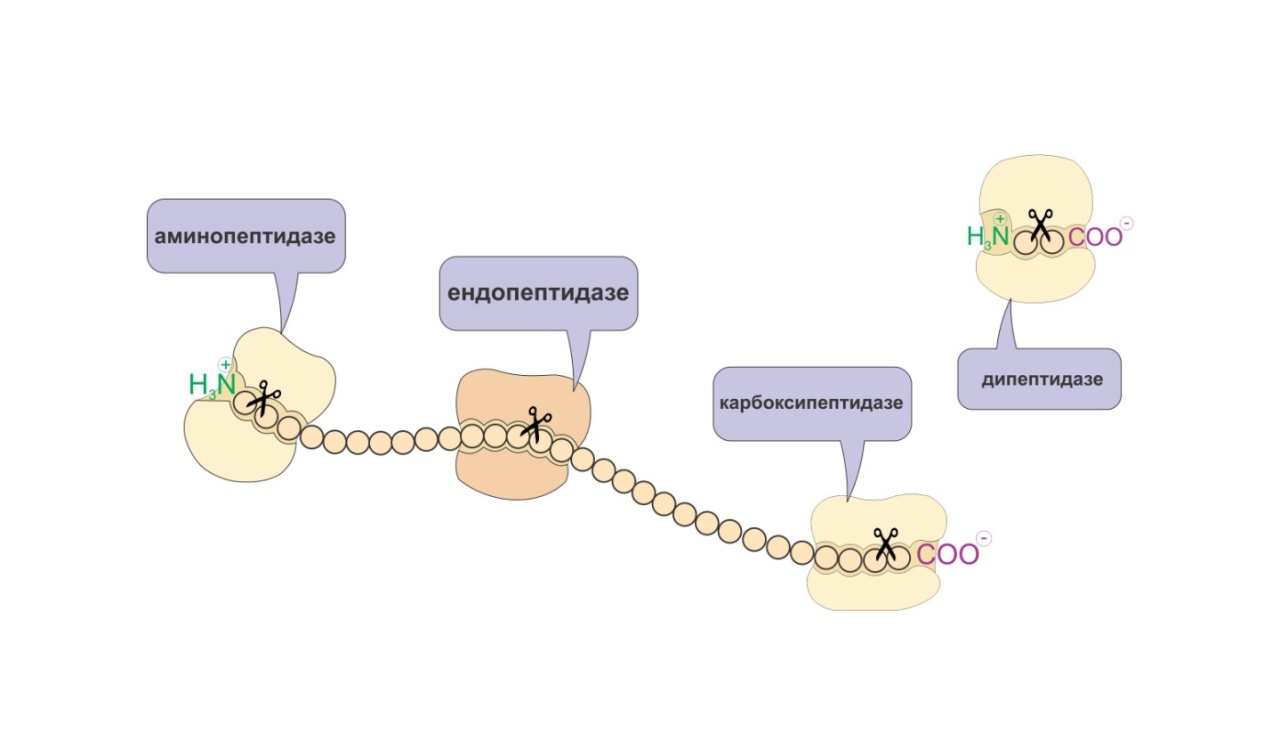
***ПРОТЕИНИ***

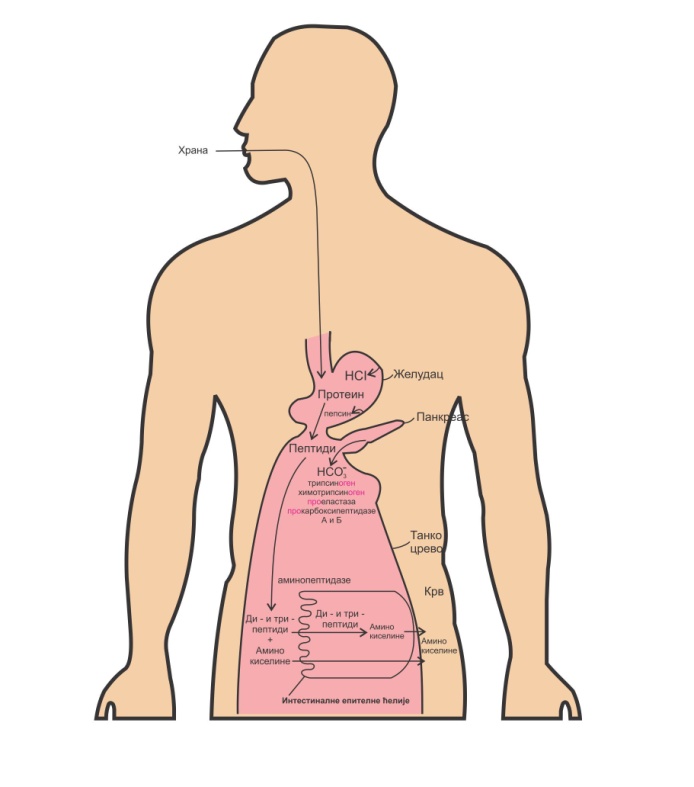
***Варење и апсорпција протеина***

Протеини се уносе у организам храном а затим разлажу у дигестивном тракту дејством ензима који се називају протеазе. Протеазе хидролитички разлажу пептидну везу и у зависности од места деловања разликујемо ендопептидазе и егзопептидазе (слика 1). Ендопептидазе разлажу пептидну везу у унутрашњости полипептидног ланца. У ендопептидазе спадају: пепсин, трипсин, химотрипсин и еластаза. Егзопептидазе делују на крајевима полипептидног ланца и хидролитички одвајају терминалне аминокиселине. Егзопептидазе могу бити карбоксипептидазе (одвајају C(Ц)-терминалну аминокиселину) и аминопептидазе (одвајају N-терминалну аминокиселину).



Слика 1. Протеолитички ензими

Ензими који разлажу протеине унете храном луче се у облику неактивних прекурсора тзв. проензима или зимогена. Варење протеина (слика 2) почиње у желуцу, где главне ћелије желудачне слузнице луче пепсиноген. Гастричне паријеталне ћелије луче хлороводоничну киселину (HCl), која омогућава превођење пепсиногена у пепсин. HCl је одговорна за денатурацију протеина унетих храном и за њихово делимично размотавање.

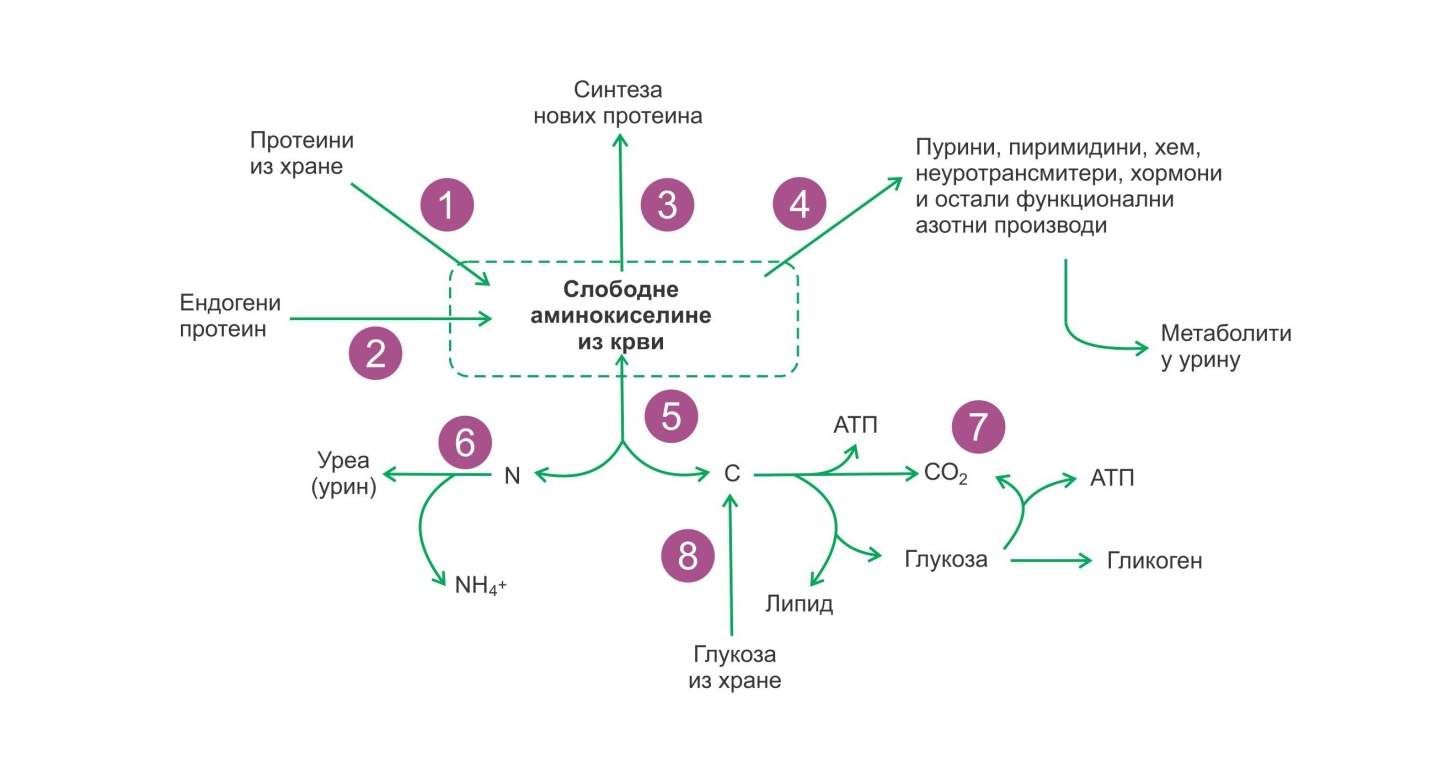


Слика 2. Варење протеина

Пепсин делује као ендопептидаза и раскида пептидне везе које граде ароматичне аминикиселине (фенилаланин и тирозин) са другим аминокиселинама. Оптимални pH за дејство пепсина је од 1,5-2,5. Ензими панкреаса секретују се из егзокриног панкреаса у црева као неактивни прекурсори. Ту спадају: трипсиноген, химотрипсиноген, про-карбоксипептидаза А и Б и про-еластаза. Централни догађај у активацији панкреасних проензима је активација трипсиногена у трипсин дејством цревне ентерокиназе (коју луче ћелије четкастог покрова танког црева). Трипсин делује аутокаталитички на трипсиноген и каталитички на химотрипсиноген и еластазу које преводи у одговарајуће активне облике. Трипсин је ендопептидаза, раскида пептидне везе између базних аминокиселина (лизина и аргинина) и делује при pH вредности од 7,5-9,0. Химотрипсин раскида пептидне везе које граде ароматичне аминокиселине а еластаза пептидне везе између неутралних аминокиселина. Дејством трипсина, химотрипсина и еластазе настају мањи пептиди који се даље разграђују дејством егзопептидаза. Карбоксипептидаза А одваја ароматичне и алифатичне аминокиселине са Ц-терминалног краја. Карбоксипептидаза Б одваја базне аминокиселине са Ц-терминалног краја. Варење протеина наставља се у танком цреву, где се дејством аминопептидаза и дипептидаза дипептиди и трипептиди разлажу на појединачне аминокиселине.

Аминокиселине се апсорбују из лумена танког црева секундарним Na+-зависним активним транспортом и олакшаном дифузијом. У мембрани ентероцита постоји више транспортних система за аминокиселине. То су системи за транспорт: неутралних аминокиселина, базних аминокиселина и цистина, киселих аминокиселина и амида, цикличних аминокиселина, иминокиселина и глицина. Нарочито је значајна апсорпција есенцијалних аминокиселина тј. оних аминокиселина које се не синтетишу у нашем организму, већ их уносимо искључиво храном. Есенцијалне аминокиселине су: триптофан, фенилаланин, лизин, треонин, валин, метионин, леуцин, изолеуцин, аргинин и хистидин. Неесенцијалне аминокиселине су оне које се синтетишу у нашем организму. То су: глицин, аланин, серин, глутамат, аспартат, пролин, хидроксипролин, тирозин, цистин и цистеин.

Слободне аминокиселине у крви настале разградњом протеина унетих храном или разградњом ендогених протеина користе се за: синтезу нових протеина, синтезу пурина, пиримидина, неуротрансмитера, хормона, глуконеогенезу и као извор енергије (слика 3).



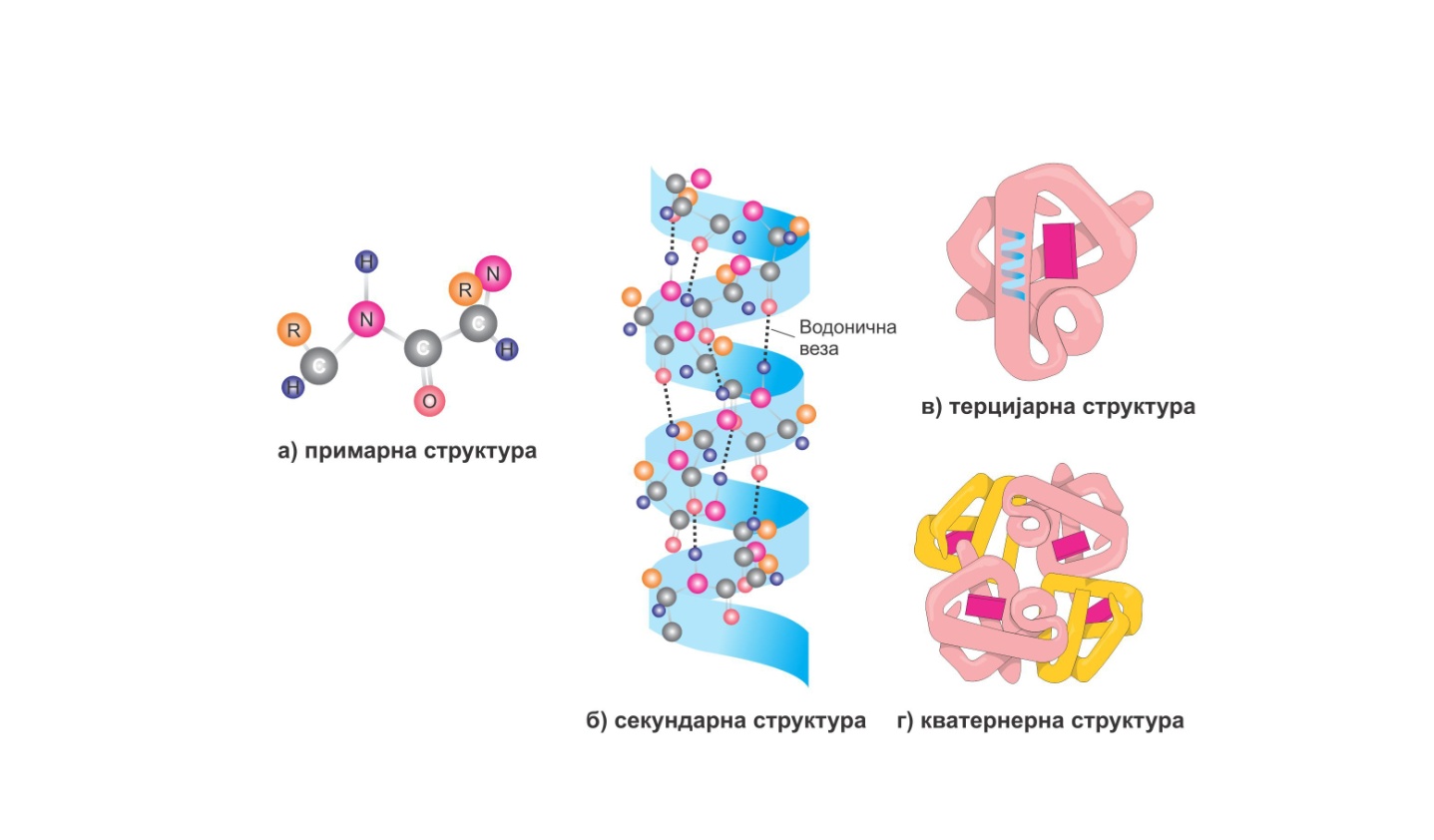
Слика 3. Судбина слободних аминокиселина у крви

Протеини или беланчевине су веома распрострањена једињења у природи, а у људском организму представљају основне и најважније састојке ћелије. Назив протеин води порекло од грчке речи proteios, што значи први или најважнији. Протеини су полимери аминокиселина међусобно повезаних пептидним везама. Пептидна веза припада ковалентним везама и гради се између α-амино-групе једне аминокиселине и α-карбоксилне групе друге аминокиселине уз издвајање молекула воде (слика 4).



Слика 4. Формирање пептидне везе

Повезивањем две аминокиселине пептидном везом гради се дипептид, повезивањем три аминокиселине трипептид, повезивањем већег броја аминокиселина пептидним везама настају полипептиди и протеини. Према саставу протеини могу бити прости и сложени. Прости протеини изграђени су само од аминокиселина, док се у саставу сложених поред протеинске налази и непротеинска или простетична група. Сложеним протеинима припадају: гликопротеини, липопротеини, фосфопротеини, нуклеопротеини и хромопротени. Структура и особине протеина одређене су како редоследом аминокиселина које улазе у састав датог протеина тако и њиховим бројем и врстом.



Слика 5. Структурна организација протеина

Постоји четири нивоа структурне организације протеина: примарна, секундарна, терцијарна и кватернерна структура (слика 5). Примарна структура протеина одређена је генетски и представља број и редослед аминокиселина у полипептидном ланцу. Стабилизована је формирањем пептидне везе. Секундарна структура настаје увијањем полипептидног ланца око своје осе. Постоји у облику α-хеликса, β-набране структуре и насумичних завоја. α-хеликс има облик спирале, чија је структура стабилизована водоничним везама између N-H и C=O група аминокиселина једног полипептидног ланца. У сваком навоју спирале α-хеликса налазе се 3.6 аминокиселина, чији су бочни низови оријентисани ван спирале. Терцијарна структура одређује просторни распоред протеина, при чему се формира глобуларни или фибриларни облик. Ова структура настаје успостављањем (поред постојећих пептидних и водоничних веза) јонских, хидрофобних, Van der Valsov-ih и дисулфидних веза између аминокиселина једног полипептидног ланца које су у примарној структури веома удаљене једне од других. Уколико се ради о ензиму, терцијарна структура је изузетно значајна јер се у оквиру ње налази активни регион или активно место. Кватернерна структура настаје повезивањем два или више полипептидних ланаца нековалентним интермолекулским везама. Хемоглобин је протеин изграђен од 4 полипептидна ланца и има кватернерну структуру.

Протеини у нашем организму остварују бројне улоге: структурну (нпр. α-кератин, еластин, колаген), биокатализаторску (ензими), регулаторну (инсулин, глукагон), транспортну (албумини, глобулини, хемоглобин), заштитну (антитела) и пуферску улогу. Посебно место у лабораторијској пракси има одређивање концентрације протеина крвне плазме, чији дисбаланс указује на одређена патолошка стања и важан је дијагностички и прогностички показатељ.

***ПРОТЕИНИ КРВНЕ ПЛАЗМЕ***

У крвној плазми се захваљујући савременим аналитичким методама може идентификовати више од 300 различитих протеина. У јетри се синтетише већина плазма протеина (осим имуноглобулина). Најзначајније врсте плазма протеина су албумини, глобулини и фибриноген. Концентрација укупних протеина у плазми износи око 65-85g/L, док је концентрација укупних протеина у серуму 60-80 g/L. Протеини крвне плазме могу имати више различитих улога, као што су: одржавање колоидно осмотског притиска плазме, транспортна , пуферска , одбрамбена, нутритивна и улога у коагулацији. С обзиром да пад концентрације протеина у плазми може довести до поремећаја осмотске равнотеже између крви и интерстицијалне течности и појаве едема, може се закључити да је њихова најважнија улога у одржању колоидно осмотског притиска плазме. Колоидно-осмотски притисак плазме важан је за одржање сталне запремине крви у циркулацији јер се супротставља хидростатском притиску крви који би довео до изласка воде из интраваскуларног простора. С обзиром на квантитативну заступљеносту плазми и малу молекулску масу албумин је главни носилац колоидно-осмотског притиска плазме. Многи плазма протеини одговорни су за транспорт у води нерастворљивих супстанци попут кортизола, билирубина, липида, липосолубилних витамина. За разлику од неких протеина, који су специфични транспортери (нпр. трансферин транспортује гвожђе), албумин може да транспортује више различитих супстанци попут билирубина, масних киселина, неких лекова и јона. Заштитну улогу у организму протеини остварују као имуноглобулини тј. антитела која штите организам од инфекције. Заштитну улогу остварују и тзв. „протеини акутне фазе“ који се убрзано синтетишу у инфламаторним реакцијама. Протеини крвне плазме при физиолошком pH се понашају као киселине и могу да везују катјоне чиме доприносе одржању pH крви и остварују пуферску улогу.

Поступак раздвајања протеина заснива се на њиховим различитим физичко-хемијским особинама које условљавају разлике у њиховој електрофоретској покретљивости. Протеини већег наелектрисања, мале молекулске масе и сферног облика показују брже кретање у електричном пољу. Електрофореза је аналитичка метода раздвајања протеина плазме који се заснива на брзини кретања растворених протеина плазме кроз одговарајући медијум под утицајем електричног поља. Као медијуми се обично користе: папир, целулоза ацетат, скробни гел, агароза гел, полиакриламидни гел. Током електрофорезе серума издваја се пет протеинских фракција: албумини, α1- глобулини, α2- глобулини, β-глобулини и γ-глобулини. Примена електрофорезе и израда електрофоретског профила значајна је у дијагностици бројних обољења (нпр. цироза јетре, нефротски синдром, хронична инфламаторна стања, парапротеинемија).

Хипопротеинемија или смањена концентрација протеина у плазми може да указује на: обољење јетре (смањена синтеза), дуготрајно гладовање, обољења бубрега (губитак протеина урином), губитак протеина преко гастроинтестиналног тракта.

Хиперпротеинемија или повећана концентрација протеина у плазми може да настане због: дехидратације, дијареје, прекомерног знојења, опекотина и као последица дуготрајног повраћања.

***Албумин***

Албумин се синтетише у јетри и представља доминантни протеин крвне плазме. Његова концентрација у плазми износи 45g/L. Припада „негативним“ реактантима акутне фазе јер показује пад плазматске концентрације као одговор на акутне инфламаторне процесе. Албумин регулише колоидно осмотски притисак крвне плазме. Одговоран је за транспорт билирубина, масних киселина, калцијума, тироксина, тријодтиронина, кортизола и неких лекова. Може се користити за процену нутритивног статуса јер његова плазматска концентрација директно зависи од количине аминокиселина унетих храном. Осим наведених улога албумин служи као извор ендогених аминокиселина. Хипералбуминемија или повећана концентрација албумина присутна је у дехидратацији. Хипоалбуминемија је нарочито изражена код нефротског синдрома због јаке протеинурије. Мерење серумске концентрације албумина користи се у евалуацији нутритивног статуса. Нарочито је значајно код губитка албумина у акутним болестима, болестима јетре, бубрежним обољењима праћеним протеинуријом, хеморагијама, код ентеропатија , као и код тешких опекотина.

Табела 1. Узроци хипоалбуминемије

|  |  |
| --- | --- |
| ***Поремећај*** | ***Стања*** |
| Поремећај синтезе | Обољења јетре  Малапсорпција  Малнутриција |
| Убрзан катаболизам | Оштећење ткива  Инфламација |
| Губитак протеина | Нефротски синдром  Нефропатија у Diabetes-u, системском лупусу  Ентеропатије  Тешке опекотине |
| Поремећај дистрибуције | Ascites (излазак из интраваскуларног простора  у перитонеалну течност) |

***Фибриноген***

Фибриноген се синтетише у јетри и при електрофорези плазме се издваја у β-γ региону. Нормална физиолошка концентрација фибриногена у плазми износи 2 до 4 g/L. Пораст концентраије фибриногена у плазми присутан је код трудница, у току менструације, код блажих болести јетре. Нарочито високе концентрације присутне су код акутних бактеријских инфекција (нпр. пнеумококних пнеумонија), сепси, реуматкој грозници и нефрози. Смањена плазматска концентрација фибриногена присутна је код инсуфицијенције јетре (смањена синтеза). Стечени дефицит фибриногена може настати након хируршке интервенције, хеморагичног и анафилактичког шока и компликација у трудноћи. Постоји повећан утрошак фибриногена у повећаној интраваскуларној коагулацији са изразитим смањењем његове плазматске концентрације. Стечени дефицит фибриногена је праћен акутним поремећајем крварења.

***РЕАКТАНТИ АКУТНЕ ФАЗЕ***

Протеини крвне плазме деле се на позитивне и негативне реактанте акутне фазе, у зависности од тога да ли у акутним стањима показују пораст или пад концентрације. У клиничко-лабораторијској дијагностици највећи значај има одређивање Ц-реактивног протеина (CRP-а). Осим CRP-a остали позитивни реактантни акутне фазе су и α1 –антитрипсин, α1 – кисели гликопротеин, фибриноген, церулоплазмин и хаптоглобин.

***Ц-реактивни протеин (CRP)***

Ц-реактивни протеин ( CRP) је рани позитивни реактант акутне фазе. Синтетише се у јетри и састоји се од 5 идентичних негликозилираних полипептидних ланаца. Нормална физиолошка концентрација CRP-а у серуму је мања од 5 mg/L. CRP везује токсичне супстанце и уклања их из крви. Овај протеин има способност везивања Ц-полисахарида на ћелијском зиду бактерија, гљивица и паразита. Као одговор на запаљенску реакцију Ц-реактивни протеин након везивања са штетним агенсом активира систем комплемента и покреће опсонизацију, фагоцитозу и лизу бактеријских и вирусних ћелија. Припада неспецифичним маркерима патолошких процеса, јер показује пораст концентрације у различитим обољењима. У клиничко-лабораторијској дијагностици показан је пораст концентрације CRP-а у серуму у запаљенским процесима, оперативним захватима, инфаркту миокарда, неопластичним пролиферацијама, стресу и трауми. Пошто је бактеријска инфекција обично јачи стимулус у односу на вирусну, CRP се користи као значајан бактеријски маркер у дијагностици инфекција новорођенчади. Нарочито је важан за откривање неонаталних септикемија и менингитиса.

***Хаптоглобин***

Хаптоглобин је транспортни гликопротеин који се синтетише у јетри и на електрофореграму се издваја у α2-глобулинској фракцији. Припада реактантима акутне фазе. Има способност везивања слободног хемоглобина у плазми. Убрзана хемолиза доводи до драматичног пада концентрације хаптоглобина у плазми па је мерење његове плазматске концентрације индиковано у случају хемолизних анемија, трансфузије крви и маларије. Снижена концентрација хаптоглобина у крви настаје као последица интраваскуларне хемолизе, аутоимуне хемолитичке анемије, трансфузионих реакција, Erithroblastosis fetalis, маларије, акутне или хроничне болести јетре. Концентрација хаптоглобина у плазми ниска је и у трудноћи, неонаталном периоду. Пораст плазматске концентрације хаптоглобина присутан је у току инфекције или инфламације ( позитиван реактант акутне фазе), билијарне опструкције и у нефротском синдрому.

***Церулоплазмин***

Церулоплазмин је α2-гликопротеин, који се састоји од једног полипептидног ланца и 6 до 7 атома бакра. Синтетише се у јетри и припада касним позитивним реактантима акутне фазе. Церулоплазмин везује 95% бакра и транспортује га кроз плазму. С обзиром да спречава продукцију слободних радикала у инфламаторним р-јама церулоплазмин показује и антиоксидативно дејство. Такође остварује каталитичку улогу у оксидацији двовалентног гвожђа Fe(ll) у тровалентно Fe(lll) које се уграђује у трансферин. Као касни реактант акутне фазе церулоплазмин показује пораст концентрације у плазми у инфекцијама, малигним болестима, трауми и опструкцији жучних путева. Смањена концентрација церулоплазмина у плазми присутна је код малапсорпције, малнутриције, тешких обољења јетре и у Wilson-ovoj болести. Смањење концентрације церулоплазмина и пораст концентрације слободног бакра у плазми и његова повећана екскреција урином значајни су биохемијски показатељи Wilson-ovе болести. Ова болест је веома ретка и другачије се назива и хепатолентикуларна дегенерација. Клинички симптоми Wilson-ovе болести последеца су таложења бакра у јетри (цироза), бубрезима, мозгу (оштећење базалних ганглија), рожњачи ока (настају карактеристични Kayser-Fleischer-ovi прстенови)

***Трансферин***

Трансферин је β1- гликопротеин који се синтетише у јетри и најважнији је протеин плазме који учествује у транспорту гвожђа. Трансферин омогућава пренос апсорбованог гвожђа до ћелија у којима се врши синтеза хемоглобина, миоглобина и цитохрома, као и до места складиштења као што су јетра и ћелије ретикулоендотелног система. Лабораторијско мерење концентрације трансферина значајно је у диференцијалној дијагностици анемија, као и праћењу њихове терапије. Као негативни реактант акутне фазе трансферин показује смањење плазматске концентрације код инфламаторних и малигних болести. Смањена плазматска концентрација присутна је и код малнутриције, хроничних болести јетре и стања праћених губитком протеина као што је нефротски синдром. Висока плазматска концентрација трансферина присутна је код гвожђе дефицитарних анемија, у трудноћи и у естрогенској терапији.

***ПРОТЕИНУРИЈЕ***

Протеинурија може бити веома важан показатељ бубрежних болести. Често може бити први знак знак озбиљних поремећаја и може се појавити пре других клиничких симптома. Међутим, постоје и нека физиолошка стања као што су интензивно вежбање или грозница, која могу довести до повећане екскреције протеина урином. Такође, постоје и неке бубрежне болести у којима протеинурија није присутна.

У рутинској лабораторијској пракси за доказивање протеина у урину користе се тестови са реагенс тракама. Протеини из урина мењају боју индикатора (тетрабромфенол плаво) од жуте преко плаво-зелене до плаве боје, без промене pH.



Слика 7. Доказивање протеина у урину помоћу урин мулти-тест траке:

*pH 3*

Тетрабромфенол плаво → позитиван резултат

*Протеин* (зеленоплаво)

*pH 3*

Тетрабромфенол плаво → негативан резултат

*Нема протеина* (жуто)

Узроци лажно позитивних резултата протеина на тест тракама су: контаминације узорка или посуде, јако алкалан урин, хематурија и висока релативна густина урина. Узроци лажно негативних резултата настају због присуства других протеина као што су: глобулини и Bence-Jones-ови протеини. Као потврдни тест за протеине у урину користи се тест са сулфосалицилном киселином. Наиме, овај тест се заснива на способности сулфосалицилне киселине да кида везе између протеина и воде, а затим се везује за протеине и формира талог који није растворљив у води. Настаје замућење које је пропорционално концентрацији протеина у урину. У реакцији са сулфосалицилном киселином таложе се албумини, глобулини и Bence-Jones-ови протеини.

Табела 2. Резулати теста са сулфосалицилном киселином

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***ССА резултат***  ***(замућење)*** | ***Опис*** | ***Приближна концентрација***  ***протеина у mg/L одређена***  ***реагенс тракама*** |
| негативан | Нема турбидитета,  на дну епрувете се види прстен. Узорак је остао бистар. | < 50 mg/L |
| траг | Једва видљив турбидитет.  Прстен на дну епрувете, једва приметно замућење | 50 - 200 mg/L |
| 1+ | Видљиво замућење без видљивих гранулација. Јасно замућење без гранулација | 300 mg/L |
| 2+ | Веома јако замућење | 1g/L |
| 3+ | Турбидитет са гранулацијама и флокулацијом. Замућење. | 3-5 g/L |
| 4+ | Грудва преципитираних протеина или чврст преципитат.  Густ талог ротеина. | > 5 g/L |

За квантитативно одређивање протеина у урину користе се биуретска метода, метода везивања специфичних боја и турбидиметријске методе. Техника за раздвајање протеинских фракција је електрофореза.

Урин здраве особе садржи минималне количине протеина (<150mg/24h урина). С обзиром да поље на урин мулти-тест траци за детекцију протеина није довољно сензитивно за ову концентацију протеина , кажемо да „урин здраве особе не садржи протеине“. Протеинурија представља повећано излучивање протеина урином, односно концентрацију протеина у урину већу од 150mg/24h. Протеинурија није нормална појава осим ако је урин концентрован. Она може бити:

1) функционална или асимптоматска

2) органска

- преренална

- ренална

- постренална

3) парапротеинурија

1) ***Функционална или асимптоматска протеинурија***

Функционална протеинурија најчешће настаје као последица напора и тешког физичког рада. Позната је марш- протеинурија која се може јавити код војника након напорног марширања. Функционалним протеинуријама припада и ортостатска протеинурија. Ова протеинурија настаје након промене положаја тела (ујутру након устајања). Пролазног је карактера и настаје током активности, а није присутна када пацијент легне. У циљу испитивања ове протеинурије узимају се два узорка урина и то: први одмах након устајања (при чему пацијент не сме бити у усправном положају дуже од једног минута) и други два сата након ходања. Код ортостатске протеинурије у првом узорку урина протеини су негативни, у другом позитивни а микроскопски налаз је нормалан. Ако протеинурија није пролазног карактера већ перзистира и није везана за положај тела, потребно је извршити детаљну лабораторијску проверу. Излучивање протеина удружено са физичким напором, емоционалним стресом, грозницом, излагањем претераној топлоти или хладноћи, као и појава протеина у урину трудница у одмаклој трудноћи припада такође функционалној протеинурији.

2) ***Органске протеинурије***

Могу се поделити на:

* пререналне
* реналне (гломеруларне и тубуларне)
* постреналне

***Пререналне протеинурије*** могу бити последица: хипертензије, конгестивног срчаног оштећења и дехидратације.

***Реналне протеинурије*** се у односу на оштећење бубрега могу поделити на гломеруларне и тубуларне.

***Гломеруларна протеинурија*** је најчешћи и најтежи облик протеинурије. Настаје као последица оштећења гломерула услед деловања токсина, инфекције, васкуларних болести или имунолошких реакција. Гломеруларна протеинурија се назива и албуминурија и удружена је са присуством протеина велике молекулске масе и великим губитком протеина (обично већим од 2 g на дан). Ова протеинурија може настати као последица органског оштећења гломерула код акутног или хроничног гломерулонефритиса или код нефротског синдрома који је праћен масивном протеинуријом(>3 do 4g/дан). До оштећења гломерула и повећане пропустљивости гломеруларне мембране могу довести и: Sistemski lupus erimatosus, Diabetes mellitus, амилоидоза, малигна хипертензија и полицистична болест бубрега.

***Тубуларна протеинурија*** настаје због смањене способности тубула да реапсорбује протеине филтриране кроз гломеруларну мембрану. Карактерише се појавом протеина мале молекулске масе који потичу из тубула (β-2-микроглобулин, L-ланци имуноглобулина). Углавном је благог до умереног карактера (1-3g/dan). Јавља се код: пијелонефритиса, акутне тубуларне некрозе, цистинозе, полицистичних бубрега, интоксикације тешким металима и Wilsonove-bolesti и Fanconijev-og синдрома.

***Постренална протеинурија*** настајеуслед поремећаја доњих партија уринарног тракта (уретери, мокраћна бешика, уретра). Најчешће је резултат запаљенског процеса мокраћне бешике или уретера на који указују и позитивни налази на нитрите у урину као и присуство већег броја леукоцита у седименту урина. Ова врста протеинурије може настати и услед присутне калкулозе или тумора у доњим партијама уринарног тракта.

3) ***Парапротеинурија***

Парапротеинурија подразумева присуство парапротеина у урину. Узрок парапротеинурије је грешка у синтези лаких и тешких ланаца имуноглобулина. Један такав је и Bence-Jones-ов протеин. Ово је специфичан нискомолекуларни протеин који се излучује у урину код пацијената са мултиплим мијеломом. Он је такође присутан код пацијената са макроглобулинемијом. Bence-Jones-ов протеин се разликује од других уринарних протеина по томе што коагулише на 45-600C, а поново се раствара даљим загревањем до кључања.

Литература

1. Tietz Fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics, seventh edition; Elsevier; 2015.
2. Majkić-Singh N. Medicinska biohemija. Beograd: Društvo medicinskih biohemičara Srbije; 2006.
3. Lieberman M, Marks AD, Marks C.Mарксове основе медицинске биохемије – клинички приступ. Data status; 2008.
4. Fisbachbach F, Fisbachbach M. A manual of laboratory and diagnostic tests, tenth edition; Wolters Kluwer; 2015.
5. Спасић С, Јелић-Ивановић З, Спасојевић-Калимановска В. Медицинска биохемија; 2003.
6. Лалић Н, Илић М. Клинички значај анализе урина. Атлас седимента урина. Београд; 2005.