći (2). Kamenci mogu uzrokovati infekcije, mogu dovesti do anurije zbog opstrukcije, hidronefroze i u konačnici do oštećenja bubrega (1).

1.5. Dijagnoza

Dijagnoza bubrežnih kamenaca uključuje anamnezu i fizikalni pregled, laboratorijsku obradu seruma i urina te slikovne metode (1). Od anamnestičkih podataka važna je dob bolesnika, pojavnost urolitijaze u obitelji, prvi ili ponovljeni slučaj urolitijaze, prisutnost nekih drugih bolesti ili metaboličkih abnormalnosti, prehrambene navike i lijekovi koje bolesnik koristi. Fizikalni pregled mora uključiti inspekciju, palpaciju i askultaciju abdomena. Najvažniji je pokus lumbalne sukusije (1). Od laboratorijske obrade rade se krvne pretrage, analiza urina i analiza kamenaca. Analiza urina uključuje sediment urina ili test traku gdje se traže eritrociti, leukociti, nitriti, pH urina te uzimanje uzorka za urinokulturu (7). Krvne pretrage uključuju određivanje kreatinina, mokraćne kiseline, ioniziranog kalcija, natrija, kalija i CRP. Uz osnovne krvne pretrage, preporuka je dodati i glukozu i fosfor (19). U bolesnika s rekurentnim kamencima i cistinskim kamencima trebalo bi napraviti analizu 24 satnog urina. U njemu treba odrediti volumen, pH, kreatinin, kalcij, mokraćnu kiselinu, citrate, magnezij, fosfate, natrij, kalij, amonijak, oksalate, cistin, pirofosfate i sulfate (19). Kada bolesnik izmokra kamenac ili se on izvadi operativnim zahvatom, treba napraviti analizu kamenca infracrvenom spektroskopijom (IRS) ili kristalografiju X- zrakama (XRD) i to je najvažniji dio metaboličke obrade bolesnika. Kristalografija X- zrakama poreda sastav kristalnih komponenti kamenca od najviše zastupljenog prema najnižem, a infracrvena spektroskopija pokaže postotak pojedinih komponenti (17). Od slikovnih metoda primarna obrada bolesnika

sa sumnjom na urolitijazu uključuje kombinaciju ultrazvučnog pregleda mokraćnog sustava (UZV) i intravensku urografiju (IVU). Nativna rendgenska snimka je dobra dijagnostička metoda za anorganske kamence dok se kamenci organskog sadržaja, najčešće neće prikazati (18). CT je zlatni standard u dijagnosticiranju kamenaca. Nativni CT ima prednost u odnosu na druge radiološke pretrage jer prikazuje kamenac, točnu veličinu, anatomsku lokaciju te pomaže u odabiru načina odstranjivanja (17).

1.6. Liječenje

Liječenje ovisi o vrsti kamenaca, njihovoj veličini i sastavu te simptomima, a razlikujemo nefarmakološko i farmakološko liječenje te invazivne postupke (1). Prvi korak u liječenju akutnog napada kolike je olakšanje boli, a ono obuhvaća primjenu analgetika i spazmolitika (1). Najčešće se koriste nesteroidni protuupalni lijekovi. Poremećaji metabolizma, koji dovode do stvaranja kamenaca, mogu se kontrolirati lijekovima koji služe u profilaksi, a neki lijekovi, kao što je alopurinol, mogu izazvati otapanje već postojećih kamenaca (20). Citrat je inhibitor stvaranja kalcijevih kamenaca i primjenjuje se u bolesnika koji imaju hipocitaturiju, a daje se u obliku kalijeva citrata, natrijeva citrata, soka od limuna ili soka od naranče. Antibiotici se daju kod struvitnih kamenaca, dok se kod liječenja cistinskih kamenaca u terapiji koriste kelirajuća sredstva kao što je D- penicilamin (1). Unos tekućine i prehrambene promjene su također vrlo važne mjere, što u samom liječenju, što u prevenciji recidiva. Aktivno uklanjanje kamenaca invazivnim postupcima preporuča se za sve kamence veće od 7 mm, kod uporne bubrežne kolike, bilateralne opstrukcije, opstrukcije koju prati infekcija i kod povećanog rizika za razvoj urosepse (2). Kamenci do 20 mm liječe se ESWL-om, metodom izvantjelesnog razbijanja kamenaca udarnim valovima. Kamenci veći od 20 mm liječe se PCNL-om, minimalno invazivnom kirurškom tehnikom koja se izvodi u općoj anesteziji, a mogu se liječiti i ESWL-om i u tom slučaju preporučuje se postavljanje JJ- stenta prije ESWL tretmana kako bi se smanjile opstruktivne komplikacije. Ostale terapijske mogućnosti su: kemoliza, ureterorenoskopija, laparoskopske i otvorene operacije (17).

2. CILJEVI

Cilj istraživanja je ispitati postoji li povezanost razine citratnih inhibitora kristalizacije u urinu s pojavnošću kalcij oksalatnih mokraćnih kamenaca na način da ćemo:

- Odrediti stupanj prezasićenja prvog jutarnjeg urina kalcijem u osoba s kalcij-oksalatnim mokraćnim kamencima i usporediti s rezultatima ispitanika iz kontrolne skupine.
- Odrediti inhibitorski potencijal urina na temelju određivanja koncentracije citrata u prvom jutarnjem urinu te određivanje indeksa rizika za razvoj kamenaca utemeljenog na izračunavanju omjera između promovirajućeg (kalcija) i inhibirajućeg čimbenika (citrata) u urinu.
- Ispitati postoji li povezanost prezasićenja urina i indeksa rizika za razvoj mokraćnih kamenaca.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija će biti ustrojena kao presječna studija iz povijesnih podataka (21).

3.2. Ispitanici

Iz medicinske dokumentacije Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek uzeti su podaci iz 2015. i 2016. godine o 62 pacijenta oba spola, od toga 31 muškarac u dobi od 18 do 64 godine i 31 žena u dobi od 25 do 63 godine kojima je utvrđena kalcijnska urolitijaza. Kontrolnu skupinu čini 35 pacijenata oba spola, od toga 16 muškaraca u dobi od 24 do 64 godine i 19 žena u dobi od 21 do 65 godina koji tijekom svoga dosadašnjeg života nisu stvorili mokraćne kamence, a liječeni su u Kliničkom bolničkom centru Osijek radi neke druge bolesti izvan područja urologije. Svim ispitanicima analiziran je sastav mokraćnih kamenaca. Za analizu je uzet uzorak prve jutarnje mokraće u kojem je određivana koncentracija kalcija i citrata koja je značajna za razvoj urolitijaze. Kriterij za uključivanje ispitanika u studiju bio je evidencija o najmanje jednom izmokrenom ili operativno odstranjenom kamencu kojemu je identificiran sastav FTIR spektroskopskom analizom, sam sastav kamenaca te životna dob ispitanika između 18 i 65 godina. U studiju nisu uključene osobe s izraženom proteinurijom ili s bolestima i terapijom koja bi značajno mogla utjecati na rezultate ispitivanja. Podatci su prikupljeni u svibnju 2017. godine.

Ispitanici nisu aktivno sudjelovali u ovom istraživanju.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

3.3. Metode

Iz povijesti bolesti sa Zavoda za urologiju prikupljeni su osnovni podatci o pacijentima, a to su dob ispitanika u trenutku analize kamenaca, spol, tjelesna masa, povijest urolitijaze, provedena dijagnostika i terapija, a iz medicinske dokumentacije Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek prikupljeni su podatci o

kemijskom sastavu kamenaca nakon što je kamenac izmokren ili operativno odstranjen te izmjerenim vrijednostima kalcija i citrata kao inhibitora kristalizacije.

Za obradu ispitanika, koji stvaraju mokraćne kamence i kontrolne skupine, korišten je uzorak prve jutarnje mokraće. Promatrane varijable su pH, kalcij i citrat i analizirane su metaboličkom obradom prve jutarnje mokraće. Ispitanici su bili na uobičajenom režimu prehrane i unosa tekućine u organizam. Neposredno nakon dostavljanja uzorka mokraće, izmjeren je pH mokraće. U mokraći je određivana koncentracija kalcija i citrata enzimatskom metodom s citrat-liaza, gotovim test paketom tvrtke Roche Diagnostic (3). Koncentracije svih parametara su izražene u odnosu na koncentraciju kreatinina u prvoj jutarnjoj mokraći.

Kemijski sastav mokraćnih kamenaca utvrđen je metodom infracrvene spektroskopije na FTIR spektrofotometru, model FTIR8400S, Shimadzu. Infracrvena spektroskopija je referentna metoda za određivanje kemijskog sastava kamenaca. Ona omogućuje semikvantitativnu analizu sastava i identifikaciju pojedinih formi spojeva koji se nalaze u sastavu kamenaca, odnosno omogućuje nam određivanje forme kemijskog spoja koji se nalazi u sastavu kamenaca (22). Na taj način mogli smo identificirati udio kalcij-oksalat monohidrata i kalcij-oksalat dihidrata.

Sve navedene analize napravljene su na Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku pri Kliničkom bolničkom centru Osijek. Na temelju tih podataka promatrana je povezanost između vrijednosti izmjerenih citratnih inhibitora kristalizacije i pojavnosti kalcij oksalatnih bubrežnih kamenaca.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli je testirana Shapiro-Wilk testom. Za istraživanje razlika između dviju nezavisnih skupina unutar pojedinog mjerenja, upotrijebljen je Mann-Whitney U test. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 kvadrat testom ili Fisher-ovim egzaktnim testom. Za utvrđivanje razlika između dva zavisna uzorka koristio se Friedmanov test za neparametrijsku raspodjelu. Sve P vrijednosti su dvostrane. Alpha = 0,05 postavljena je kao razina značajnosti za ocjenu dobivenih rezultata.

Statistički program MedCalc Statistical Software version 17.6 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) korišten je za analizu podataka (29).

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 97 ispitanika podijeljenih u dvije skupine. Prvu skupinu od 35 (36 %) ispitanika, tzv. kontrolnu skupinu, činile su osobe kod kojih nije utvrđeno stvaranje mokraćnih kamenaca, a drugu skupinu od 62 (63 %) ispitanika su činile osobe kod kojih je utvrđena kalcijaska urolitijaza.

Ispitanici s kalcijском urolitijazom bili su stariji od ispitanika iz kontrolne skupine (razlika 3 godine, 95% raspona pouzdanosti od 47,0 do 54,0 godine u ispitanika s kalcijском urolitijazom i 43,7 do 50,0 kod kontrolne skupine, Mann Whitney U test $p = 0,25$ (Tablica 1). Medijan dobi svih ispitanika zajedno (skupine ispitanika s urolitijazom i kontrolne skupine) iznosi 47,0 (95 % raspon pouzdanosti = 43,7-50,0).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika po dobi i skupinama (medijan dobi)

	Medijan (95 % raspon pouzdanosti)		p*
	Ispitanici s kalcijском urolitijazom	Kontrolna skupina	
Žene	49 (42,2-54,4)	46 (34,6-49,0)	
Muškarci	52 (44,2-55,0)	42 (31,6-50,1)	
Ukupni	50 (47,0-54,0)	47 (43,7-50,0)	0,25

* Mann Whitney U test

Na Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek spektroskopski je analiziran sastav mokraćnih kamenaca u infracrvenom području elektromagnetskog spektra koristeći FTIR spektrofotometar, a podaci su dani u Tablici 2.

Kalcij-oksalat monohidratni kamenci bili su najčešća vrsta kamenaca, uočeni kod 34 od 62 ispitanika (52 %). Kamenci građeni kao mješavina oksalat monohidrata, dihidrata i hidroksikarbonat apatita pojavili su se samo kod jednog ispitanika (Tablica 2).

Tablica 2. Razdioba vrsta kamenaca u skupini ispitanika s kalcijском urolitijazom

Sastav kamenca	Broj (%) ispitanika
Kalcij-oksalat monohidrat	34 (52)
Kalcij-oksalat monohidrat i hidroksikarbonat apatit	13 (20)
Kalcij-oksalat monohidrat i kalcij-oksalat dihidrat	8 (12)
Kalcij-oksalat dihidrat	2 (3)
Kalcij-oksalat dihidrat i hidroksikarbonat apatit	4 (6)
Kalcij-oksalat monohidrat, kalcij-oksalat dihidrat i hidroksikarbonat apatit	1 (2)
UKUPNO	62 (100)

Medijan kiselosti prve jutarnje mokraće ne pokazuje statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina (Mann Whitney U test, $p = 0,26$). Značajno je veća koncentracija kalcija izmjerena u prvoj jutarnjoj mokraći, medijana 3,4 (Mann Whitney U test, $p = 0,007$) u skupini ispitanika s kalcijском urolitijazom nego u kontrolnoj skupini (Tablica 3).

Tablica 3. Osnovne mjere sredine i raspršenja za obilježja iz metaboličke obrade mokraćne

Obilježja	Medijan (95 % raspon pouzdanosti)		p *
	Ispitanici s kalcijском urolitijazom	Kontrolna skupina	
Kiselost urina (pH)	5,7 (5,5- 5,9)	5,9 (5,6- 6,1)	0,26
Kalcij	3,4(3,1- 4,3)	2,7 (1,9- 3,3)	0,007

* Mann Whitney U test

Koncentracija citrata izraženog u mmol/g kreatinina u promatranim skupinama nije se razlikovala (Mann Whitney test, $p = 0,99$) (Tablica 4).

Tablica 4. Središnja vrijednost (medijan) ostalih metaboličkih obilježja u mokraći

Obilježja	Medijan (95 % raspon pouzdanosti)		Ukupno	p*
	Ispitanici s kalcijском urolitijazom	Kontrolna skupina		
Koncentracija citrata [mmol/g cr]	1,9 (1,7- 2,3)	2,5 (2,1-3,2)	2,1 (1,9-2,4)	$p = 0,99$

* Mann Whitney U test

Omjer Ca/Cit bio je veći u skupinama ispitanika s kalcijском urolitijazom (Mann Whitney test, $p < 0,001$) (Tablica 5).

Tablica 5. Osnovne mjere sredine i raspršenja za omjer Ca/Cit

Obilježja	Medijan (95 % raspon pouzdanosti)		Ukupno	p*
	Ispitanici s kalcijском urolitijazom	Kontrolna skupina		
Ca/Cit	1,9 (1,6-2,4)	0,8 (0,7-1,4)	1,6 (1,4-2,0)	p < 0,001

Vjerojatnost da će se kod promatranih ispitanika razviti klinička slika kalcijske urolitijaze, ocijenjena je logističkom regresijom utjecaja triju čimbenika. Značenje prediktora pH, kalcija i citrata u urinu u predviđanju pojave kalcijske urolitijaze prikazano je u Tablici 6. Prediktori koji ukazuju na povećan rizik za razvoj kalcijske urolitijaze su koncentracija kalcija i citrata u mokraći. Veća koncentracija kalcija uzrokovat će više kamenaca, dok će veća koncentracija citrata, inhibitora kristalizacije, uzrokovati manje kamenaca.

Tablica 6. Predviđanje vjerojatnosti da se kod ispitanika razvije urolitijaza

Obilježje	Exp β *	95% CI za Exp β †	p ‡
pH mokraće	0,997	0,990-1,004	0,333
Kalcij [mmol/g cr]	1,004	1,001-1,007	0,04
Citrat [mmol/g cr]	0,992	0,987-0,997	0,001
Konstanta			0,16

* Omjer izgleda

† 95 % raspon pouzdanosti za omjer izgleda

‡ Razina značajnosti

5. RASPRAVA

Ovo istraživanje napravljeno je s ciljem određivanja uloge citrata kao inhibitora kristalizacije na stvaranje bubrežnih kamenaca.

Urolitijaza je značajan problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a karakterizira je prisutnost kamenaca u mokraćnom sustavu. Predstavlja kroničnu, recidivirajuću bolest i unatoč brojnim istraživanjima njezina patogeneza i etiologija još uvijek nisu potpuno shvaćene. Razlog tome je kompleksnost stvaranja mokraćnih kamenaca koje je uzrokovano mnoštvom različitih čimbenika (23).

Jedan od kriterija za uključivanje ispitanika u ovo istraživanje bio je kemijski sastav izmokrenih ili operativno odstranjenih kamenaca i s obzirom na navedeno, u njega su uključeni ispitanici s kalcijском urolitijazom. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 97 ispitanika u dobi od 18 do 65 godina, podijeljenih u dvije skupine. Prvu skupinu od 35 ispitanika, tzv. kontrolnu skupinu, činile su osobe kod kojih nije utvrđeno stvaranje mokraćnih kamenaca s medijanom dobi od 47,0 godina, a drugu skupinu od 62 ispitanika su činile osobe kod kojih je utvrđena kalcijска urolitijaza s medijanom dobi od 50,0 godina.

Medijan dobi kontrolne skupine jednak je medijanu dobi svih ispitanika, dok je medijan dobi ispitanika s kalcijском urolitijazom veći od medijana dobi svih ispitanika. Iz ovih podataka možemo zaključiti da je urolitijaza bolest koja se najčešće javlja u dobi od 40. do 60. godine, što je u skladu s podacima iz literature (2).

Prema kemijskom sastavu daleko su najčešći jednokomponentni kamenci građeni od kalcij-oksalat monohidrata sa zastupljenošću 52 %, zatim slijede miješani kalcijски kamenci građeni od kalcij oksalata i kalcij fosfata, odnosno hidroksikarbonat apatita. Na trećem mjestu prema zastupljenosti, gledano na kemijski sastav, nalaze se kamenci građeni od kalcij-oksalat monohidrata i kalcij-oksalat dihidrata, a sljedeći po zastupljenosti su kamenci građeni od kalcij-oksalat dihidrata u kombinaciji s hidroksikarbonat apatitom. Iza njih po zastupljenosti su čisti kalcij-oksalat dihidratni kamenci, a najrjeđa su vrsta kalcijских kamenaca oni građeni kao kombinacija kalcij-oksalat monohidrata, kalcij-oksalat dihidrata i hidroksikarbonat apatita.

Sve navedeno u skladu je s dosadašnjim istraživanjima na ovom području, a u prilogu predomnanciji kalcij-oksalat monohidrata ide činjenica da je ova forma od svih poznatih kalcij-oksalatnih forma termodinamički najstabilnija (27). Tucak i suradnici još 1989. godine napravili su analizu kamenaca pacijenata Opće bolnice Osijek i Split i tada je dokazana značajna razlika u sastavu kamenaca ljudi koji žive u Slavoniji i onih koji žive u Dalmaciji. Kalcij-oksalat monohidrat bio je u Osijeku prisutan u 44 % kamenaca, a u Splitu u svega 17 % (28). To potvrđuje kompleksnost etiologije i patogeneze kamenaca, a jedan od bitnih čimbenika je svakako životni stil i prehrambene navike.

Prezasićenje urina jedan je od ključnih čimbenika za stvaranje kalcijevih mokraćnih kamenaca. Ranije je navedeno da je formiranje ove vrste kamenaca multiuzročan i složen proces koji nužno uključuje nukleaciju, kristalni rast, agregaciju te u konačnici, zadržavanje nastalih kristala na oštećenom bubrežnom epitelu.

Više sastavnica našeg organizma utječe na neki od ovih procesa stvaranja kamenaca, a možemo ih podijeliti na promotore i na inhibitore. Dok promotori pospješuju stvaranje kamenaca, inhibitori proces ili usporavaju, ili u potpunosti zaustavljaju (23). Nakon metaboličke obrade prve jutarnje mokraće analiziran je učinak dvaju promotora, kiselosti urina odnosno pH, te kalcija. Srednja vrijednost pH izmjerena u urinima iz skupine ispitanika s kalcijском urolitijazom podjednaka je onoj izmjerenoj u kontrolnoj skupini. Ispitanici iz kontrolne skupine kao i ispitanici iz skupine s kalcijском urolitijazom imaju kiselost urina manju od 6,0 čime je potvrđena već ranije dokazana teorija da se kalcijevski kamenci stvaraju uglavnom u kiselom urinu (3). Kalcij koji, kao drugo analizirano obilježje, pokazuje statistički značajnu razliku u pogledu koncentracije u urinu ispitanika s kalcijском urolitijazom i kontrolne skupine. Koncentracija kalcija u urinu značajno je viša u skupini ispitanika s kalcijским mokraćnim kamencima nego u kontrolnoj skupini. Navedeno je u skladu s istraživanjima koja povezuju veću incidenciju kalcij-oksalat monohidratnih kamenaca s hiperkalcemijom jer ova vrsta kamenaca pokazuje više kalcijevih iona na svojoj površini u odnosu na kalcij-oksalat dihidrat i zato ima veći afinitet prema stanicama bubrežnog epitela (27).

Važan faktor u procesu kristalizacije kalcij-oksalatnih i kalcij-fosfatnih kamenaca je urinarni citrat čije je izlučivanje urinom niže u bolesnika s kalcijским kamencima u odnosu na zdrave osobe. Citrat, ne samo da inhibira rast tih kristala, nego inhibira i njihovu agregaciju i na taj

način inhibira sam proces formiranja kamenca. Osim toga, on inhibira i heterogeni rast kalcij-oksalata na kalcij-fosfat, odnosno hidroksikarbonat apatit (24).

Citrat se kao pojedinačni parametar ne može uvijek dovesti u izravnu korelaciju s rizikom za razvoj urolitijaze, ali je njegov inhibitorni potencijal izuzetno značajan ako se promatra ravnoteža između promotora i inhibitora te učinak citrata na druge inhibitorne mehanizme mokraće, kao što je primjerice njegov pozitivan učinak na koncentraciju magnezija, koji također djeluje kao mikromolekularni inhibitor urolitijaze.

Interakcija više vrsta inhibitora, primjerice utjecaj makromolekularnih inhibitora udružen s utjecajem mikromolekularnih inhibitora kao što je citrat, puno je značajniji za ukupni inhibitorni potencijal urina i taj pristup je od ključne važnosti u projektiranju profilaktičke terapije urolitijaze na temelju uzimanja inhibitora kristalizacije (26).

Složenost procesa stvaranja kamenaca zahtijeva, uz utvrđivanje stupnja prezasićenja urina, procjenu ravnoteže čimbenika koji promoviraju i inhibiraju kristalizaciju. To je napravljeno na način da se u omjer stavila koncentracija kalcija i citrata izražene u mmol/g kreatinina i uočeno je da postoji statistički značajna razlika između kontrolne skupine i skupine ispitanika s kalcijском urolitijazom. Vrijednost omjera Ca/Cit značajno je viša kod ispitanika s kalcijском urolitijazom nego kod kontrolne skupine. To pokazuje poremećaj ravnoteže u korist promotora kristalizacije, odnosno ukazuje na smanjenje inhibitornog potencijala urina u skupini ispitanika s kalcijском urolitijazom i u skladu je literaturnim podacima (25).

Nakon svega prethodno navedenoga napravljena je univarijatna regresijska analiza s ciljem utvrđivanja vjerojatnosti razvitka kalcijske urolitijaze kod promatranih ispitanika ocjenom triju čimbenika i to pH mokraće, kalcija i citrata. Najjači prediktori koji ukazuju na povećan rizik za razvoj kalcijских mokraćnih kamenaca su koncentracija kalcija i citrata u mokraći.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju metaboličke obrade prve jutarnje mokraće u skupini ispitanika s kalcijском urolitijazom i ispitanika iz kontrolne skupine, odnosno skupine bez evidentiranih kamenaca te analizom pojedinačnih parametara možemo zaključiti:

- Rezultati koncentracije kalcija dobiveni u ovom radu na temelju metaboličke obrade prve jutarnje mokraće pokazuju da ispitanici s kalcijском urolitijazom imaju veću prezasićenost urina kalcijem od osoba koje ne stvaraju kamence i podudarni su s literaturnim spoznajama o nastajanju kamenaca, odnosno potvrđuju da je hiperkalcijurija značajan promovirajući čimbenik za nastajanje kamenaca.
- Citrat djeluje kao inhibitor stvaranja mokraćnih kamenaca, a njegova uloga očituje se ne samo u njegovom samostalnom inhibitornom potenciju nego i u značajnom inhibitornom potencijalu kojeg ima udruženim djelovanjem s drugim mikromolekularnim i makromolekularnim inhibitorima urolitijaze.
- Indeks rizika za razvoj mokraćnih kamenaca predstavljen kao omjer parametra koji promovira i onoga koji inhibira stvaranje kamenaca, u ovom istraživanju to je Ca/Cit omjer, značajan je za identifikaciju osoba sa sklonošću razvoju urolitijaze. Osobe, koje stvaraju kalcijske mokraćne kamence, imaju višu vrijednost ovog indeksa u odnosu na kontrolnu skupinu u čijim uzorcima mokraće postoji bolja ravnoteža promotora i inhibitora kristalizacije.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati postoji li povezanost razine citratnih inhibitora u urinu s pojavnošću kalcijevih kamenaca na način da se odrediti stupanj prezasićenja urina kalcijem u ispitanika s kalcijevom urolitijazom i usporedi s rezultatima ispitanika iz kontrolne skupine, da se odredi inhibički potencijal urina na temelju određivanja koncentracije citrata te da se u konačnici utvrdi utjecaj indeksa rizika kalcij citratnim omjerom na razvoj urolitijaze.

Nacrt studije: Studija će biti ustrojena kao presječna studija iz povijesnih podataka.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 97 ispitanika podijeljenih u dvije skupine. Prvu skupinu činili su ispitanici s kalcijevom urolitijazom, a drugu skupinu činili su ispitanici kod kojih nije utvrđeno stvaranje kamenaca. Promatrane varijable su: spol, dob, pH, kalcij i citrat te sastav kamenca za ispitanike s urolitijazom utvrđen metodom infracrvene spektroskopije.

Rezultati: Medijan dobi ispitanika s kalcijevom urolitijazom uključenih u istraživanje je iznosio 50 godina. Glavna komponenta 52 % analiziranih kamenaca je kalcij-oksalat monohidrat i ta činjenica je u pozitivnoj korelaciji s povišenom koncentracijom kalcija u urinu ovih ispitanika. Navedeno ide u prilog prezasićenosti urina kalcijem kao jednim od ključnih čimbenika koji povećavaju rizik za razvoj kalcijevih kamenaca. U istraživanju je kao indeks rizika za razvoj kamenaca u omjer stavljena koncentracija kalcija i citrata i dokazano je da je indeks veći u ispitanika s urolitijazom nego u kontrolnoj skupini.

Zaključak: Ispitanici s kalcijevom urolitijazom imaju veći stupanj prezasićenja urina kalcijem, nižu koncentraciju citrata u urinu i veću vrijednost kalcij citratnog omjera.

Ključne riječi: bubrežni kamenac; citrat, kalcij-oksalat kristalurija; urolitijaza.

8. SUMMARY

The influence of citrate crystallization inhibitors on the formation of kidney stones

Objectives: The aim of this study was to examine whether there is correlation between the citrate inhibitors levels with the presence of calcium stones in urine. The degree of calcium saturation in urine was determined in patients with calcium urolithiasis and compared with the control group in order to determine the inhibitory activity of the urine from urine citrate levels. Finally, the aim was to determine the influence of the risk index represented by the calcium citrate ratio on the development of urolithiasis.

Study design: The study was structured as a cross-sectional study of historical data.

Participants and Methods: The study included 97 respondents divided into two groups. The first group consisted of respondents with calcium urolithiasis, and the second group were respondents who did not report stone formation (control group). Variables included in the study were as follows: sex, age, pH levels, calcium and citrate levels, and the stone composition for patients suffering from urolithiasis, which was determined by infrared spectroscopy.

Results: The median age of urolithiasis respondents was 50. The main component of 52 % of the analyzed stones was calcium oxalate monohydrate, which correlates to the elevated calcium urine concentration of the respondents. This fact corroborates the hypothesis that calcium saturation in urine is one of the key factors in the development of calcium stones. In the study, calcium citrate concentration ratio was considered risk factor for the development of the stones and respondents with urolithiasis were proven to have had higher risk index than the control group.

Conclusion: Respondents with calcium urolithiasis have higher degree of urinary excretion of calcium, lower concentration of citrate in urine, and higher calcium citrate ratio.

Keywords: calcium oxalate crystalluria; citrate; kidney stones; urolithiasis

9. LITERATURA

1. Božidar V, i sur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Šitum M, Gotovac J, i sur. Urologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
3. Šerić V. Biomarkeri bubrežnog oštećenja u razvoju kalcij oksalatne urolitijaze (Doktorska disertacija). Medicinski fakultet Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; 2012.
4. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
5. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
6. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. Rev Urol. 2009;11(3):134-44
7. Radelj M. Urološki dijagnostički algoritmi. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
8. Polašek O, Gunjača G, Kolčić I, Zgaga L, Džijan S, Smolić R, et al. Association of nephrolithiasis and gene for glucose transporter type 9 (SLC2A9): study of 145 patients. Croatian medical journal. 2010;51(1):48-53.
9. Kirejczyk JK, Porowski T, Konstantynowicz J, Kozerska A, Nazarkiewicz A, Hoppe B, et al. Urinary citrate excretion in healthy children depends on age and gender. Pediatric Nephrology. 2014;29(9):1575-82.
10. See W, Williams R. Urothelial injury and clotting cascade activation: common denominators in particulate adherence to urothelial surfaces. The Journal of urology. 1992;147(3):541-8.

11. Babić-Ivančić V, Šerić V, editors. Crystalluria: first step in the stone formation. Hrvatski urološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem (3; 2005); 2005.
12. Daudon M, Frochot V. Crystalluria In: De Gruyter. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2015 Nov;53(2):1479-1487.
13. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *BioMed research international*. 2013;2013.
14. Khan SR, Kok DJ. Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci*. 2004;9(629):1450-82
15. Del Valle EE, Spivacow FR, Negri AL. Citrato y litiasis renal. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013;73(4):363-8.
16. Siener R. Can the manipulation of urinary pH by beverages assist with the prevention of stone recurrence? *Urolithiasis*. 2016;44(1):51-6.
17. Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, et al. (Eds). *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd edn. Basel, S.Karger AG; 2009. ISBN 978-3-8055-9149-2.
18. Straub M, Strohmaier W, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. *World journal of urology*. 2005;23(5):309-23.
19. Lemann J. Calcium and phosphate metabolism: an overview in health and in calcium stone formers. *Kidney Stones: Medical and Surgical Management Philadelphia, PA: Lippincott-Raven*. 1996:259-88.
20. Barnela SR, Soni SS, Saboo SS, Bhansali AS. Medical management of renal stone. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(2):236.
21. Kolčić I, *Epidemiologija VJA*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada. 2012.

-
22. Channa NA, Ghangro AB, Soomro AM, Noorani L. Analysis of kidney stones by FTIR spectroscopy. *Jlums*. 2007;2:66-73.
23. Chung J, Granja I, Taylor MG, Mpourmpakis G, Asplin JR, Rimer JD. Molecular modifiers reveal a mechanism of pathological crystal growth inhibition. *Nature*. 2016:1-5.
24. Bek-Jensen H, Fornander A-M, Nilsson M-A, Tiselius H-G. Is citrate an inhibitor of calcium oxalate crystal growth in high concentrations of urine? *Urological research*. 1996;24(2):67-71.
25. Kuroczycka-Saniutycz E, Porowski T, Protas PT, Pszczółkowska M, Porowska H, Kirejczyk JK, et al. Does obesity or hyperuricemia influence lithogenic risk profile in children with urolithiasis? *Pediatric Nephrology*. 2015;30(5):797-803.
26. Muñoz JA, López-Mesas M, Valiente M. Inhibitors of oxalocalcic lithiasis: effects of their interactions on calcium oxalate crystallization. *Urology*. 2012;80(5):1163. e13-. e18.
27. Jacob DE, Grohe B, Geßner M, Beck BB, Hoppe B. Kidney stones in primary hyperoxaluria: new lessons learnt. *PloS one*. 2013;8(8):e70617.
28. Tucak A, Radonić M, Furedi-Milhofer H, Dekanić D, Čečuk LJ. *Osijek: Urolitijaza Revija, Izdavački centar Radničkog sveučilišta "Božidar Maslarić"; 1989.*
29. Marušić M. i suradnici. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
30. Conover W. *Practical nonparametric statistics*, 3rd edn Wiley. New York. 1999:250-7.
31. Lentner C. *Introduction to statistics. Statistical tables. Mathematical formulae. Geigy scientific tables*. 1982;2:215-8.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI:

- Ime i Prezime: Ivana Mecanović
- Datum i mjesto rođenja: 2. srpnja 1992., Stari Mikanovci
- Adresa stanovanja: Bana Jelačića 60, 32221 Cerić
- Kontakt: (+385) 98 996 99 55
- E-mail: ivana.mecanovic1@gmail.com

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE:

- 1999.- 2007. Osnovna škola Ivane Brlić- Mažuranić, Rokovci - Andrijaševci
- 2007.–2008. Medicinska sestra opće njege, Zdravstvena i veterinarska škola dr. A. Štampara, Vinkovci
- 2008.–2011. Opća gimnazija; Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, Vinkovci
- 2011.–2017. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek
- 2015.–2017. Tečaj hrvatskog znakovnog jezika, Savez gluhoslijepih osoba Dodir, Osijek

AKTIVNOSTI:

- Od 2008. članica Gradskog društva Crvenog križa Vinkovci
- Članica CroMSIC-a od listopada 2011. godine
- Članica Europske medicinske studentske asocijacije (EMSA) i Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora (SSHLZ) od 2012. godine
- Članica Hrvatskog katoličkog liječničkog društva od 2. ožujka 2013. godine
- Akademske godine 2014./2015. demonstrator na kolegiju Patofiziologija

OSTALO:

- Poznavanje engleskog i njemačkog jezika
- Poznavanje rada na računalu
- Vozačka dozvola: "B kategorija"

NAGRADE I PRIZNANJA:

- Prvo mjesto na Županijskom natjecanju Vukovarsko-srijemske županije na natjecanju iz geografije 2008. godine
- Prvo mjesto na Gradskom i općinskom natjecanju Mladeži Gradskog društva Crvenog križa Vinkovci, održanom u Vinkovcima 12. veljače 2008. godine
- Prvo mjesto na natjecanju Mladeži Hrvatskog Crvenog križa Vukovarsko-srijemske županije, održanom u Iloku 5. travnja 2008. godine
- Edukacija po programu „Corpus Mysticum“, predavanja i vježbe ranog otkrivanja raka dojke 12. travnja 2008. godine
- Prezenter na Sajmu zdravlja u Vinkovcima, 18. – 20. travnja 2008. godine na temu ranog otkrivanja raka, programa sprječavanja trgovanja ljudima i zdrave prehrane
- Sudjelovanje na Državnom natjecanju Mladeži Hrvatskog Crvenog križa u Zatonu 16. – 18. svibnja 2008. godine
- Predstavnica Gradskog društva Crvenog križa Vinkovci za sudjelovanje na seminaru za voditelje Mladeži Hrvatskog Crvenog križa, održanom u Poreču 18. – 22. kolovoza 2008. godine
- Samostalno vođenje radionica po programu „Humane vrednote“ u Klubu Mladeži Crvenog križa Vinkovci od 2008. do 2011.
- Drugo mjesto na Gradskom i općinskom natjecanju Mladeži Gradskog društva Crvenog križa Vinkovci održanom u Vinkovcima 4. ožujka 2009. godine
- Edukacija po programu „Corpus Mysticum“, predavanja i vježbe ranog otkrivanja raka dojke 17. travnja 2009. godine
- Prezenter na Sajmu zdravlja u Vinkovcima 24. – 26. travnja 2009. na temu ranog otkrivanja raka i zdrave prehrane
- Sudjelovanje u programima međunarodne suradnje na Svjetskom skupu Mladeži Crvenog križa u Solferinu i Castiglioneu (Italija) 26.-29. lipnja 2009. godine te na

razmjeni mladih iz Vinkovaca i Kenzingena u Kenzingenu (Njemačka) 29. lipnja - 05. srpnja 2009. godine

- Treće mjesto na Županijskom natjecanju Vukovarsko-srijemske županije na natjecanju iz geografije 2009. godine
- Tajnica Europske medicinske studentske asocijacije (EMSA) i Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora (SSHLZ) od 2012. do 2014. godine
- Volontiranje na događaju „Bolnica za medvjediće" koji je održan 31. svibnja 2013. godine u Osijeku
- Volontiranje i cjelokupna organizacija događaja „Bolnica za medvjediće" koji je održan 7. rujna 2013. godine u Vinkovcima
- Volontiranje na događaju „Dan narcisa" održanom 22. ožujka 2014. godine u Osijeku
- Volontiranje na događaju „Dan ružičaste vrpce" održanom 4. listopada 2014. godine u Osijeku
- Volontiranje na događaju „Dan narcisa" održanom 21. ožujka 2015. godine u Osijeku
- Sudjelovanje na pripremnim sastancima, kao predstavnicu EMSA-e, u pripremi obilježavanja Svjetskog dana zdravlja 2014. godine
- Volontiranje na događaju „Bolnica za medvjediće" održanom 9. listopada 2015. godine u Gunji
- Osmišljavanje koncepta, cjelokupna organizacija i volontiranje na edukaciji za trudnice „Mame i bebe" održanoj 27. travnja 2016. godine u KBC-u Osijek s ciljem osvješćivanja trudnica o pravilnoj prehrani u trudnoći, štetnosti pušenja u trudnoći i pravilnoj primjeni lijekova