

NAUČNA REVIJA

ISSN 2490 - 3167

God. III, vol. 2

Broj 5; 2018.

EVROPSKI UNIVERZITET „KALLOS“ TUZLA
TUZLA 2018

NAUČNA REVIJA
Revija za zdravstvene i tehničke nauke

Izdavač: Evropski univerzitet „Kallos“ Tuzla
Adresa: Tuzla, M. Tita 2a-2b
Telefon: 00387 35 299091
www.eukallos.edu.ba
ISSN 2490-3167 Broj 5; 2018. God. III, vol. 2

Glavni i odgovorni urednik
Rudika Gmajnić

Uređivački odbor

Nedeljko Stanković, Mithat Tabaković, Adi Rifatbegović, Jasminka Sadadinović, Esed Karić, Izet Banda, Sanda Pribić, Albina Abidović, Zoran Milošević, Rudika Gmajnić

Sekretar odbora

Albina Abidović

Naučni odbor

Šaćira Mešalić, Halid Žigić, Nedima Kapidžić, Dobrila Regoje, Senka Samardžić, Branimir Marjanović, Omer Pinjić, Mufid Burgić, Momčilo Kokić, Goran Popović, Radoslav Galić

Savjet časopisa

Igor Bogorodicki (Ruska Federacija), Kiril Ševčenko (Bjelorusija), Ahmad Gašamoglu (Azerbejdžan), Danilo Kapaso (Italija), Panagopulos Aleksios (Grčka), Ištvan Laslo Gal (Mađarska), Akademik Zdravko Ebling (Hrvatska), Akademik Kadrija Hodžić (Bosna i Hercegovina), Akademik Pantelija Dakić (Bosna i Hercegovina), Akademik Branislava Peruničić (SAD)

Prijelom

Markos, Banja Luka
Štampa – Markos, Banja Luka
Tiraža – 300 primjeraka

Svi prispjeli radovi koje objavljujemo u ovom broju časopisa recenzirani su od strane nezavisnih recezenata. Nakon pozitivne ocjene recezenata i kategorizacije rada uz odluku članova redakcije, rad se objavljuje u časopisu.

Recenzijama ne podliježu: prikaz knjige, prevodi, tematske bibliografije i izvoještaji.

Časopis izlazi polugodišnje. Radovi se klasificiraju i referiraju po UDC i JEL publikacijama, London, Pittsburg i Sydney.

SADRŽAJ

1. <i>Prof.dr.sc Halid Žigić; SISTEMI ZA ELEKTRONSKU NAPLATU</i> <i>PUTARINE.....</i>	<i>7</i>
2. <i>Jasmina Mijajlović, Jasminka Žigić, Maid Pekarić; EKONOMIKA PROIZVODNJE JABUKE</i> <i>NA TERITORIJI OPŠTINE</i> <i>GRADAČAC.....</i>	<i>29</i>
3. <i>Amra Dervišević, Alen Tvica; PRIMJENA BOTULINUM TOKSINA U LIJEČENJU</i> <i>GLAVOBOLJA.....</i>	<i>48</i>
4. <i>Slobodan Manojlović, Halid Žigić, Stojka Gojković; ACO Qmax SISTEM U FUNKCIJI</i> <i>ODVODA ATMOSFERSKE VODE-PRAKTIČAN PRIMJER.....</i>	<i>62</i>
5. <i>Jasmina Gradašćević-Gubaljević, Nahida Srabović, Adaleta Softić, Aida Smajlović,</i> <i>Esmeralda Kamberović, Adi Rifatbegović, Adlija Čaušević; PRAĆENJE BIOHEMIJSKIH</i> <i>PARAMETARA U SERUMU PACIJENTICA OBOLJELIH OD KARCINOMA</i> <i>DOJKE.....</i>	<i>73</i>
6. <i>Jasmina Gradašćević-Gubaljević, Jasminka Zejnilagić Trumić; ZNAČAJ ODREĐIVANJA</i> <i>BIOHEMIJSKIH PARAMETARA U PERENTERALNOJ</i> <i>PREHRANI.....</i>	<i>80</i>
7. <i>Hasan Osmić, Edis Đedović; UTICAJ POVIŠENOG SADRŽAJA UGLJENIKA NA</i> <i>MIKROSTRUKTURNE PROMJENE MATERIJALA KATALITIČKE CIJEVI</i> <i>REFORMERA OD AUSTENITNE VATROOTPORNE LEGURE HK-40,</i> <i>ASTMA.....</i>	<i>97</i>
8. <i>Elvis Saletović; PREKANCEROZE – POVEZANOST SA DIJABETES</i> <i>MELITUSOM.....</i>	<i>109</i>
9. <i>Ina Stašević, Martina Popović, Darko Ropac; ZNAČAJ SAMOPREGLEDA U PREVENCIJI</i> <i>RAKADOJKE.....</i>	<i>131</i>

10. <i>Hasan Osmić, Edis Đedović</i> ; TEHNIKA TRETMANA KARCINOMA PROSTATE UPOTREBOM 3 – DIMENZIONALNE KONFORMALNE RADIOTERAPIJE SA SEDAM FOTONSKIH POLJA.....	147
11. UPUTE AUTORIMA.....	160

UVODNIK

Poštovani čitatelji!

S velikim zadovoljstvom predstavljamo i stavljamo pred vas novi broj „Naučne revije“, znanstvenoga časopisa Evropskog univerzitea „Kallos“ Tuzla, specijalizirane revije za zdravstvene i tehničke znanosti. Časopis se izdaje u cilju praćenja znanstvene riječi nastavnih procesa na Univerzitetu. Nastavnici i suradnici Univerziteta, ali i eminentni stručnjaci ostalih institucija iz zemlje i inozemstva, u reviji predstavljaju svoja znanstvena dostignuća, pišu stručne osvrte, komentiraju, polemiziraju. Na taj se način otvara velik prostor za razmjenu znanstvene misli kao i potpuna sloboda u prezentaciji vlastitih ili najnovijih svjetskih znanstvenih dostignuća.

Istovremeno ispunjavamo jedan od temeljnih zadataka Univerziteta prema kojima nauku stvaramo, usvajamo i dijelimo.

Časopisa prezentira tematiku iz oblasti prirodnih znanosti, uglavnom medicinskih i tehničkih područja. Tako profiliran ima pretenziju da u kontinuiranom izlaženju postane značajno mjesto za razmjenu znanstvenih misli u regiji.

Revija donosi radove iz kategorija originalnih naučnih radova, preglednih radova, stručnih radova, osvrta, prikaza knjiga, pisama uredništvu.

Radovi koje objavljujemo vrlo su pažljivo recenzirani. Aktualna tematika omogućava čitateljima da se upoznaju s modernim razmišljanjima. Radovi su napisani tako da mogu poslužiti kao osnova za buduća znanstvena razmatranja, ali mogu poslužiti i studentima kao dodatna literatura u proučavanju studijskih programa tijekom studiranja na Univerzitetu.

Zbog izuzetnog značaja i potrebe da potičemo pisanje znanstvenih i ostalih radova, ponavljamo Upute o pisanju radova koje mogu značajno pomoći mladim istraživačima i usmjeriti ih u smjeru aktualnih svjetskih načina pisanja radova.

Nadamo se da će „Naučna revija“ postati neizostavno štivo i mjesto stvaranja i prezentiranja znanja kao i učenja i unaprjeđenja znanosti. Tako promoviramo jednu od osnovnih misija Univerziteta: *Znanje za sve od svih*.

Pozivamo sve naše suradnike i sve ostale koji imaju znanja i interesa da nam se priključe i učine „Naučnu reviju“ boljom.

Vjerujemo da ćemo aktivno surađivati u mnogobrojnim revijama koje slijede.

Prof. prim. dr. sc. Rudika Gmajnić,
redoviti član Hrvatske akademije medicinskih znanosti

SISTEMI ZA ELEKTRONSKU NAPLATU PUTARINE

Halid Žigić¹

¹*Evropski univerzitet Brčko distrikt, BiH, Bijeljinska cesta 72 - 74*

¹*Evropski univerzitet Kallos Tuzla, BiH, M. Tita 2A – 2B*

Tehnički fakultet

e-mail: halid_zigic@outlook.com

Sažetak:

Uređaji za elektronsku naplatu putarine trenutno su aktivni ne samo u svijetu nego i na našim autoputevima. U ovom radu bit će prikazana elektronska naplata putarine na autoputevima. Rad također obrađuje uređaje koji se koriste u ovom procesu, prednosti i nedostatke elektronske naplate putarine.

Ključne riječi: Elektronska naplata putarine, TAG uređaji, inteligentne saobraćajnice, naplatne rampe, tehničke karakteristike, prednosti i nedostaci ENP sistema.

Abstract:

Electronic toll collection devices are currently active not only in the world but also on our freeways. This paper will showcase the electronic toll collection on the freeways. The work also showcases devices used in this process, the advantages and disadvantages of electronic toll collection.

Keywords: Electronic toll collection, TAG devices, intelligent roads, toll ramps, technical characteristics, advantages and disadvantages of the ENP system.

UVOD

Naplata korišćenja puteva (NKP) počinje 1960 godine, kada je General Electric instalirao prvi sistem za naplatu, na mostu Golden Gate, u Los Angelesu, USA. Automatska identifikacija vozila (AIV), kao najvažniji podsistem u NKP, obavljala se infracrvenim talasima između vozila i naplatnog mjesta. Tri decenije kasnije, radio frekventna identifikacije (RFID), sa mikrotalasnim transponderima, postaje preovlađujući oblik transmisije za AIV podatke.

Dosadašnja praksa je pokazala da je protok vozila u sastavu konvencionalne naplate putarine smanjena. Shodno tome, 2006. godine uvodi se sistem naplate putarine temeljen na bežičnoj ENP (elektronska naplata putarine) tehnologiji sa očekivanjem poboljšanja i unapređenja protoka.

Predmet rada je utvrditi objektivne posljedice eksploatacije ENP sistema naplate putarine, potrebno je analizirati i objasniti princip rada ENP sistema i predstaviti raspoložive platne modele i tarifnu politiku ENP sistema. U daljem radu, pregledno će se izložiti prednosti i nedostaci, te korištenjem saznanja i primjenom tehnike brainstorminga, osmisliti tehnologiju i tehniku unapređenja sistema ili zamjena postojećeg novim.

Cilj istraživanja je korištenjem metoda. analize i sinteze materijala ocijeniti postojeći sistem i odrediti odgovarajuće direktive o eventualnom poboljšanju te ukazati na mane i propuste istoga.

Sistemsom analizom i sintezom ENP sistema moguće je predložiti da ENP kao podsistem inteligentnog transportnog sistema poboljšava protok vozila na naplatnim kućicama u odnosu na ručnu naplatu. Takođe ENP sistem unapređuje postojeći sistem naplate te je funkcionalniji i cjenovno prihvatljiviji od klasične naplate putarine.

1. ELEKTRONSKA NAPLATA PUTARINE

Elektronska naplata putarine (ENP) je način bezkontaktne naplate, pri kome vozila prolaze bez zaustavljanja ulaznom i izlaznom naplatnom saobraćajnom trakom. Uređaji za elektronsku naplatu putarine trenutno su aktivni ne samo u svijetu nego i sve više na našim autoputevima.

ENC je podsustav ITS-a (inteligentni transportni sistemi) tj. naprednih informatičkih i komunikacijskih rješenja koja se ugrađuju na putevima. Radi sistemskog pristupa i odgovarajuće znanstveno-stručne podrške ITS-om se "pokriva" više različitih polja i područja djelovanja definirana ISO (International Organization for

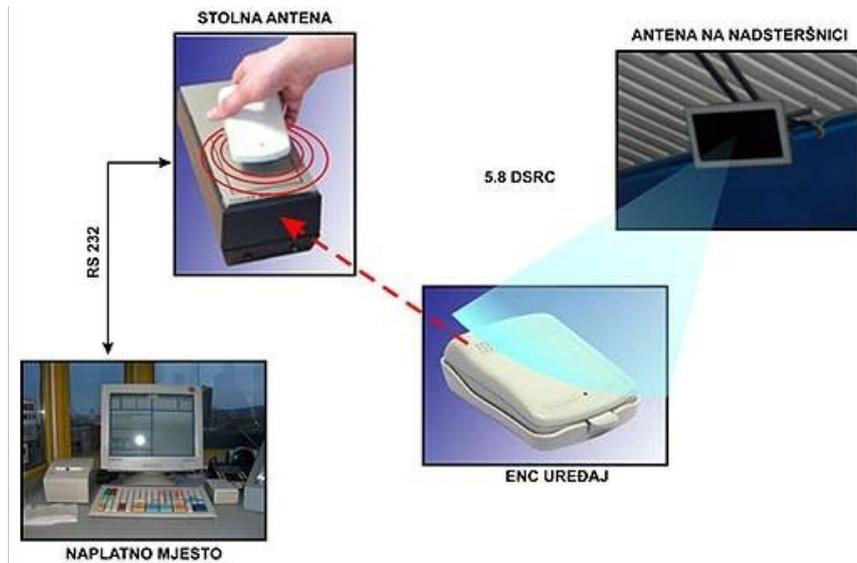
Standardization) standardima. Shodno tome, taksonomija temeljnih područja prometnih informacijskih i upravljačkih sistema, između ostaloga, sadrži i područje elektroničkog plaćanja (eng. Electronic Payment) u sklopu kojega je definisana usluga elektroničkih financijskih transakcija (Electronic Financial Transaction) kojoj pripada i ENC sistem naplate.¹

1.1. Funkcionisanje ENP

ENP je metoda beskontaktna naplate pri čemu se transakcija vrši automatski između vozila opremljenoga baterijski napajanim transponderom i komunikacijskim sistemom kratkog dometa (DSRC) sa antenom smještenom na naplatnoj stazi. Na čeonim stanicama postoji po najmanje jedan izdvojeni prolaz koji služi za automatsku elektroničku naplatu. Na malim bočnim stanicama su mješoviti prolazi na kojima se ENP čita pomoću antene, a na istim je omogućeno plaćanje i ostalim sredstvima plaćanja. Na stazama gdje nema montirane vanjske antene na nadstrešnici na stol blagajnika smještena je stolna antena kojom blagajnik ručno očita/kodira ENP. Stolna antena je kompaktne izrade namijenjene stolnoj upotrebi u zatvorenim prostorima (slika 1). ENP sistem se zasnovan na RFID (Radio Frequency Identification) tehnologiji te je sačinjen od sljedećih podsistema :

- sistema automatske identifikacije vozila,
- centralnog kontrolnog sistema,
- pomoćnih uređaja.

¹Bošnjak, I.: Inteligentni transportni sustavi – ITS 1, Fakultet prometnih znanosti, Zagreb, 2006. str.13.



Slika 1: Sistem elektronske naplate putarine²

Trake na malim naplatnim stanicama opremljene ENP-om su hibridne trake. Kada ulaznoj hibridnoj traci priđe vozilo opremljeno ENP uređajem antena na nadstrešnici detektira ENP uređaj te na njega zapisuje potrebne podatke (vrijeme ulaska na autoput i ulazna stanica). Kada se vozilo opremljeno ENP uređajem približava izlaznoj hibridnoj traci koja je opremljena ENP sistemom antena na nadstrešnici detektira prisutni ENP uređaj, čita pohranjene podatke, te ako je komunikacija uspješna, na display-u se prikazuje kategorija vozila, iznos putarine, sredstvo plaćanja te preostalo stanje na računu, brklja se diže i vozilo napušta izlazni trakt.

2. SISTEMI ZA ELEKTRONSKU NAPLATU PUTARINE

Naplata putarine je omogućena u gotovom novcu, kreditnim karticama, a u trakama sa elektronskom naplatom plaćanje se vrši bezgotovinski i bez zaustavljanja korišćenjem TAG-a. TAG ili OBU (on board unit) je elektronski uređaj koji se montira iza vjetrobranskog stakla u kolima i koji korišćenjem DSRC tehnologije komunicira sa odgovarajućim uređajem na naplatnoj traci, što podrazumeva proces verifikacije podataka i, nakon toga, elektronsko

²Izvor: Elektronska naplata cestarine – https://bib.irb.hr/.../541671.Elektornika_naplata_cestarine (20. 10.2017.)

plaćanje putarine. Istovremeno sa vremenom i mjestom ulaska sistem skladišti i sliku svakog vozila koje je ušlo u sistem.

Nprekidan razvoj i dogradnja ovih sistema je u skladu sa novim tehnološkim dostignućima. Sve komponente naplatnog sistema uključujući najnovija tehnološka dostignuća u relevantnim oblastima, proizvodi su renomiranih svetskih proizvođača. Pri tom se u naplatnom sistemu ne vodi računa samo o tehnološkim uslovima realizacije naplate putarine, već i o radnim uslovima inkasanta, kao i očuvanju životne sredine.³



Slika 2. Sistemi za elektronsku naplatu putarine⁴

Čitav sistem obuhvata tri nivoa:

- nivo naplatne trake
- nivo naplatne stanice i
- centralni nivo

Nivo naplatne stanice prikuplja i u kriptovanom obliku čuva podatke o transakcijama iz svih naplatnih traka, vrši njihovu obradu i zatim ih prosleđuje na centralni nivo gdje se sabiraju i u centralnom računaru obrađuju svi podaci za cio naplatni sistem.

³[http://www.pupin.rs/proizvodi-i-usluge/sistemi-za-upravljanje-saobracajem/naplata-putarine/\(20.10.2017.\)](http://www.pupin.rs/proizvodi-i-usluge/sistemi-za-upravljanje-saobracajem/naplata-putarine/(20.10.2017.))

⁴ Izvor: <http://www.pupin.rs/proizvodi-i-usluge/sistemi-za-upravljanje-saobracajem/naplata-putarine/>

Jedna od osobenosti naplatnih sistema je video sistem za automatsko očitavanje sadržaja registarskih tablica vozila. Time je pouzdanost u očitavanju od preko 99% i pri brzinama preko 120 km/sat.⁵

2.1. E-go uređaj

E-go je način bezkontaktne naplate, pri kome vozila prolaze bez zaustavljanja ulaznom/naplatnom saobraćajnom trakom. Ovo savremeno rješenje podrazumijeva da vozila moraju biti opremljena malim elektronskim uređajem, tzv. TAG-om.

Automatska transakcija koja se odvija između TAG-a i posebnog komunikacionog sistema kratkog dometa, sa antenom instaliranom na nadstrešnici iznad ulazne/naplatne saobraćajne trake od prepaid sume na TAG-u se odbija iznos putarine bez potrebe da se vozilo zaustavlja. Iz bezbjednosnih razloga brzina prolaska kroz saobraćajnu traku sa elektronskom naplatom je ograničena na 50 km/h.

Firma provjerava mogu li se potraživanja koja nastanu za vrijeme željenog razdoblja ispostavljanja računa i roka plaćanja osigurati putem kreditnog osiguranja, odnosno mora li se osiguranje izvršiti u vidu bankovne garancije. Instrument osiguranja pritom se mora čim prije usporediti sa nabavnim okvirom kreditne kartice, s' obzirom da se u slučaju prekoračenja limita zadanih instrumentom osiguranja obračun više ne može obavljati putem usluge Go Direkt. S' toga je od posebne važnosti da se adekvatno odabere limit za instrument osiguranja.

Međutim, ako limit unatoč tome ne bi bio dostatan, vaš će lični referent za uslugu GO Direkt provjeriti može li se odobreni limit kod tvrtke ASFINAG povećati. Ako je to moguće, vi to nećete ni primijetiti. No, ako se limit ne može automatski povećati, tada su vam na raspolaganju tri alternativne mogućnosti.

- Možete ovlastiti ASFINAG da nepodmirene parcijalne iznose naplaćuje s vašeg bankovnog računa i prije datuma dospijeca
- Alternativno možete uplatiti akontaciju za potraživanje koje još nije dospjelo. Time se kratkoročno povećava „nabavni limit". Ove se varijante u prvom redu nude u slučaju ako se

⁵[http://www.pupin.rs/proizvodi-i-usluge/sistemi-za-upravljanje-saobracajem/naplata-putarine/\(20.10.2017\)](http://www.pupin.rs/proizvodi-i-usluge/sistemi-za-upravljanje-saobracajem/naplata-putarine/(20.10.2017))

pređena kilometraža vaših vozila samo kratkoročno poveća i u dogledno vrijeme opet vrati na normalnu razinu, tako da je ugovoreni limit dostatan.

➤ Međutim, ako dođe do trajnog povećanja pređene kilometraže vaših vozila, možete dodatno uz postojeći instrument osiguranja dostaviti bankovno jamstvo u korist tvrtke ASFINAG, kako biste trajno povećali svoj limit.

Koju ćete od ove tri varijante preferirati, ostavlja se vama na volju.

2.2. TAG uređaj

Elektronska naplata putarine je savremeni model plaćanja upotrebom TAG uređaja (u daljem tekstu TAG-ova), za odgovarajuću kategoriju vozila. Riječ je o beskontaktnom sistemu naplate (vozila prolaze bez zaustavljanja ulaznom i izlaznom saobraćajnom trakom. Transakcija je automatska, između baterijski napajanog transpondera (TAG-a) smještenog sa unutrašnje strane prednjeg vjetrobranskog stakla vozila i posebnog komunikacionog sistema kratkog dometa, sa antenom instaliranom na stubu pored ulazne i izlazne (naplatne) saobraćajne trake.⁶

ELEKTRONSKA NAPLATA PUTARINE OBEZBEĐUJE:

- naplatu putarine bez zaustavljanja na posebno obilježenim trakama za naplatu, čime se izbjegavaju mogući zastoji, usljed ograničene propustljivosti na naplatnim rampama u saobraćajnim špicevima,
- jednostavnost naplate putarine, time što se izbjegava gotovinsko plaćanje i nepotrebno zadržavanje
- kraće vrijeme transakcije
- veći broj transakcija za kraće vrijeme

Putarina – predstavlja posebnu naknadu za upotrebu javnog puta, njegovog dijela ili putnog objekta (u daljem tekstu: putarina).

Na čeonim i većim bočnim naplatnim stanicama postoji po najmanje jedan izdvojeni prolaz koji služi za elektronsku naplatu putarine.

⁶Elektronska naplata putarine-opis plaćanja upotrebom TAG uređaja-Preuzeto sa <http://amcsrbija.rs/elektronaskanaplata-putarine/> (20. 10.2017)

Na manjim bočnim naplatnim stanicama (gdje ne postoje uslovi za posebne ENP trake) ulazne i naplatne saobraćajne trake su kombinovane za manuelnu i ENP naplatu.

2.2.1. Način korištenja TAG uređaja

TAG- predstavlja elektronski uređaj za plaćanje putarine, a korisnik TAG-a može biti svako pravno i fizičko lice koje potpiše ugovor sa firmom koja je odgovorna za taj dio autoputa i preuzme uz odgovarajuću nadoknadu ENP uređaj (TAG), te uplati početni iznos pretplate čime TAG postaje validan za korištenje, pri čemu se jedan TAG može koristiti za jedno vozilo odgovarajuće kategorije. Naredna slika prikazuje izgled TAG uređaja.



Slika 3: TAG uređaj⁷

Sklapanje ugovora i kupovina TAG-a može se u prethodno navedenom primjeru obaviti na prodajnim mjestima kod ovlaštenih distributera pri čemu korisnik preuzima TAG uređaj uz naknadu, čiji je iznos određen važećom odlukom na dan zaključenja ugovora i koja je sastavni dio Opštih uslova ENP naplatom.

Veoma bitno je da u slučaju da vršite plaćanje putarine putem gotovine ili platnim karticama u obavezi ste da obezbjedite zaštitu uređaja od slučajnog očitavanja. Na narednoj slici 4 prikazano je postavljanje uređaja sa držačem.

Postupak korištenja TAG uređaja

⁷ Izvor: <http://www.putevi-srbije.rs/index.php?option=co>

Vozilo ulazi u traku predviđenu za elektronsku naplatu sa minimalnom brzinom kretanja (ne većom od 40 km/h) te se približava rampi na ulazu. Rampa mora biti u spušenom položaju. Indikator na korisničkom displeju daje crveni svjetlosni signal.



Slika 4: Postavljanje uređaja sa držačem⁸

Antena prima signal ACC TAG uređaja iz vozila, rampa se podiže i dolazi do nesmetanog ulaza na autocestu. Paralelno na korisničkom displeju očitava se preostali iznos novčanih sredstava na raspolaganju.⁹

Kada se vozilo opremljeno TAG (slika 5) uređajem približi izlaznoj brzoj traci koja je opremljena

ENP sistemom antena na nadstrešnici detektuje prisutni TAG uređaj, čita memorisane podatke, i ako je komunikacija uspješna na displeju se pokazuje kategorija vozila, iznos putarine, sredstvo plaćanja i preostalo stanje na računu. Rampa se diže i vozilo napušta izlaznu traku.

⁸ Izvor: http://jpautoceste.ba/images/acc_web.pdf

⁹ http://jpautoceste.ba/images/acc_web.pdf



Slika 5: Savremeni TAG uređaj¹⁰

Vozila koja budu imala ovakve savremene elektronske uređaje - TAG-ove, prolazke kroz naplatnu stanicu u punoj brzini.

Elektronska naplata putarine putem TAG uređaja funkcionira na dva načina:

- PRIPEJD sistem, u kojem korisnici unapred uplaćuju iznos dopune TAG -a putem kojeg se plaća putarina,
- POSTPEJD sistem, isključivo za domaća pravna lica, u kojem korisnici plaćaju putarinu narednog mjeseca za prolazke sa TAG-om ostvarene u prethodnom mjesecu.

Napomena: U slučaju da vršite plaćanje putarine putem gotovine, ili platnim karticama, u obavezi ste da obezbijedite zaštitu uređaja od slučajnog očitavanja!

Prilikom ulaska u traku za elektronsku naplatu putarine, na ulazu i na izlazu sa autoputa, TAG odašilje zvučne signale koji obavještavaju korisnika o uspješnosti transakcije.

Ukoliko se TAG koristi u pripejd sistemu, na ulasku vozila na autoput na displeju se okazuje stanje kredita na TAG-u, a na izlasku sa autoputa iznos putarine i preostalo stanje na kredita na

TAG-u. Pali se zeleno svjetlo na displeju, mehanička barijera se podiže i vozilo napušta traku.

TAG nema vremenskih ograničenja korištenja .

TAG se aktivira preuzimanjem i uplatom početnog iznosa pretplate i na njemu su unijeti sljedeći podaci :

- RegistarSKI broj vozila
- Kategorija puta i

- Iznos plaćene putarine.

Prednosti elektronskog sistema naplate:

- Brži i sigurniji prolaz
- Prolazak bez zaustavljanja
- Smanjenje gužve na naplatnim mjestima
- Obračun iznosna cestarine po tačno pređenoj kilometraži
- Cjenovne pogodnosti i bonusi

3. SISTEM ZA NAPLATU PUTARINE BAZIRAN NA GPS-u

Ovaj sistem nije baziran na rampama na autoputevima, nego radi preko raznih drugih metoda:

- On board units (OBU)
- Terminal za gotovinsko plaćanje i
- Preko interneta .

OBU radi preko GPS-a i preko tahometra koji se nalazi na ploči kao podrška da se odredi koliko daleko su vozila putovala prema digitalnoj mapi i prema GSM-u da bi se odobrilo plaćanje putarine putem bežične veze.

GPS (engl. Global Positioning System) je radio navigacijski sistem koji omogućava korisnicima na kopnu, moru i u zraku određivanje tačnog položaja, brzine i vremena 24 sata dnevno, u svim vremenskim uslovima, bilo gdje na svijetu.

Sistem se sastoji od tri dijela:

- svemirskog,
- kontrolnog i
- korisničkog.

GPS je zasnovan na signalu koji putem satelita kruži, u Zemljinoj orbiti koji zatim šalje u naš server i potom direktno do lociranja vozila.

Sistem je razvijen za potrebe američkog ministarstva odbrane da bi nakon nekoliko godina bio odobren i za civilnu upotrebu.

GPS sateliti pokrivaju cijelu zemljinu kuglu i korišćenje je besplatno.

Većina modemih GPS-prijemnika je paralelnog višekanalnog dizajna. Stariji jednokanalni prijemnici bili su popularni, ali u najtežim uvjetima (kao što je npr. Gusta šuma) nisu stalno mogli primiti signal. Paralelni višekanalni prijemnici imaju obično između 5 i 12 prijemnih krugova, svaki pridružen jednom satelitskom signalu, tako da se može održavati dobra veza sa svakim satelitom. Višekanalni prijemnici se brzo povezuju sa satelitima kad se prvi put uključe i njihove su mogućnosti velike pri primanju signala čak i u teškim uvjetima, kao što je gusto lišće ili gradski uvjeti s visokim zgradama.

Diferencijalni GPS radi tako da se GPS-prijemnik (naziva se referentnom stanicom) stavi na poznati položaj. Budući da referentna stanica zna svoj početni položaj, može odrediti greške u satelitskim signalima. On to radi mjerenjem udaljenosti do svakog satelita koristeći dolazne signale i uspoređujući te mjerene udaljenosti sa udaljenostima iz poznatih položaja. Razlika između mjerene i izračunate udaljenosti za svaki vidljivi satelit postaje "diferencijalna korekcija". Diferencijalna korekcija za svaki praćeni satelit se oblikuje u odgovarajuću korektivnu poruku i šalje DGPS-prijemnicima.

Projekt satelitskog praćenja vozila GPS (slika 7) veoma je efikasan i precizan, a korisnicima, osim lociranja vozila, pruža i informacije o brzini kretanja, mjestu zadržavanja vozila, potrošnji pogonskog goriva, pređenoj kilometraži, a senzorski je pokriven i rad motora vozila, kao i korišćenje vrata na vozilu.



Slika 7:GPS sistem¹⁰

1. KONCEPT SISTEMA ZA NAPLATU PUTARINE

Sistem za naplatu putarina može da se primjenjuje na otvorenim i zatvorenim naplatnim sistemima.

Njihov hijerarhijski koncept obezbjeđuje visoku pouzdanost i malu ranjivost sa redundansama koje omogućavaju skoro normalne uslove rada čak i ako neka od komponenti slučajno otkáže u radu.¹¹

5.1.1.Nivo naplatnog prolaza

Osnovni hijerarhijski nivo naplatnog sistema čini nivo naplatnog prolaza. U zatvorenom naplatnom sistemu postoje dvije vrste naplatnih saobraćajnih prolaza:

- Ulazni
- Izlazni

¹⁰ Izvor:https://issuu.com/elvedin/docs/sistemi_za_automatsku_naplatsu_putar

¹¹<http://www.putevi-srbije.rs/sr/sektor-naplate-putarina>

Na svakom ulazu u naplatni sistem postavlja se podsistem za predkategorizaciju vozila pri čemu se kategorija vozila određuje na osnovu broja osovina vozila i visine vozila kod prvog točka.



Slika 24: Naplatna rampa¹²

Nakon kategorizacije vozila, automatski, dok je vozilo u pokretu očitava se njegov registarski broj korištenjem podsistema za automatsko očitavanje sadržaja tablica. U zavisnosti od toga da li je ulaz saobraćajni prolaz na kome se uzima magnetna kartica ili je to prolaz za naplatu bez zaustavljanja podaci o kategoriji vozila, registarskom broju vozila, ulaznoj saobraćajnoj traci, naplatnoj stanici i vremenu ulaska upisuju se na magnetnu karticu koja se izdaje vozaču odnosno na elektronski uređaj TAG u slučaju ulaza bez zaustavljanja.¹³

Na izlazu iz naplatnog sistema ponovo se vrši kategorizacija vozila (ona može biti podkategorizacija ili postkategorizacija) ponovo se vrši automatsko očitavanje sadržaja registarskih tablica i ovi podaci se upoređuju sa podacima koji su upisani na magnetnu karticu ili elektronski TAG.



¹² Izvor: https://issuu.com/elvedin/docs/sistemi_za_automatsku_naplatsu_putar

¹³ Izvor: <http://www.putevi-srbije.rs/sr/sektor-naplate-putarina>

Slika 8: Magnetna kartica¹⁴

Ukoliko se podaci sa magnetne kartice ili elektronskog TAG-a slažu sa podacima sa uređaja na naplatnom mjestu obavlja se standardna procedura naplate putarine. Pri tome nosilac magnetne kartice putarinu može platiti gotovim novcem, kreditnom karticom ili nekom drugom debitnom karticom.

Plastične kartice (kreditne i debitne) mogu biti kontaktne (sa magnetnom trakom) ili beskontaktne (RF kartice).

Vozila koja su opremljena elektronskim TAG-om naplatu prolaze bez zaustavljanja ukoliko na TAG-u imaju dovoljno uplaćenog novca (prepaid režim) ili se kasnije izdaje račun vlasniku TAG-a (postpaid režim). Sva vozila kod kojih se podaci o kategoriji vozila i registarskom broju na ulazu i izlazu ne slažu podliježu posebnoj proceduri naplate putarine u cilju sprečavanja zloupotreba.

U otvorenom naplatnom sistemu vrši se pred ili post kategorizacija i automatsko očitavanje sadržaja registarskih tablica u zavisnosti od načina plaćanja putarine vozači moraju na naplatnoj stanici ili da stanu (plaćaju putarinu gotovim novcem ili plastičnim karticama) ili prolaze bez zaustavljanja ukoliko imaju validan elektronski TAG.

Video sistem za automatsko očitavanje sadržaja registarskih tablica vozila je originalan proizvod instituta jedinstven, a svijetu, koji obezbjeđuje pouzdanost u očitavanju preko 99% i pri brzinama preko 120 km/h.

Pri tom, pored tehnološke savršenosti i visoke pouzdanosti ovaj sistem je nekoliko puta jeftiniji od sistema za automatsko očitavanje sadržaja registarskih tablica drugih svjetskih proizvođača.

6. IDEJE I PRAVCI UNAPREĐENJA ENP-e SISTEMA

Sistemske posmatranjem i analiziranjem djelotvornosti sistema elektronske naplate putarine u stvarnim uslovima te pod uticajima vremenskih prilika i devijacija koje nastaju kao posledica neravnomjernosti saobraćajnog protoka zabilježene su stanovite mane i nedostaci

¹⁴ Izvor: https://issuu.com/elvedin/docs/sistemi_za_automatsku_naplatu_putar

sistema te se u nastavku predlaže implementacija novih tehnologija i unapređenja već postojećeg sistema kako bi se propusti redukovali na minimum ili u potpunosti eliminisali.

6.1. Unapređenje postojećeg sistema

Problemu nehomogenosti sistema na nivou jednog šireg geografskog područja kao što je područje Europske unije se može pristupiti sa aspekta udruženja prevoznika na čiju inicijativu je potrebno apelovati nadležnome ministarstvu Europske unije zaduženom za saobraćajni promet na način da se ukaže na potrebu za stvaranjem homogenog sistema elektronske naplate putarine. Što se tiče ograničavajućih barijera u pogledu stvaranja jednog takvog homogenog sistema, takva ograničenja ne postoje od strane tehnike i tehnologije jer je sistem potrebno unaprijediti kroz sinergiju GPS sistema (Global Positioning System) i sistema elektronske naplate putarine korištenjem klasične RFID tehnologije.

U pogledu primjene ENP uređaja u grupi vozila motocikala postoji nekoliko stanovitih problema koji bi se mogli redukovati uvođenjem dodatnih stavki u pravilnik opštih uslova korištenja ENP uređaja. Kao prijedlog unapređenja potrebno je definisati poziciju prilaza motociklista uređaju za očitavanje transpondera kao i prijedlog ucrtavanja naznačene pozicije na kolniku ka prilazu čitaču. U skladu sa pozicijom transpondera na motociklu predstavlja se potreba standardizacije te pozicije bez obzira na konstrukcijsku izvedbu samoga motocikla. Iz toga proizlaze dva pravca standardizacije:

- standardizacija u skladu s proizvođačima motocikala oko posebno konstruisanog dijela motocikla namjenjenog za instalisanje uređaja za elektronsku naplatu putarine.
- konstruisanje zasebnoga nosača ENP transpondera koji se po potrebi montira / demontira zavisno o zahtjevima korisnika predmetnog uređaja.

Analiziranjem problematike vozača teretnih vozila, kamiona s prikolicom i tegljača sa poluprikolicom koji se ponašaju protivno pravilniku izdanog od strane davatelja usluga elektronske naplate putarine, problemu je moguće doskočiti nadogradnjom ENP sistema posebnim uređajem koji omogućuje komparaciju među korisnicima odnosno transponderima koji su korišteni na određenoj naplatnoj stanici i kategorije vozila koja je zabilježena u trenutku prolaska vozila. Tehnologija se bazira na sensorima koji su posebno programirani te

u obzir uzimaju brzinu prolaza vozila kroz tačku mjerenja i vremensko trajanje prekida projekcije svjetlosnog snopa senzora.

Manjkavost sistema elektronske naplate putarine vezane uz redukovanje brzine kretanja vozila prilikom prilaza uređaju za čitanje transpondera kao i povećanje korisnog učinka čitača transpondera za vrijeme vremenskih neprilika manifestovanih u vidu magle i povećane koncentracije vlage u zraku moguće je sanirati ugradnjom uređaja koji koriste jednake principe i tehnologiju rada ali imaju snažnije karakteristike koje se iskazuju u snažnijim emitiranjem radio frekvencija, te u mogućnosti antena za očitavanje podataka vezanih uz transponder koji se nalazi unutar vozila na većoj udaljenosti. Još jedan od mogućih vidova unaprijeđenja ENP sistema je integracija mobilne telefonije unutar tog sistema (m-ENP-mobile ENP). m- ENP se može sa lakoćom primjeniti na postojeći sistem elektronske naplate putarine korištenjem odgovarajućega hardvera i softvera. Posebnim uređajem na koji je spojen mobilni aparat (slika 9) , a koji ima ulogu svojevrsnog transpondera koji se koristi u klasičnom ENP sistemu ostvaruje se veza između korisnika i pružatelja usluga naplate putarine.¹⁵

¹⁵Lin, C.E., Bi, L.Y.: *A Mobile Electronic Toll Collection for E-Commerce Applications, Journal of Theoretical and Applied Electronic Commerce Research, Vol.3 , No. 2, Universidad de Talca, Chile, 2008., str. 111.*



Slika 9: m-ENC transponder¹⁶

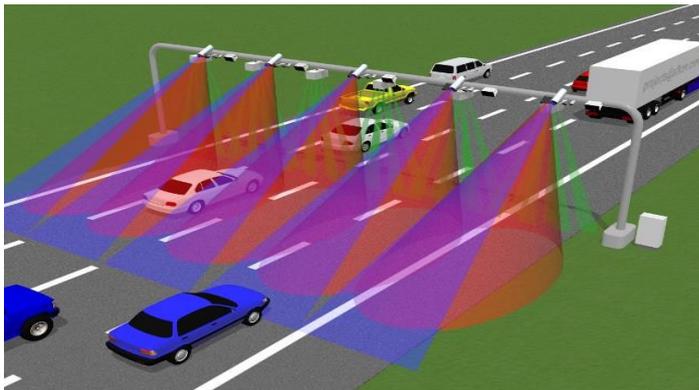
U odnosu na ENP sistem m- ENP je ekonomičniji za primjenu jer zahtjeva mala inicijalna investicijska ulaganja uz mogućnost nadogradnje postojećega sistema. Za uspješnu primjenu u naplati putarine potrebna je saradnja sa financijskim ustanovama i bankama na bazi e- trgovine te stoga taj sistem plaćanja predstavlja svojevrsnu sintezu e- trgovine i m- trgovine (m- commercemobilna trgovina).

6.2. Uvođenje nove tehnologije

Tehnologija slobodnog protoka vozila (Free Flow Tolling) (slika9) je nova vrsta ENP tehnologije koja omogućava prolaz vozila kroz naplatne punktove bez smanjivanja njihove brzine. Korisnici više neće trebati posjedovati ENP uređaj (transponder) jer sistem skenira njihovu registarsku tablicu uz pomoć implementirane tehnologije optičkog raspoznavanja znakova (OCR- Optical Character Recognition). Sistem omogućuje vozilima prolaznost kroz uređaj maksimalnom dopuštenom brzinom za odnosnu saobraćajnicu, te takođe omogućava slikanje i identifikaciju registarskih oznaka svih vozila koja prolaze kroz uređaj bez

¹⁶Izvor: Lin, C.E., Bi, L.Y.: *A Mobile Electronic Toll Collection for E-Commerce Applications*, *Journal of Theoretical and Applied Electronic Commerce Research*, Vol.3 , No. 2, Universidad de Talca, Chile, 2008., str. 116.

transpondera. Sistem omogućuje operatorima slanje računa na adrese vlasnika vozila svaki puta kada vozilo biva registrovano u sistemu. S' ciljem identifikacije svih vozila koja prolaze autoputem sistem omogućuje njihovu klasifikaciju u specifične naplatne (cjenovne) kategorije i to omogućuje maksimiziranje prihoda naplaćujući teretnim vozilima (kamioni sa prikolicom, tegljači sa poluprikolicom, itd.) višu putarinu. Sistem funkcioniše na temelju bilježenja vozila probijanjem laserske barijere koja uzrokuje fotografisanje registarske oznake vozila (pokreće se uređaj za fotografisanje).¹⁷



Slika 9: tehnologija slobodnog prolaza vozila¹⁸

Podaci o vozilima se objedinjuju i prosljeđuju centrali za naplatu putarine. Prednosti te tehnologije ogleda se u nepotrebnosti naplatnih stanica, čime se automatski redukuje broj zaposlenih i investicije ulaganja u naplatnu infrastrukturu. Takođe oprema za tehnologiju slobodnog protoka vozila može se instalirati na bilo koju saobraćajnicu bez obzira na raspoloživi prostor. Time dolazi do uštede značajnih finansijskih sredstava koja se potom mogu preusmjeriti u proračune za održavanje saobraćajnica ili unapređenje sveopšteg saobraćajnog prometa. Uvođenjem takve tehnologije u potpunosti se eliminišu gotovinske transakcije prilikom plaćanja putarina. Pošto nema potrebe za oscilacijama u brzini kretanja vozila (usporavanje vozila, držanje vozila u praznome hodu, ubrzavanje vozila) uzrokovanih konvencionalnim metodama plaćanja putarine smanjuje se zakrčenost, a time i automatski redukuju emisije štetnih gasova automobila.¹⁹

¹⁷ *Electronic Toll Collection. Preuzeto sa: <http://www.americanstransportationnetwork.com/pdf/bigbold/electronic%20toll%20collection.pdf> (2. 9. 2017.)*

¹⁸ *Izvor: <http://www.efkon.com/en/products-solutions/ITS/stationary-enforcement.php>*

¹⁹ *Ibidem*



Slika 10: Zatvorenog sistema naplate autoputa u Mostaru²⁰

Sistem elektronske naplatne putarine polako postaje sve popularniji način naplate putarine. Prošli su dani kada su putnici plaćali putarinu službenicima smještenim u naplatnim kućicama. Činjenica da vozači nemaju potrebu nositi gotovinu je jedan od glavnih razloga zašto je elektronska naplata putarine postala popularna (slika 10).

ENP sistem je jako brz i efikasan način naplate putarine na naplatnim punktovima. Ušteda vremena je značajna jer vozila prolaze kroz naplatne punktove ne zaustavljajući se prilikom plaćanja, već se naplata automatski vrši sa računa vezanog uz njihovo vozilo.

ZAKLJUČAK

Tema ovoga rada bila je prikazati prednosti i nedostatke sistema elektronske naplate u odnosu na konvencionalne naplate putarine te dati smjernice unapređenja sistema uz osvrt na nove tehnologije koje se primjenjuju u naplati putarina. Kroz dugi niz godina konvencionalni sistem naplate putarine ispoljio je određene nedostatke koji se mogu otkloniti primjenom bežičnih sistema naplate. Nedostaci se ogledaju kroz povećana inicijalna investicijska ulaganja u infrastrukturu, potrebu za povećanim brojem zaposlenika, pojavom uskih grla pri povećanoj koncentraciji vozila za vrijeme vršnih opterećenja saobraćajnica (migracije za

²⁰<http://www.sa-c.net/component/content/article/29-infranews/218-uvaden-zatvoreni-sistem-naplateautoputa.html>

vrijeme turističke sezone, itd.), povećanu emisiju štetnih automobilskih gasova. Uvođenjem ENP tehnologije svi prethodno navedeni nedostaci mogu biti redukovani ako ne i u potpunosti eliminisani.

Može se zaključiti da ENP sistem naplate kao primarni cilj nastoji izbjeći čekanja automobila u redovima za naplatu, povećati protok vozila, pojednostaviti naplatu, pogodan je pri zaštiti okoliša i redukovanju broja saobraćajnih nezgoda u krugu naplatnih stanica, ali takođe kao i svi sistemi naplate ima izvjesne nedostatke. Uvođenje sistema u praksi je ukazalo da nehomogenost pružatelja ENP usluga zbunjuje korisnike te se takođe kao izraziti nedostatak pokazala smanjena učinkovitost sistema pri nepovoljnim vremenskim prilikama (magla, vlaga). Iz svega toga proizlazi da ENP ima veću učinkovitost u odnosu na konvencionalan sistem naplate. Postoji tendencija uvođenja novih naprednijih tehnologija puno veće efikasnosti koje će ukloniti nedostatke ENP sistema i optimizirati sveobuhvatni sistem naplate putarine. Takva tehnologija je tehnologija slobodnog proticanja vozila ali ona još nije zaživjela u širokoj primjeni kako u svijetu tako i kod nas.

Literatura:

Knjige

1. Bošnjak, I.: Inteligentni transportni sustavi – ITS 1, Fakultet prometnih znanosti, Zagreb, 2006.
2. Vukanović, S., Inteligentni transportni sistemi u drumskom saobraćaju, Saobraćajni fakultet, Beograd, februar 2014. godine

Članci

1. Flint, D.: Electronic Toll Collection: An Introduction and Brief Look at Potential Vulnerabilities, SANS Institute InfoSec Reading Room, 2004., str. 4. 2. Rožić, N., Vrdoljak, M., Begušić, D., Afrić W.: Inteligentni transportni sustavi: arhitektura sustava, usluge i korisnici, stanje u svijetu i Hrvatskoj, gospodarski i ekološki aspekti, razvitak i mogućnost uvođenja, Fakultet elektrotehnike, strojarstva i brodogradnje, Split, 1999.

Internet

- [http://www.pupin.rs/proizvodi-i-usluge/sistemi-za-upravljanje-saobraćajem/naplataputarine/\(15.8.2017.\)](http://www.pupin.rs/proizvodi-i-usluge/sistemi-za-upravljanje-saobraćajem/naplataputarine/(15.8.2017.)) [http://www.toyotaclub.rs/forums/topic/8684-elektronska-naplata-putarine-tag-\(20.8.2017\)](http://www.toyotaclub.rs/forums/topic/8684-elektronska-naplata-putarine-tag-(20.8.2017))
- https://bib.irb.hr/.../541671.Elektornika_naplata_cestarine (20.8.2017.)
- <http://ezinearticles.com/?Benefits-of-Electronic-Toll-Collection-System&id=4584480> (2.09.2017.)
- <http://www.sa-c.net/component/content/article/29-infranews/218-ueden-zatvoreni-sistemnaplate-autoputa.html> (2.9.2017.) <http://www.putevi-srbije.rs/sr/sektor-naplate-putarina> <https://www.google.ba/search?q=slika+OBU> <http://www.efkon.com/en/products-solutions/ITS/stationary-enforcement.php> <http://www.pupin.rs/o-institutu/>

EKONOMIKA PROIZVODNJE JABUKE NA TERITORIJI OPŠTINE GRADAČAC

Doc.dr. Jasmina Mijajlović, Evropski univerzitet Kallos, Tuzla, M. Tita 2A – 2B

Mr. Jasminka Žigić dipl.ecc, Behram-begova medresa Tuzla

Maid Pekarić dipl. inž. polj., Evropski univerzitet Brčko distrikt, Brčko Bijeljinska cesta 72 -

74

Sažetak:

U poslednjih 15 do 20 godina, znatno je povećana proizvodnja jabuke u Gradačcu. Osim toga, i sama svijest proizvodnog napretka i modernizovanost proizvodnje, te edukacijska unapređenost, podstiču stanovništvo na veće angažovanosti u proizvodnji jabuke.

Osim jabuke kao gotovog voćnog proizvoda, jabuka se može višestruko iskoristavati i kao poluproizvod. Tako, od jabuke se mogu spravljati razni prehrambeni proizvodi, kao: marmelade, pekmezi, kompoti, kaše, koncentrati, želatinske mase, kiseline, alkoholno piće sokovi i dr.

Jabuka, po svom hemijskom sastavu, spada u najzdravije voće, pa je i samim tim vrlo velika potrošnja, kako u Gradačcu, tako i široj regiji.

Na teritoriji Gradačca se zasađuje više vrsta jabuka, koje vrlo dobro uspijevaju, a to su: Ajdared, Jonogold, Zlatni delišes i druge. Najzastupljenija vrsta je Ajdared.

Ključne riječi: Jabuka, marmelada, kompot, koncentrat, sokovi, ajdared, jonogold, zlatni delišes.

Abstract:

In the last 15 to 20 years, apple production in Gradacac has significantly increased. In addition, the awareness of productive progress and modernization of production, and educational advancement, encourage the population to increase their engagement in apple production.

Apart from apples as a finished fruit product, apple can be used as a half-product as well. Thus, from apples, various food products can be made, such as: marmalades, jamas, compotes, pulps, concentrates, gelatine masses, acids, alcoholic beverages juices, etc.

Apples, according to their chemical composition, belong to the healthiest fruits, and consequently very high consumption, both in Gradacac and the wider region.

In the territory of Gradačac, several types of apples are planted, which are very successful, which are: Ajdared, Jonogold, Golden Delicious and others. The most abundant species is Ajdared.

Keywords: apple, marmalade, compote, concentrate, juices, buckwheat, jonogold, golden delicious.

1.UVOD

Poljoprivreda je među najstarijim ljudskim djelatnostima, a pošto je ta djelatnost starija od bilo kojeg pisanog dokumenta, nije moguće ustanoviti kada je ona nastala. Prema ostacima i arheološkim nalazima, poljoprivreda je nastala negdje u razdoblju od 10.000 do 7.000 pr. Kr. kada se svodila na sakupljanje plodova s grmlja i drveća.

Opština Gradačac se, geografski posmatrano, nalazi na sjeveroistoku Bosne i Hercegovine. Opština Gradačac pripada Tuzlanskom kantonu i zahvata južni i nešto jugoistočnog dijela srednje Posavine, koja se proteže na dio sjeverne Bosne i padinski dio planina Majevice i Trebave, a zauzima prostor od 218 km², i broji 41.836 stanovnika. Nalazi se na nadmorskoj visini od 129m, i ima umjereno kontinentalnu klimu. Poljoprivreda Gradačca je veoma razvijena. Vodeća je opština u Bosni i Hercegovini po proizvodnji koštičavog voća. Poljoprivredno zemljište opštine Gradačac veoma je pogodno za ratarstvo, voćarstvo, povrtarstvo i stočarstvo. Opština Gradačac raspolaže sa 15.845 ha obradivih površina, od toga 80% čine oranice, a 20% voćnjaci. Od voća najviše dominira uzgoj šljive, jabuke, kruške i trešnje. Opština Gradačac ima dugu tradiciju voćarstva. U 2015. godini proizvedeno je oko 15.000 tona šljiva, jabuka i krušaka. Voćarska proizvodnja može da bude visoko profitabilna, samo ukoliko su kvalitet proizvoda i tehnologija gajenja voća usklađeni sa zahtjevima tržišta. Zasadje treba podizati sa visokokvalitetnim i produktivnim sortama onih voćnih vrsta, koje u okviru raspoloživih agroekoloških uslova sredine mogu ostvariti optimalne proizvodno-ekonomske rezultate. Voćarka proizvodnja angažuje dosta živog rada što utiče na značajno povećanje nacionalnog dohotka. Jabuka spada u najznačajniju voćnu vrstu u svijetu i vodeću vrstu u Evropi. Jabuka je višegodišnja biljka. Kao rodonačelnici gajenih sorti od značaja su sledeće vrste jabuka: šumska jabuka (*Malus sylvestris* Mill.), niska jabuka (*Malus pumilla* Mill.), dusen ili holandska jabuka (*Malus praecox* ili *Malus pumilla* var. *Praecox* Pall.) jer od njih vodi porijeklo najveći broj sorti jabuke koje danas u svijetu imaju najveći privredni značaj (Stanković i Jovanović, 1990). Umjereno podneblje pruža jabuci najpovoljnije uslove za život i

plodonošenje. Ona se lako razmnožava. Privredno značajne sorte počinju da rađaju u drugoj ili trećoj godini, a u petoj obično dostižu punu rodnost. Plod se bere od sredine juna do kraja oktobra, u zavisnosti od sorte, podloge i prirodnih uslova. Zasadi su, po pravilu, rentabilni 20 do 30 godina, a prinosi u dobrim jabučnjacima se kreću od 40-60 t/ha. Jabuka je prema obimu proizvodnje i ekonomskom značaju za proizvođače veoma značajno kontinentalno voće u Bosni i Hercegovini. Koristi se tokom čitave godine, bilo to u svježem stanju ili kao prerađevina. Potrošnja jabuke u Bosni i Hercegovini iznosi 15,5 kg po stanovniku (RZBiH, 2009) što je manje od evropskog prosjeka. Podizanje zasada se mora izvršiti u skladu sa pravilima struke, jer su troškovi zasnivanja veoma visoki. Ne smiju se napraviti greške, zato što se tokom višegodišnjeg perioda eksploatacije zasada vrlo teško mogu ispraviti, i mogu nastati velike ekonomske štete. Zasnivanje voćnjaka je ozbiljan poduhvat koji podrazumijeva niz istraživačkih radova i veliko stručno znanje, potrebno za iznalaženje najboljih tehnoloških rješenja u gajenju jabuke, uz konkretne socijalne, ekonomske i ekološke uslove.

2. Tehnika sadnje voćaka

Tehnika sađenja obuhvata neposrednu pripremu sadnice, zemljišta kao i samo sađenje. Priprema sadnice obuhvata pregled sadnice i rezidbu korjenovog sistema. Nakon dopremanja sadnica na parcelu, vrši se posljednja kontrola njihove ispravnosti. Sve oštećene i zdravstveno neispravne sadnice se odstranjuju. Prije sadnje odstranjuju se povrijeđene ili polomljene žile korjenovog sistema. Previše dugačke žile, koje bi smetale prilikom razmiještanja korijenovog sistema u jamić, skrate se na potrebnu dužinu. Rez makazama treba da bude ravan zbog brzog zarastanja rana. Rezidba ostalih žila se ne vrši. Jabuka spada među voćne vrste čija je tehnologija proizvodnje veoma složena i zahtijeva vrlo velika ulaganja rada i sredstava, ali je zato visokoakumulativna i ekonomski vrlo interesantna.

Priprema zemljišta za sadnju obuhvata kopanje jamića na sadnom mjestu u koji će se smjestiti korjenov sistem voćke. Ako su sadna mjesta obilježena markerima, jamići se kopaju uvijek sa iste strane markera. Ako su sadna mjesta obilježena na žici onda se jamić otvara ispod žice. Otvaranje jamića se vrši neposredno pred samu sadnju. Jame se otvaraju ašovom ili mehanizovano, posebnim mašinama za otvaranje kanala. Ukoliko je zemljište dobro pripremljeno razmjere jamića treba da obezbijede smeštaj žila korijenovog sistema sadnice na potrebnu dubinu i njihov pravilan (radijalan) raspored. Sadnja se obavlja po prethodno načinjenom planu. Sadnice treba raznijeti do iskopanih jamića ili kanala. Neposrednu sadnju

obavljaju dva lica. Jedan radnik postavlja sadnicu u centar jamića, tako da žile korijenovog sistema budu pravilno raspoređene na sve strane, i provjerava njen pravac u odnosu na markere. Naročitu pažnju treba obratiti na dubinu sadnje. Po pravilu sadnja sadnica treba da se izvrši na istoj dubini na kojoj su se sadnice nalazile u rasadniku ili do 5 cm dublje. Spojno mjesto mora biti visoko iznad površine zemljišta, da kasnije stablo ne bi razvilo korijenov sistem okalemljene sorte. Kada se pravilno odredi dubina sadnje, drugi radnik pokriva korijenov sistem umjereno vlažnom i plodnom zemljom. Radnik koji drži sadnicu je nekoliko puta blago protrese da bi se zemljom popunila praznina između žila. Potom se nabaci još jedan sloj zemlje i odmah dobro i jako nagazi. Nagažavanje vrši radnik koji drži sadnicu. Ako se izvrši jesenja sadnja zaljevanje najčešće nije potrebno pa se ovaj postupak ponavlja sve dok se jamić ne napuni zemljom. Kada se obavlja kasna zimska ili prolječna sadnja, prije nego što se jamić potpuno napuni zemljom, vrši se zaljevanje sadnice. Zaljevanjem se zemlja dodatno sliježe i popunjava se prazan prostor između žila. Po upijanju vode jamić se do vrha dopuni zemljom. Ako je instaliran sistem za navodnjavanje „kap po kap“ samo se zatrpa korijenov sistem kao kod jesenje sadnje, a onda se pusti voda da zaljeva posađene sadnice.

Sadnja sadnica jabuke se može vršiti i mehanizovano sa posebnom mašinom. Kada se radi sa ovom mašinom obilježavanje sadnih mjesta nije potrebno već samo pravac redova. Mašina otvara kanal, na njoj se nalaze sadnice koje jedan radnik stavlja u ulagač koji postavlja sadnicu u otvoreni kanal. Drugi radnik na mašini pridržava sadnicu da ostane u uspravnom položaju tokom zatrpavanja korijenovog sistema od strane mašine. Odmah nakon sadnje vrši se postavljanje naslona. Ovo je potrebno što brže uraditi da vjetar ne bi rasklatio sadnice, naročito one sa brojnim bočnim granama.

3. Đubrenje voćnjaka

Tokom životnog ciklusa, voćkama je za normalan rast i plodonošenje potrebno 16 hranjivih elemenata. Elementi koje voćke usvajaju u velikim količinama zovu se makroelementi gdje spadaju: ugljenik, kiseonik, vodonik, azot, fosfor, kalijum, sumpor, kalcijum i magnezijum. Hranjivi elementi koje voćke usvajaju u malim količinama zovu se mikroelementi. To su: gvožđe, bor, cink, mangan, molibden, bakar i kobalt. Nedostatak bilo kog elementa izaziva niz poremećaja u funkcionisanju voćke što bitno smanjuje njene proizvodne sposobnosti. Cilj đubrenja u proizvodnji jabuke je da nadoknadi količine pojedinih hranjivih elemenata koje voćki nedostaju u zoni korijenovog sistema kako bi se životni ciklus biljke odvijao normalno. Količine đubriva koje treba unijeti u zemljište određuju se prema utvrđenoj plodnosti zemljišta,

iznošenju hranjivih elemenata vezanih za porast višegodišnjih dijelova biljke, formiranje listova i formiranje plodova. Folijarnom ishranom se nadoknađuju manje nedostajuće količine hranjivih elemenata u listu i plodovima. Rutinsko prskanje sa folijarnim đubrivima ne donosi nikakve ekonomske koristi na zemljištima dobro snabdjevenim hranljivim elementima. Na takvim zemljištima upotreba folijarnih đubriva koja sadrže fosfor, kalijum i azot treba da bude izbjegnuta. Stanje ishranjenosti voćaka i određivanje konkretnih potreba za hranjivim elementima najčešće se vrši na osnovu analize lista i analize zemljišta, porasta i rađanja voćaka, kao i na osnovu ranijeg iskustva.

Orijentacione norme predstavljaju preporučene količine đubriva koje su utvrđene na osnovu ogleda sa đubrenjem voćaka. Pošto se rezultati ogleda između pojedinih autora razlikuju zbog različitih uslova u kojima su ogledi izvedeni, dodate količine najčešće ne odgovaraju potrebama voćaka. Orijentacione norme također uzimaju u obzir i starost voćaka, količine hranjivih elemenata koje će prognoziranom prinom biti iznijete iz zemljišta, stepen rodnosti, količine elemenata koje se utroše sekundarnim debljanjem, da li se orezane grane iznose iz voćnjaka ili se melju u voćnjaku i ostavljaju da se mineralizuju. Vizuelna dijagnoza je najmanje pouzdan metod. Najviše se zasniva na iskustvu kada se na osnovu simptoma nedostataka pojedinih elemenata, intenziteta rasta i visine prinosa određuje potreba za hranjivim elementima. Kada se na pojedinim organima biljke vizuelno uoče simptomi nedostatka pojedinih elemenata koji ukazuju na postojanje problema u samoj ishranjenosti biljke, tada je najčešće već kasno da se primjenom odgovarajućih mjera vrata u stanje normalne ishranjenosti. Simptomi nedostatka ili suficita nekog elementa mogu biti dobri pokazatelji potrebe đubrenja biljaka u narednom periodu.

3.1. Određivanje statusa ishranjenosti biljke preko folijarne analize

Hemijska analiza lišća se radi da bi se utvrdilo stanje ishranjenosti stabala jabuke (deficitarnost ili prekomjerna snabdjevenost hranjivih elemenata) i da se utvrdi da li postoji potreba za đubrenjem zasada. Analiza lista se smatra najispravnijim načinom za određivanje statusa ishranjenosti voćnjaka. Ona posebno može biti korisna u utvrđivanju uzroka abnormalnosti u rastu biljke ili razvoju ploda. U tom slučaju se prave upareni uzorci, jedan sa normalne lisne mase i drugi sa abnormalne lisne mase. Folijarna analiza, naročito ako je rađena tokom višegodišnjeg perioda može upozoriti na približavanje deficita ili toksičnosti nekog elementa

prije nego što biljke pokažu bilo kakve simptome. Na osnovu višegodišnjeg istraživanja za svaki hranjivi element su utvrđeni optimalne vrednosti u listu, koje predstavljaju standarde za poređenje analiziranih vrijednosti iz uzoraka. Ako se analizirane vrijednosti pojedinih elemenata nalaze ispod optimalnih onda postoji potreba za đubrenjem nedostajućim elementom.

Za razliku od testa zemljišta, koji pokazuje šta je u zemljištu, analiza lista pokazuje šta biljka zaista usvaja. Listove za uzorak treba uzeti između sredine jula i sredine avgusta. Uzorci se uzimaju tada zato što je nivo hranjivih elemenata u voćkama najstabilniji. Ranije tokom sezone stabla intenzivno rastu i transportuju hranjiva do listova. Kasnije počinje starenje listova i transport hranjiva van njih. Da bi se izbjegla kontaminacija, uzorci se uzimaju prije zaštitnih tretmana ili što je moguće kasnije poslije njihove primjene. Da bi dobili najveće koristi od programa folijarne analize preporučuje se uzorkovanje svakog bloka voćnjaka najmanje svake treće godine. Uzorak lišća se priprema uzimanjem zdravih listova iz srednjeg dijela mladara, lociranih u središnjem dijelu stabla ili u visini grudi na visokim stablima.

Za jedan uzorak uzima se 60-70 listova iz svih dijelova voćnjaka. Ne uzima se više od dva lista sa jednog mladara. Kao alternativa može se izabrati 8-10 reprezentativih stabala u jednom bloku sa kojih se uzima podjednak broj listova. Preporučuje se uzimanje jednog uzorka sa jedne sorte i podloge na sličnom tipu zemljišta. Uzorci sa različitih sorti se ne miješaju. Mlađa stabla će imati prilično drugačiji status ishranjenosti u odnosu na stara stabla koja su u punoj rodnosti. Uzorci moraju biti pravilno obilježeni sa što većim brojem podataka koji će biti iskorišteni za pravljenje preporuke đubrenja. Treba voditi računa o tome da neki fungicidi sadrže u tragovima mikroelemente.

Ovo postaje evidentno kada analiza lista pokazuje visoku koncentraciju elemenata kao što su mangan i cink. Preparati na bazi mankozeba sadrže mangan i cink, preparati na bazi propineba i cirama sadrže cink. Tumačenje rezultata analize sadržaja hranjivih elemenata u uzorcima listova može se izvršiti na osnovu referentnih vrijednosti sadržaja hranljivih elemenata u tkivu lista jabuke koje su utvrđene na osnovu višegodišnjeg ispitivanja.

U sledećoj tabeli prikazane su referentne vrijednosti prikazane u uputstvu za gajenje voća u Pensilvaniji. Može se uočiti da je opseg za azot veoma širok zbog brojnih faktora koji na njega utiču kao što su starost stabla, sorta jabuke i sl. Azot treba da ima veći sadržaj kod mladih stabala koja još nisu ušla u period pune rodnosti. U narednim tabelama prikazane su referentne vrijednosti date od strane Rutgers Soil and Plant Analysis Laboratory i optimalne vrednosti preporučene od strane laboratorije Yara Vita.

Element	Deficit	Nedovoljan sadržaj	Normalan sadržaj	Visok sadržaj
			%	
Azot	<1,60	<1,80	1,80-2,80	>2,80
Fosfor	<0,11	<0,15	0,15-0,30	>0,30
Kalijum	<0,70	<1,20	1,20-2,00	>2,00
Klacijski	<0,31	<1,30	1,30-3,00	>3,00
Magnezijum	<0,03	<0,20	0,20-0,40	>0,40
			ppm	
Mangan	<5,0	<22	22-140	>140
Gvožđe	<25	<40	40-100	>100
Bakar	<4,0	<6	6-25	>25
Bor	<11	<35	35-80	>80
Cink	<6,0	<20	20-200	>200

Tabela 1. Opseg hranljivih elemenata kod jabuke koji se koristi za tumačenje vrednosti analize lista (Tree Fruit Production Guide, Pennsylvania 2012-2013)

Normalan sadržaj makroelemenata (%)					
Element	(N)	(P)	(K)	(Ca)	(Mg)
Sadržaj	2,00-2,25	0,20-0,30	1,25-1,75	1,20-1,60	0,25-0,40
Normalan sadržaj mikroelemenata (ppm)					
Element	(B)	(Cu)	(Fe)	(Mn)	(Zn)
Sadržaj	25-50	5-20	100-300	40-100	20-50

Tabela 2. Standardne vrijednosti korištenja za tumačenje rezultata analize lista jabuke (Rutgers Soil and Plant Analysis Laboratory)

Optimalan sadržaj makroelemenata (%)					
Element	(N)	(P)	(K)	(Ca)	(Mg)
Sadržaj	2,5	0,20	1,20	1,30	0,200
Optimalan sadržaj mikroelemenata (ppm)					
Element	(B)	(Cu)	(Fe)	(Mn)	(Zn)
Sadržaj	35	5	150	35	35

Tabela3. Optimalne vrijednosti sadržaja hranljivih elemenata u listu jabuke (YARA VITALaboratories GB)

4.Regulisanje rodnosti prorjeđivanjem plodova

Redovni prinosi sa plodovima visokog kvaliteta su neophodni za ekonomski uspjeh u komercijalnom voćarstvu. Ako se prekomjerni broj cvjetova opraši i oplodi tokom cvjetanja, kao rezultat se može dobiti preobilan rod, sa svim svojim negativnim posljedicama. Zbog toga se broj mladih, tek zametnutih plodova na stablu mora prorijediti u kratkom vremenskom periodu poslije cvjetanja do optimalnog broja da bi se obezbijedio adekvatan prinos i krupnoća plodova. Prorjeđivanje ima za cilj povećanje kvaliteta plodova (veličina ploda, boja, ukus, unutrašnji kvalitet, dužina čuvanja), ali i smanjenje napada štetočina, smanjenje opadanja plodova pred berbu zbog međusobnog istiskivanja, lakšu organizaciju berbe, veći učinak berača i efikasnije klasiranje ubranih plodova. Pored toga, regulisanje rodnosti prorjeđivanjem plodova doprinosi obezbjeđivanju redovne i stabilne rodnosti stabala jabuke, posebno sorti sklonih alternativnom rađanju: Zlatni Delišeš, Fudži, Elstar i druge. Prevelik broj plodova, a posebno broj sjemenki u njima, smanjuje diferenciranje generativnih pupoljaka koji naredne godine treba da obezbijede cvjetanje i plodonošenje.

Prorjeđivanje plodova može da se uradi ručno ili tretiranjem stabala sa određenim hemijskim sredstvima. Pošto je osnovni cilj proizvodnje jabuke redovni prinos kvalitetnih plodova sa minimalnim korištenjem hemikalija najbolje bi bilo da se suvišni plodovi na stablu uklone ručno. Ručno prorjeđivanje plodova je najpouzdanije. Međutim, ovaj način prorjeđivanja organizaciono je neizvodiv zbog nedostatka radne snage u mnogim, posebno velikim zasadima

jabuke. Pored toga, utvrđeno je da samo ručno prorjeđivanje plodova kod sorti sklonih alternativnom rađanju može uticati na kvalitet plodova i visinu prinosa, ali ne može eliminisati alternativnost. Zbog toga se ručno prorjeđivanje plodova najčešće izvodi u veoma mladim zasadima (u drugoj ili trećoj godini), kada je na stablu prisutan mali broj plodova koje rukom treba odstraniti ili u starijim zasadima u kojima je izvršeno hemijsko prorjeđivanje, ali je naknadno potrebno ukloniti određeni broj plodova. U drugom slučaju ručno prorjeđivanje ima korektivni karakter. Ručnim prorjeđivanjem se uklanjaju prekobrojni, mali, deformisani ili na drugi način oštećeni plodovi i na taj način se poboljšava kvalitet plodova. Izvodi se poslije završetka prirodnog junskog opadanja plodova.

Zbog nedostataka ručnog prorjeđivanja plodova, kod većine sorti jabuke neophodno je uraditi hemijsko prorjeđivanje. Sredstva za hemijsko prorjeđivanje su dozvoljena kod sorti gde je njihovo korištenje potrebno za povećanje ekonomičnosti proizvodnje. Hemijsko prorjeđivanje plodova jabuke izvodi se primjenom određenih hemijskih preparata. Može se vršiti prorjeđivanje cvjetova ili tek zametnutih plodova (slika 1).



Slika1. Stroj za mehaničko prorjeđivanje cvjetova na stablima voćaka.

5. Zaštita jabuke

Zaštita bilja grana je poljoprivrede koja se bavi sprečavanjem gubitaka koje poljoprivrednim kulturama nanose bolesti, štetnici i korovi. Teškoće pri izboru brojnih mjera i velikog broja

priznatih sredstava za biljnu zaštitu te nužnost njihove stručne primjene zahtijeva specijalistička znanja. Gotovo sva sredstva za zaštitu bilja svrstana su u skupine otrova pa je njihova primjena povezana s opasnostima za korisne i druge organizme i za okoliš. Oslanjanje poljoprivrede ponajprije na hemijske mjere borbe protiv nametnika uz sve prednosti ima i određene nedostatke. Moderna zaštita bilja postojeće probleme rješava integracijom svih dosadašnjih saznanja, koja uključuju preventivne, administrativne, mehaničke, hemijske, biološke i druge mjere borbe protiv nametnika, koje će umanjiti gubitke priroda a da što je moguće manje nanesu štete okolišu.

Gotovo da nema biljne vrste na kojoj se ne javljaju ekonomski značajni biljni nametnici. Stoga zaštita bilja ima podjednak značaj u svim granama biljne proizvodnje, u krajobraznim i urbanim prostorima, na industrijskim i sportskim objektima, vodotocima, kanalima i sl. Uz sve navedeno, zaštita bilja uključuje i zaštitu uskladištenih biljnih proizvoda.

Jabuku napada veći broj parazita prouzrokovaca bolesti, kao i štetnih insekata i pregljeva koji znatno umanjuju rodnost i kvalitet plodova. Radi uvida navodimo samo najčešće parazite i štetočine protiv kojih se redovno provode mjere suzbijanja.

Jabuka je veoma osjetljiva prema parazitu prouzrokovacu čađave krastavosti, lišća i plodova, a neke sorte (jonatan, ajdared i dr.) i prema parazitu prouzrokovacu pepelnice na lišću izbojima koji se deformišu i suše.

Od štetočina najčešće su: štitasta uš napada grane, grančice i plodove, Jabukin savijač prouzrokovac crvljivosti plodova, jabukin cvjetojed, pregljevi od kojih je najčešći crveni pauk, savijači pupoljaka i niz drugih štetočina.

Program zaštite jabuke predviđa se zaštita od ovih najopasnijih štetočina i parazita koji se redovno javljaju i dovode u pitanje rodnost jabuke. Za uspješnu zaštitu jabuke potrebno je izvesti 8 do 10 tretiranja tokom vegetacije, dok ponekada u godinama sa vlažnim proljećem, treba izvesti i veći broj, čak 12 do 14 tretiranja. Pored klimatskih uslova, broj tretiranja ovisi i o pravilno odabranom roku izvođenja pojedinih mjera, izbora preparata i dr. Kada su u pitanju preparati treba imati u vidu da se u voćarstvu za jedno tretiranje najčešće koristi više preparata, i

to po jedan iz tri grupe preparata. insekticid, fungicid, i akaricid. Pored toga za sorte osjetljive prema pepelnici uključuje se i fungicid sa specifičnim djelovanjem na ovaj parazit.

6. Berba plodova

Osnovni cilj berbe voća je prikupljanje plodova iz voćnjaka u optimalnom stadijumu zrelosti uz minimalne gubitke i oštećenja. proces berbe treba obaviti što je moguće brže i uz najniže materijalne troškove. Berba može biti mehanizovana, polumehanizovana i ručna.

7. Skladištenje plodova jabuke

Skladištenje jabuka nakon berbe veoma je zahtjevan proces, kako bi se iste sačuvale tokom zime. Podjednako je važno i kupcima i prodavačima da znaju kako se skladištenje jabuka sprovodi, prvima da bi bili sigurni da kupuju pravilno čuvano voće, a drugima da bi što više plodova održali u odličnom stanju, odnosno provjerenosti za konzumaciju i, dakako, u većem broju, za prodaju.

Važno je znati i da je skladištenje jabuka od berbe do berbe moguće samo u hladnjačama, i to na niskim temperaturama, kako biste bili stoprocentno sigurni da se plodovi neće kvariti. Stoga je važno da znate na koje je još načine moguće skladištenje jabuka tokom zime, na određeni period, ako se ne odlučite na ovaj korak.

Nisu sve vrste ovog voća pogodne za čuvanje, te moramo birati one koje jesu ako želimo da plodovi budu određeni za jelo tokom zime. Naravno, pri tome se za skladištenje jabuka posebno mora voditi računa o nivou zrelosti ploda. Prezrele jabuke nikako ne dolaze u obzir za čuvanje, a o trulim i/ili crvljivim da i ne govorimo.

Stoga je za skladištenje jabuka u samom početku najbitnije birati plodove sa braon sjemenkama i široke čašice, a zatim i one koje se lako otkidaju sa grane. Ne treba nasilno vući plod, jer je to znak da nije zreo. Također, trebalo bi da nam bude i dostupno da priđemo jabukama na višim granama ili onima u sredini krošnje, jer su upravo ovako pozicionirani plodovi najviše odgovarajući da prežive zimu.

Kada biramo prostor za skladištenje jabuka, već smo napomenuli da on zavisi od dužine čuvanja ovih plodova. Ako želimo da potraju do sljedeće berbe, onda obavezno moramo birati

hladnjače. Ako pak želimo da skladištenje jabuka kraće traje, onda to mora biti mračna, provjetrena i vlažna prostorija. Tako se za skladištenje jabuka najčešće biraju podrumi sa ovakvim karakteristikama, ali moramo voditi računa o vlazi – ako je nema, dodajmo u ovaj prostor posude sa vodom.

Skladištenje jabuka mora se sprovesti u okviru plitkih gajbica ili kartonskih kutija, koje možemo i ne moramo oblagati rebrastim kartonom. Iako se za skladištenje jabuka nikako ne savjetuje korištenje dubokih kutija ili većih i dubljih gajbi, ako nemamo drugih uslova, uvijek između plodova moramo postaviti rebrasti karton, kako voće ne bi istruhlo prije vremena

Redovne provjere voća također su obavezne za skladištenje jabuka, čije stanje moramo proveravati minimum jednom nedjeljno. Samo tako možemo na vrijeme odstraniti sve truhle plodove koji lako i brzo zaraze ostalo voće oko sebe. Pritom, redovno proveravanje je važno za skladištenje jabuka u suhljim prostorima, kako bismo na vrijeme obezbjeđivali vodu koja će vlažiti prostoriju.

Ako već skladištenje jabuka ne sprovodimo u hladnjači, to posebno vodimo računa da plodove osigramo da se ne osuše, te koristite perforirani film kojim ćete prekriti plodove. Skladištenje jabuka moguće je i u perforiranim polietilenskim kesama, zbog hemijskim procesa koji nastaju u toku skladištenja jabuka. I na samom kraju, sa ovim voćem nikako nemojmo miješati drugo voće ili povrće, jer će tako do truhljenja brže doći.

8. Troškovi proizvodnje

Troškovi predstavljaju vrijednosni izraz utrošenih elemenata proizvodnje. U širem smislu posmatrano troškovi predstavljaju pored utrošenih elemenata proizvodnje i poslovne izdatke vezane za ostvarivanje te proizvodnje. Troškovi proizvodnje su predmet mnogih teorija i disciplina u kojima se razmatraju na razne načine i klasifikuju po raznim kriterijumima. Poljoprivrednu proizvodnju karakterišu visoki proizvodni troškovi po jedinici kapaciteta. Visoki troškovi racionalno upotrebljeni daju pozitivne rezultate, oni rastu po jedinici površine ali opadaju po jedinici proizvoda i obezbeđuju jeftinije proizvode. Visina ukupnih troškova je u zavisnosti od ulaganja koja se vrše u određenoj proizvodnji, kao i od visine opštih troškova,

pa zbog toga odražavaju njihovo kretanje. U poljoprivredi djeluje zakon opadajućih prinosa, što znači, da rast troškova ne prati odgovarajuće povećanje obima proizvodnje. Isto tako, troškovi mogu ispoljavati rast a da ulaganja u fizičkom obimu nisu povećana. Ovo je slučaj kod povećanja cijena reprodukcionog materijala, što se karakteriše kao inflacija troškova.

Postoje različiti kriterijumi na osnovu kojih se troškovi dijele u više grupa:

➤ Sa aspekta složenosti strukture, troškovi se dele na elementne i kompleksne. Elementni (pojedinačni ili prosti) troškovi se sastoje samo od jednog elementa troškova (npr. materijalni troškovi ili troškovi amortizacije ili troškovi rada). Kompleksni (složeni) troškovi se sastoje od dva ili sva tri elementa troškova.

➤ S obzirom na mogućnost i način prenošenja na pojedine nosioce, troškovi se dijele na : direktne (posebne) i indirektne (opšte).

Direktni (posebni) troškovi su troškovi koje je nemoguće direktno vezivati za nosioce, tj proizvode ili usluge i neposredno ih ukalkulisati u cijenu koštanja. Indirektni (opšti) troškovi proizilaze iz upotrebe sredstava za proizvodnju i angažovanja radnog osoblja za više ili sve linije proizvodnje u preduzeću (npr. opšti troškovi biljne proizvodnje, opšti troškovi uprave i sl.).

➤ S obzirom na promenu ukupnog iznosa troškova u odnosu na promene obima proizvodnje, odnosno promene stepena korišćenja proizvodnih kapaciteta, razlikuju se fiksni i varijabilni ili promenljivi.

Fiksni troškovi (ili stalni) su oni troškovi koji se ne mijenjaju sa promjenom obujma proizvodnje. Oni postoje čak i onda kada se uopće ne proizvodi (amortizacija, troškovi održanja, troškovi osiguranja, najamnine, zagarantirane plaće radnika i sl.). Varijabilni troškovi (ili promjenjivi) su oni troškovi koji se mijenjaju pri svakoj promjeni obujma proizvodnje. Obuhvaćaju troškove sirovine, energije, nadnica, transporta i sl.

Troškovi proizvodnje u poljoprivredi obuhvataju veći broj elemenata koji u njihovoj strukturi učestvuju u različitom odnosu. Iznos ukupnih troškova u jednoj proizvodnji uslovljen je, prije svega, iznosom onih elemenata čija je zastupljenost u ukupnim troškovima značajna.

9. Vrijednost proizvodnje

Pod tim pojmom proizvodnje podrazumijeva se tržišna vrijednost dobijenih proizvoda u toku jedne godine. Vrijednost proizvodnje nema poznatu tržišnu vrijednost pa se utvrđuju procentom cijena košanjem u preduzeću. Sabiru se pojedine vrijednosti dobijenih proizvoda i utvrđuje se ukupna vrijednost proizvodnje. Može se izraziti kao vrijednost ukupne i vrijednost finalne proizvodnje. Vrijednost ukupne proizvodnje predstavlja sumu vrijednosti svih dobijenih proizvoda, bez obzira na njihovu namjenu tj. bez obzira da li su realizovani na tržištu ili su upotrijebljeni za dalju reprodukciju u poljoprivrednom preduzeću. Vrijednost finalne proizvodnje predstavlja tržišnu vrijednost proizvoda i proizvedenih usluga realizovanih na tržištu ili upotrebljenih na način koji se može smatrati realizacijom.

Na primjeru jednog proizvođača jabuke sa područja Gradačca utvrđeno da ta početna ulaganja iznose 28.235 KM po hektaru zasada. Sa te površine ubrao je 40 tona plodova I i II klase i ostvario je dobit od 10.782 KM. Cijena košanja jabuke I klase bila je 0,37 KM/kg, a II klase 0,13 KM/kg. Obje cijene košanja su bile značajno ispod ostvarenih prosječnih prodajnih cijena.

10. Upotrebna vrijednost jabuke

Jabuka je vrsta voća, koja se u našim krajevima najviše upotrebljava. Zato je potrebno očuvati je svježom. Inače, kao vrsta voća može se dugo, čak i najduže čuvati u svježem stanju. Kako bi se plodovi jabuke što duže očuvali u svježem pa i kvalitetnom stanju, od značaja za svježinu plodova jabuke su hladnjače. Dakle, najbolje potrebno i neizostavno je odlaganje plodova u hladnjače. Danas postoje savremene hladnjače, koje omogućavaju održavanje plodova jabuke u svježem stanju i po godinu dana, odnosno sve do nove sezone, tj. Do iduće berbe nekih sorti jabuka, koje prispjevaju u junu meseca sledeće godine. Zato je potrebno da svaki proizvođač jabuka posjeduje hladnjaču. Istina, izgradnja hladnjača iziskuje veća investiciona ulaganja, koja su dugoročno isplativa. Velika većina naših proizvođača jabuka nije finansijski sposobna da izgradi hladnjaču samo za svoje potrebe, pa se iz tih razloga proizvođači jabuka i ostalog voća udružuju, kako bi finansijski bili sposobniji u rješavanju problema očuvanja svježine jabuke. Tako proizvođači voća udruživanjem sredstava izgrađuju hladnječe za više proizvođača, te na taj način rješavaju problem očuvanja jabuke i njezine svježine, a samim tim i rješavanje nekih drugih problema u proizvodnji jabuke, jer rješanjem finansijskih sredstava očuvanjem jabuke,

ulažu ostatak sredstava u kvalitetniju proizvodnju, nabavku novih sadnica, opreme za klasiranje i pakovanje, prerade i proizvodnju domaćih proizvoda od jabuke.

Značaj jabuke u privredi i ostalog jabučastog voća, je od velikog interesa, kako za proizvođače tako i za potrošače jabuke., naime, jabuka kao voće nije samo od koristi kao plod, nego i kao oblik voćarskog proizvoda koji se koristi kao osnova za preradu na razne načine. Zato, jabucasto voće predstavlja grupu od velikog interesa za preradu njenih plodova višestranu. Ti proizvodi mogu da se koriste cijele godine, i kvalitetnom preradom upotreba proizvoda od jabuke može trajati i duže. U industrijskoj preradi jabuka ne podmiruje ukupne proizvode, koji bi podmirili potražnju i potrošnju prerađenih proizvoda, pa se tako koriste i prerađuju sve vrste jabucastih plodov, a to su osim jabuke i kruska, dunja, musmula i oskorusa.

Kod prerade voća, od važnosti je da se dobije kvalitetan proizvod, te da taj proizvod ispunjava tri osnovna uslova, a to je da su očuvane nutritivne vrijednosti osnovne sirovine, da su formirane i postojane osobine primamljive za potrošače koje se osjete čulima, dakle organoleptičke osobine proizvoda (ukus, miris, i dr) te postojanost i ostvarenost ekonomskih efekata prihvatljivi za kupca. Osim voća kao osnovne sirovine za proizvodnju voćarskih prerađevina, potrebno je koristiti i druge – pomoćne sirovine, kako bi se postigla nabrojana sva tri zahtjeva, odnosno uslovne osobine dobrog i kvalitetnog prerađenog voćnog proizvoda. Tehnološka proizvodnja koristi pomoćne sirovine - supstance ili materije koje itekako doprinose i pospješuju potrošnju proizvoda, povećanjem vrijednosti kvaliteta ili organoleptičke karakteristike. Najznačajniji predstavnici ove grupe su voda i saharoza. Pored vode i saharoze, dodaju se i druge supstance radi korekcije ukusa, boje, stabilnosti hranljivih materija i drugo. Ukoliko se dodaju u veoma malim količinama (ispod ili oko 1%) nazivaju se aditivi.

Ako proizvođač želi da postigne određeni kvalitet proizvoda i drugi efekat, mora koristiti pomoćne materijale i supstance tokom prerade. Ti materijali su samo pomoćni materijali u proizvodnji, i ne ulaze u sastav gotovog proizvoda i potrošač ih ne uzima putem hrane. To su, prije svega, sredstva za bistrenje ili filtriranje (kod proizvodnje sokova), deterdženti i dezinfekciona sredstva za pranje mašina ili pogona ili drugo.

Sirovina koja se koristi u preradi voća, da bi bila iskorištena i upotrijebljena mora ispunjavati zdravstvene ispravnosti. Neke pomoćne sirovine imaju nutritivnu vrednost, a druge uslovljavaju negativne posledice. Zbog toga je potrebno voditi računa o efektu koji

upotrijebljeno sredstvo tokom prerade voća, ispoljava na zdravlje potrošača. U svakom slučaju, od najvećeg značaja su zdravstvene osobine sirovina, koje se koriste u preradu voća. Značaj tehnologije prerade voća jeste da definiše pogodnost pojedinih sirovina za preradu u različite oblike, ali što je veoma važno, dati proizvodi moraju da budu i atraktivni za trziste. U tom smislu proizvod mora da poseduje zadovoljavajuću nutritivnu vrednost (unosenje hranljivih materija), organoleptičku privlačnost, ali i snažnu marketisku podršku (Milic i Radojevic, 2003). Istina, jabuka se najviše koristi u svježem stanju. Plodovi jabuke se u industrijskim kapacitetima prerađuju u različite proizvode i poluproizvode, i to kao: marmelada, džem, pekmez, kompot, voćni sokovi, rakija od jabuka, voćna kaša, voćna pulpa, zatim kao koncentrat za daljnju proizvodnju sokova i dr.

- Marmelada je proizvod dobijen ukuhavanjem svježeg, smrznutog ili polupreradjenog voća sa dodatkom šećera, pektina ili kiseline, ili drugog zaslađivača;
- Slatko je proizvod koji sadrži cijele plodove ili komade plodova u gustom šećernom sirupu;
- kandirano voće, cijeli ili isitnjeni sječeni plodovi voća, impregnirani šećernim sirupom tako da zadrži oblik i izgled;
- voćni žele je proizvod dobijen ukuhavanjem voćnog soka uz dodatak šećera, pektina i kiselina (dobije se pihijasta konzistencija);
- džem je proizvod koji se, kao i marmelada, dobije ukuhavanjem svježih, smrznutih ili polupreradjenih hemijski konzerviranih plodova uz dodatak šećera, pektina ili kiseline;
- koncentrat je bistri, mutni ili kašasti sok kome je odgovarajućim postupkom odstranjena određena količina vode a ostali sastojci ostanu u gustoj materiji ili suhi, rade daljnje prerade;
- voćna kaša je pasterizovani proizvod koji se dobija pasiranjem blanširanih svježih plodova jabuke uz dodatak šećera i kiseline po potrebi.

Jabuka kao voće je najzastupljenija u potrošnji, odnosno ishrani, kako zbog svog hemijskog sastava tako i zbog organoleptičke osobine, koja čine plodove ove voćne vrste vrlo ukusnom. Osim toga, jabuka je zastupljena u potrošnji zbog svoje zdravstvene osobine i higijenski vrlo primamljivom hranom. Takođe, jabuka ispoljava snažno i višestruko dijetetsko-terapeutsko dejstvo. Hemijski sastav jabuke ovisi od bioloških osobina sorte jabuke. Dovoljno zreo plod jabuke sadrži: 85% vode, 14% ugljenih hidrata (uglavnom šećera), 0,1-0,6% ulja i bjelančevina, 7 mg kalcijuma, 10 mg fosfora, 110 mg kalijuma i dr. Jabuka je bogata pektinom i celulozom,

dobro snabdjevena provitaminom A. Sadrži i vitamin C. S punim pravom, za jabuku se može reći da je najzastupljenija u potrošnji voća, a samim tim naravno i u proizvodnji, iz čega proizilazi i ono što je najbitnije za potrošače, a to je pozitivan uticaj na zdravlje potrošača.

ZAKLJUČAK

Jabuka na teritoriji opštine Gradačac je najzastupljenije voće, tako da s pravom možemo reći da je Gradačac jabučarsko-voćni kraj. Struktura i sastav zemljišta, geografski položaj te klimatski uslovi su faktori, koji imaju najznačajniji uticaj na proizvodnju jabuke u Gradačcu. Osim navedenih faktora, na proizvodnju jabuke utiče struktura stanovništva, te zaposlenost u drugim privrednim granama.

U poslednjih 15 do 20 godina, znatno je povećana proizvodnja jabuke u Gradačcu. Osim toga, i sama svijest proizvodnog napretka i modernizovanost proizvodnje, te edukacijska unapređenost, podstiču stanovništvo na veće angažovanosti u proizvodnji jabuke.

Osim jabuke kao gotovog voćnog proizvoda, jabuka se može višestruko iskorištavati i kao poluproizvod. Tako, od jabuke se mogu spravljati razni prehrambeni proizvodi, kao: marmelade, pekmezi, kompoti, kaše, koncentrati, želatinske mase, kiseline, alkoholno piće sokovi i dr.

Jabuka, po svom hemijskom sastavu, spada u najzdravije voće, pa je i samim tim vrlo velika potrošnja, kako u Gradačcu, tako i široj regiji.

Na teritoriji Gradačca se zasađuje više vrsta jabuka, koje vrlo dobro uspijevaju, a to su: Ajdared, Jonogold, Zlatni delišes i druge. Najzastupljenija vrsta je Ajdared.

Umjerenokontinentalna klima je od velikog značaja za proizvodnju jabuke. Temperature koje dosežu i do +40 stepeni, uz redovno navodnjavanje, ne utiču negativno na kvalitet jabuke, mada temperature od 20 do 30 stepeni su najidealnije za proizvodnju jabuke. Isto tako, niske temperature ne narušavaju kvalitetu stabla, izuzev ako te niske temperature ne naštetu cvijetu, odnosno zametnutim plodovima (mraz).

Sadnja jabuke je u jesen i u proljeće, mada jesenska sadnja jabuke je učinkovitija u odnosu na proljetnu sadnju. Zemljište se priprema mehanizovano, uz potrebno zalijevanje i đubrenje. Đubrenje po porijeklu se dijeli na organska i mineralna. Organska su biološkog i životinjskog porijekla, prerađena materija, a mineralna đubriva sadrže hranjive materije neorganskog oblika.

Rezidba je obavezna svake godine. Ima zimska i ljetna rezidba. Rezidbom se postiže kvaliteta stabla, a samim tim i kvaliteta proizvoda. U protivnom bi imali sitnije proizvode i lošiju kvalitetu. U slučaju da stablo jabuke ima previše plodova, koji bi uticali na kvalitet proizvoda, vrši se prorjeđivanje plodova, hemijskim putem, ili ručno.

Zaštita se vrši zbog sprečavanja napada raznih bolesti i štetočina, koji mogu totalno da osuše stablo. Zbog toga se vrši zaštita hemijskim sredstvima.

Berba jabuke počinje početkom devetog mjeseca, mada postoje i vrste jabuke, koje počinju u sedmom mjesecu. Berba može biti mehanizovana, polumehanizovana i ručna. Na našim područjima se praktikuje najviše ručna berba, jer se tako manje oštećuju stabla, a i plodovi. Plodovi se mogu oštetiti i u slučaju prevelikih temperatura, npr. od sunca, zatim vjetra, grada i drugih klimatskih naglih promjena. Iz istih razloga bilo bi potrebno postaviti na voćnjak jabuke protivgradnu mrežu, a obavezno i navodnjavanje, zbog učestalih ljetnih visokih temperatura.

Skladištenje jabuke je od značaja za očuvanje svježine proizvoda. Da bi se očuvao svjež proizvod jabuke, najbolje je vršiti uskladištenje u hladnjačama. Istina da i tu trebaju pozamašna ulaganja, kojima ne mogu udovoljit svi proizvođači, a naročito sitniji proizvođači jabuke. Stoga se prilazi grupnoj izgradnji hladnjača, kako bi više proizvođača imali skladište svojih proizvoda u hladnjačama.

Što se tiče troškova proizvodnje, od same pripreme zemljišta, nabavka sadnica, sadnja, održavanje voćnjaka, navodnjavanje, zaštita, rezidba, branje, skladištenje, distribucija i tako dalje, su od bitnog značaja za samog proizvođača. Naravno, i sami troškovi na prvom mjestu a i kvaliteta jabuke, utiče na cijenu prilikom plasiranja na tržište. Zato je neophodno što racionalnije ulaganje u cjelokupnu proizvodnju jabuke, s tim da postoji i rizik, u slučaju neadekvatnog održavanja.

U svakoj proizvodnji pa i u proizvodnji jabuke je najvažnija dobit, pa je tako razlika između uloženog i dobivenog najznačajniji ishod za svakog proizvođača. Dakle, neophodna je dobit.

Kvalitet, kvantitet, uložena sredstva, radna snaga i ostali radovi u proizvodnji jabuke su ulaganje, naspram dobiti koji je prvoznačajni cilj svakog proizvođača. A Gradačac, teritorijalno, klimatski, radno angažovanosti i ostali potrebni elementi koje posjeduje, je veoma poznat po kvalitetnoj jabuci.

Literatura:

1. Obradović A., Radivojević D., Vajgand D., Rekanović E., (2013): Priručnik za integralnu proizvodnju i zaštitu jabuke, Beograd
2. Pašalić B., (2006): Berba, pakovanje i skladištenje plodova voćaka, Banja Luka
3. Festić H., Ivanović D., Đurić S., (1990): Zaštita voćaka i vinove loze, Sarajevo
4. Milić D., Radojević V., (2003): Proizvodno ekonomska i upotrebna vrednost voća i grožđa, Novi Sad
5. Mičić N., Đurić G., Radoš Lj., (2000): Sistem gajenja jabuke i kruške, Banja Luka
6. Nićin N., (2012): Mikroekonomija, Evropski Univerzitet, Brčko Distrikt
7. Stanković, D., Jovanović, M., (1990) : Opšte voćarstvo, Naučna knjiga, Beograd,
8. http://www.gradacac.ba/naslovna/images/PDF/download/bos/6/Letak_Investiraj_u_Gradacac_Poljoprivreda_i_Prehrambena_industrija.pdf
9. www.wikipedia.ba

PRIMJENA BOTULINUM TOKSINA U LIJEČENJU GLAVOBOLJA

Amra Dervišević¹, Alen Tvica²¹Student 3.ciklus Fakultet zdravstvenih nauka-Farmacija, Evropski univerzitet „Kallos“ Tuzla,²JZU UKC Tuzla, Klinika za Radiologiju i nukleranu medicinu

Sažetak

Botulinum toksin je egzotoksin, produkt anaerobne bakterije *Clostridium botulinum*. U ovoj bakteriji nastaje sedam različitih serotipova botulinum neurotoksina (A, B, C1, D, E, F i G). Ovi serotipovi botulinum toksina sprječavaju lučenje acetilholina iz motoričkih i autonomnih holinergetičkih nerava. Najpoznatije i najviše istraživano mjesto djelovanja botulinum toksina tip A je neuro-mišićna veza gdje cjepa SNAP-25, koji je jedan od tri ključna proteina pri neuroegzocitozi. Ovo za posljedicu ima dugotrajnu paralizu zahvaćene neuro-mišićne veze. Botulinum toksin je jedna od najtoksičnijih tvari u prirodi, uzrokuje botulizam, čak se strahuje i od njegove upotrebe u terorističke svrhe, ali uprkos svemu tome uspio se razviti i kao lijek. Injiciranje nanogramskih količina u specifične mišiće koristi se u terapiji različitih poremećaja karakteriziranih povećanom mišićnom kontrakcijom, poput spazma kod dječije cerebralne paralize ali i poremećaja autonomnog nervnog sistema kao što je hiperhidroza. Botulinum toksin je prešao dug put od otrova do lijeka i našao svoju primjenu u kozmetici i medicini.

Ključne riječi: botulinum toksin, egzotoksin, botulinum toksin tip A, neurologija

Abstract

Botulinum toxin is an exotoxin, a product of anaerobic bacteria *Clostridium botulinum*. Seven different serotypes of botulinum neurotoxins (A, B, C1, D, E, F and G) are produced in this bacterium. These botulinum toxin serotypes prevent the release of acetylcholine from motor and autonomic cholinergic glands. The best-known and most researched site for botulinum toxin type A is the neuro-muscular linkage where SNAP-25, which is one of the three key proteins in neurogenesis, is patch. This results in long-lasting paralysis of the affected neuro-muscle ties. Botulinum toxin is one of the most toxic substances in nature, it causes botulism, even fears about its use for terrorist purposes, but despite all this it has managed to develop as a cure.

Injecting nanograms into specific muscles is used in the therapy of various disorders characterized by increased muscular contraction, such as spasms in the child's cerebral palsy, but also autonomic nervous system disorders such as hyperhidrosis. Botulinum toxin has gone a long way from poison to the drug and found its application in cosmetics and medicine.

Keywords: botulinum toxin, exotoxin, botulinum toxin type A, neurology

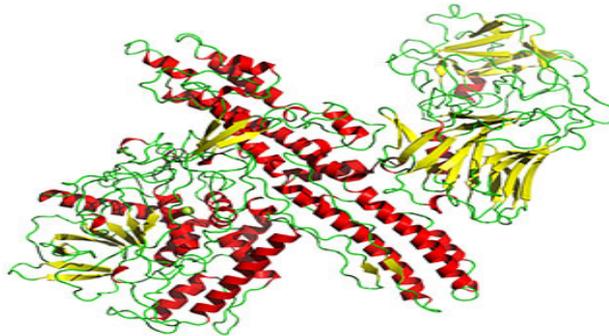
1. Botulinum toksin od otrova do lijeka

Na osnovu prvih zabilježenih podataka može se reći da pojam botulizam potiče iz ranog 18. stoljeća, a prvi slučaj koji je dokumentovan je iz 1735. godine. Tokom drugog svjetskog rata u USA, a u svrhu mogućeg korištenja kao biološkog otrova, pod strogim mjerama sigurnosti, počinje proizvodnja botulinum toksina u laboratoriju u Fort Derrick u Meryland-u. Vršeći ispitivanja u strogoj tajnosti, šifra za ovaj neurotoksin je bila „agent X“. Burgen A. i njegovi saradnici su 1949. godine ustanovili da botulinum toksin blokira neuromuskulturnu transmisiju. Na osnovu ovakvih farmakoloških saznanja za ovu temu se zainteresovao i oftamolog Alan Scott sa „Smith-Kettewell Eye Research Institut“ u San Francisco-u. Alan Scott i Edward Schantz su bili prvi koji su radili sa standardizovanim botulinum toksinom pripremljenim za terapijsku upotrebu. Scott A. je 1973. godine koristio botulin toksin tip A u eksperimentu sa majmunima.(8) Američka organizacija za hranu i lijekove (FDA- Food and Drug Administration) odobrila je 1979. godine upotrebu čistog botulinum toksina tip A za eksperimentalni tretman strabizma, te se tako pružila mogućnost za medicinsku upotrebu ovog neurotoksina. Scott i Schantz su tako 1980. prvi put primjenili botulinum toksin tip A na ljudima u tretmanu strabizma, a potom i blefarospazma. Svakako je važno napomenuti i da je oftamolog A. Scott, kao pionir BT-A injekcije, u terapiji blefarospazma uočio izravnavanje bora na licu kao sporedni efekat, tada vjerovatno ni ne sluteći da će jednu deceniju kasnije u USA to biti etablirani postupak za korekciju bora uzrokovanih mimičnom muskulaturom(2)

1. Struktura botulinum toksina tip A

Botulinum toksin tip A (BT-A) se stvara kao kompleks od 900 kDa, a čini ga neurotoksična - biološki aktivna komponenta veličine 150 kDa i netoksični proteini. Biološki aktivni dio molekule oblikuju dva lanca povezana disulfidnom vezom, a čini ga 1296 aminokiselina. Dugi lanac (H-lanac), veličine oko 100 kDa, odgovoran je za vezanje neurotoksina za presinaptičke membrane, dok kratki lanac (L-lanac), veličine oko 50 kDa, posjeduje endopeptidaznu

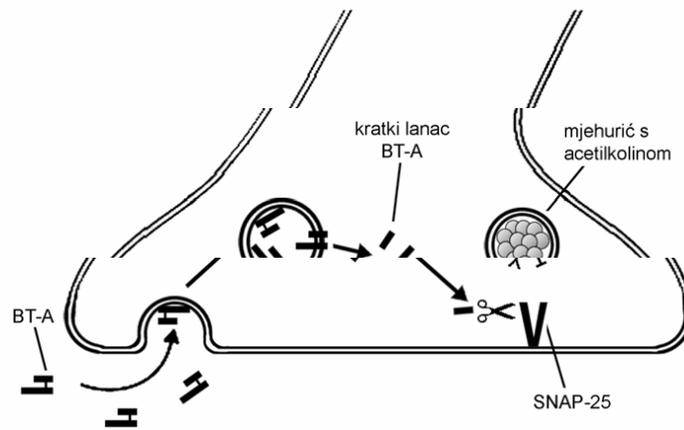
aktivnost i specifično cijepa ključne proteine u procesu vezanja sinaptičkih mjehurića s membranom. Ovi lanci se mogu klasificirati i kao farmakokinetska jedinica (H-lanac) i farmakodinamska jedinica (L-lanac). Jednom kad su lanci disocirani, toksičnost nestaje jer H-lanac nema enzimsku aktivnost a L-lanac nije sposoban da sam prođe kroz membranu.(1,3)



Slika 1. Struktura botulinum toksina (9)

1.1. Mehanizam djelovanja

Unatoč brojnim istraživanjima potencijalnih veznih mjesta na presinaptičkim membranama, ona do danas nisu identificirana. Predložen je model dvostrukog receptora, gdje se pretpostavlja da se dugi lanac sastoji od dvije pod-domene, od kojih se jedna veže za glikoproteine, dok se druga domena veže za poligangliozide u staničnoj membrani. Nakon specifičnog vezanja, slijede procesi internalizacije i translokacije toksina u citosol. Proces translokacije započinje promjenama u strukturi toksina pod utjecajem kiselog pH, nakon čega slijedi ugradnja toksina u membranu endosoma, translokacija kratkog lanca s luminalne na citosolnu površinu membrane endosoma, redukcija disulfidne veze, te konačno odvajanje kratkog od dugog lanca. Kratki lanac je specifična, o cinku-ovisna, endoproteaza koja cijepa jedan ili više proteina ključnih u procesu egzocitoze neurotransmitora. SNAP-25 (Synaptosomal Associated Protein veličine 25 kDa), sinaptobrevin i sintaksini se zajedničkim imenom zovu SNARE (Soluble N-ethylmaleimid fusion protein Attachment Protein (SNAP) Receptor) proteinima, a omogućuju fuziju membrana sinaptičkog mjehurića i presinaptičke membrane neurona. Iako svi inhibiraju lučenje acetilkolina iz nervnih završetaka, pojedini serotipovi botulinum neurotoksina razlikuju se po intracelularnim ciljnim proteinima koje cijepaju, po karakteristikama djelovanja, te prema potentnosti. Osim BT-A, SNAP-25 cijepaju i BT-C1 i BT-E, serotipovi B, D, F i G cijepaju sinaptobrevin ili VAMP (Vesicle-Associated Membrane Protein), a tip C1 cijepa i sintaksine. Djelovanje BT-A i C1 na nervno-mišićnoj spojnici je najdulje (u ljudi 4-6 mjeseci), a BT-E najkraće (u ljudi 4-6 tjedana) .(1)



Slika 2. Mehanizam djelovanja botulinum toksina tipa A (1)

Usljed injiciranja malih količina toksina u mišić, nervno-mišićna spojnica oko mjesta injiciranja postaje paralizirana i gubi funkcionalnost. Injicirani mišić i mišićna vlakna postepeno atrofiraju, dok se motorna ploča povećava. Dolazi do stvaranja novih ogranaka živaca koji sadrže proteine uključene u proces neuroegzocitoze, preuzimajući funkciju zahvaćene motorne ploče. Remodeliranje motorne ploče započinje stvaranjem kratkih ogranaka, i to već 4 dana nakon intramuskularnog injiciranja BT-A. Ogranci se u sljedeće 4 sedmice postepeno povećavaju, protežući se paralelno s longitudinalnom osi mišićnog vlakna i preuzimaju funkciju egzocitoze acetilkolina. Na postsinaptičkim membranama također dolazi do reorganizacije nikotinskih receptora, koji su sada smješteni nasuprot novostvorenim funkcionalnim ograncima. Pritom se povećava broj motornih ploča na jednom mišićnom vlaknu, kao i broj vlakana inerviranih jednim motornim aksonom. Postepeno vraćanje funkcije neuroegzocitoze glavnom ogranku primijećeno je tek nakon 2 mjeseca od injiciranja BT-A, da bi se potpuno oporavilo nakon sljedećih mjesec dana.(1)

2. Primjena Botulinum toksina u medicini

Primjenu u medicini za sad imaju samo dva serotipa, i to tip A i tip B . Njihova potentnost se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j. ili U).Razlike među ovim serotipovima botulinum toksina postoje u potentnosti, trajanju djelovanja, učestalosti nuspojava i antigenosti. Djelovanje botulinum toksina tip B nastupa prije, vrijeme trajanja je kraće, više je zabilježenih nuspojava, a potrebne su i do nekoliko puta veće doze od doza botulinum toksina tip A. Odobrena terapijska primjena botulinum toksina je kod fokalne distonije (blefarospazam, cervikalna distonija), hemifacijalnog spazma, strabizma, kozmetičke primjena (bore), dječje cerebralne paralize, primarne aksilarne hiperhidroze.

Tabela 1. Značajnije terapijske indikacije za tretman botulinom toksinom

Medicinska oblast	Bolest
Neurologija	Kranijalna, cervikalna i limbička distonija; hemifacijalni spazam; tremor; Gilles de la Tourette-ov sindrom; bol; rigidnost itd.
Fiziatrijska i rehabilitacija terapija	Spastična stanja
Oftamologija	Strabizam; blefarospazam itd.
Gastroenterologija	Ezofagealna ahalsija; analne fisure; anizmus; pseudoahalsija itd.
Urologija	Detrusor-sfinkter disinergija
Otolaringologija	Disfonija različite etiologije; mandibularna distonija; sindrom krokodilskih suza; itd.
Dermatologija, estetska hirurgija	Kozmetički tretmani hiperkinetičkih bora; korekcija facijalne asimetrije; Frey-ev sindrom itd.
Ginekologija	Vaginizam
Ortopedija	Post- operativna imobilizacija

2.1. Neželjeni efekti primjene botulinum toksina

Od kada nam je poznat mehanizam djelovanja botulinum toksina tip A, nepoželjni efekti su rijetki. Simptomi slični influenci su zabilježeni, ali su kratkotrajni. Uključivali su bol u mišićima, glavobolje, groznicu, osjećaj hladnoće, hipertenziju, slabost, dijareju i abdominalni bol. Mišićna slabost, pretežni i poželjni efekti botulinum toksin injekcija, također se mogu smatrati neželjenim efektima kad slabost obuhvati neodređene zone ili ako je slabost mnogo jača od očekivane.(7)

2.2. Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi sistemske toksičnosti nakon oralne ingestije botulinum toksina tip A. Bazirano na individualnim slučajevima intoksikacije kod ljudi, letalna doza za ljude je proračunata na 3 000 U do 30 000 U ili više nakon oralne ingestije. Mala je mogućnost predoziranja preko upotrebe injekcija ili primjenom injekcije u pogrešan mišić. Upotreba anti-botulinum toksina može biti razmatrana, i to primjenjena na istom mjestu, što je prije moguće, a najduže nakon 21 sat da bi se reducirali ili blokirali efekte botulinum toksina tip A. (7,4)

Tabela 2. Toksičnost (10)

Put primjene	LD ₅₀
Intravenozno (miš)	0,0003 mg/kg
Inhalacija (čovjek)	0,02 mg/min/m ³

3. Liječenje glavobolje botulinum toksinom

Glavobolje su najčešće stanje na koje se pacijenti žale u primarnoj medicinskoj njezi. Glavobolje muče ljudski rod još od postanka. Međunarodno društvo za glavobolje (IHS) izvršilo je klasifikaciju ovih stanja.

Tabela 3. Prvi nivo međunarodne klasifikacije glavobolja (2)

Prvi dio: Primarne glavobolje	
1.	Migrene
2.	Tenzijske glavobolje
3.	Cluster glavobolje i druge trigeminalne cefalagije
4.	Ostale primarne glavobolje
Drugi dio: Sekundarne glavobolje	
5.	Glavobolje povezane sa povredom glave ili vrata
6.	Glavobolje povezane sa kranijalnim i cervikalnim vaskularnim poremećajem
7.	Glavobolje povezane sa nevaskularnim intrakranijalnim poremećajem

8.	Glavobolje povezane sa uporebom određenih substanci ili njihovim uklanjanjem iz organizma
9.	Glavobolje povezane sa infekcijama
10.	Glavobolje povezane sa poremećajem homeostaze
11.	Glavobolja ili facijalni bol povezan sa poremećajima vrata, sinusa, ušiju, oćiju, nosa, zuba ili drugim facijalnim ili kranijalnim strukturama
12.	Glavobolje povezane sa psihijatrijskim poremećajima
Treći dio: Kranijalne neuralgije, centralne i primarne facijalne boli i druge glavobolje	
13.	Kranijalne neuralgije i centralni uzroci facijalne boli
14.	Druge glavobolje, kranijalne neuralgije, centralne i primarne facijalne boli

Primarne glavobolje su glavobolje kojima možemo otkriti uzorak, dok sekundarnim glavoboljama smatramo one koje su posljedica nekih drugih bolesti. Studije primjene botulinum toksina vršene su i od strane Američke Akademije za Neurologiju, odnosno njenog pododbora za terapijsku i tehnološku procjenu. Efikasnost botulinum toksina je zabilježena kod različitih stanja, uključujući hronične tenzijske glavobolje, epizodne migrene, hronične dnevne migrene, primarne probadajuće glavobolje i sl. U Njemačkoj su takođe vršena ispitivanja efikasnosti primjene botulinum toksina u terapiji tenzijske glavobolje. Autori studije su poredili broj dana bez glavobolje kod pacijenata četiri sedmice prije primjene injekcija botulinum toksina tip A sa brojem dana bez glavobolje kod pacijenata 4-8 sedmica nakon tretmana. Broj dana bez glavobolje se povećao i kod placebo grupa i kod neplacebo grupa, ali razlika između samih grupa nije bila signifikantna. (7)

3.1. Botulinum toksin –neurotoksin tip A za primarne probadajuće glavobolje

Primarne probadajuće glavobolje (PPG) su ultra-kratke glavobolje, slične su primarnim glavoboljama, češće su kod žena, takođe i sa slabijim odgovorom na terapiju. Studija rađena u svrhu ispitivanja efekata botulinum toksina tip A na primarne probadajuće glavobolje obuhvatila je 24 pacijenta, a tri pacijenta su pokazali potpunu remisiju. Devetnaest pacijenata su pokazala slabljenje PPG koje su počele druge sedmice, i tako se nastavilo u trajanju 63 dana.

Kod dva pacijenta BT-A nije pokazao nikakve terapijske efekte. Epidemiološke studije su pokazale da se ovakve glavobolje javljaju kod 2-32,5% zdrave odrasle populacije. Dosadašnja saznanja su pokazala da se PPG javljaju i kod normalnih i kod glavoboljama naklonjenih odraslih osoba, najčešće onih koji imaju tenzijske glavobolje i migrene. Patofiziologija PPG nije u potpunosti poznata, a samim time i terapijski pristup je još uvijek empirijski. Tradicionalno se koristi indometacin, ali njegova upotreba ne daje rezultate u 35% slučajeva, tako da su novi načini terapije svakako potrebni. Postoje studije koje pokazuju upotrebu botulinum toksina tip A u terapijske svrhe kod ovakvih glavobolja. Jedna od studija vršena na ovu temu uključivala je 26 pacijenata. Voditelji studije su zahtjevali od pacijenata da prate i bilježe učestalost kao i druge kliničke karakteristike PPG probadanja tokom sedmodnevnog perioda. Autori su uklonili dva pacijenta iz studije jer nisu mogli obezbjediti pouzdane informacije tokom ove faze, tako da je konačan broj pacijenata uključenih u studiju bio 24. Prosječne godine učesnika bile su $43,5 \pm 17,91$ godine, s tim da su prosječne godine za pacijente ženskog spola, njih 20, bile $42,75 \pm 18,91$, a pacijenata muškog spola, njih četoricu, bile $45,75 \pm 13,5$. Godine se nisu značajno razlikovale za obje grupe ($p=0,651$). Svi uključeni pacijenti su prethodno koristili indometacin u terapiji bez kliničkog odgovora. Poslije ovog uvodnog perioda, pacijentima je apliciran BT-A ito 5 jedinica po svakoj zoni probadanja PPG-a. Autori su za zone probadanja uzeli mjesta na kojima su se javili bolni simptomi. Pacijenti koji nisu lokalizirali probadanja bili su isključeni iz studije. Pacijentima sa multiplim zonama probadajuće boli tretirane su samo jedna ili obje zone istovremeno. Frekvencija javljanja boli je praćena sedmično poslije primjene injekcije BT-A sve do sedamdesetog dana. Redukcija javljanja primarne probadajuće glavobolje je autorima studije služio kao primarni kraj ispitivanja. Studija je bila odobrena od strane regionalnog institucionalnog kolegijuma, a svi pacijenti koji su odabrani od strane autora studije su morali potpisati odobrenje za istraživanje. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm SD. Frekvencija probadajuće boli u različitim vremenima predstavljena je korištenjem parametričkog Student-testa. Komparacija između spolova je rađena neparametričkim Mann-Whitney testom. Statističku značajnost su definisali sa $p < 0,05$. Srednje vrijeme početka probadajuće boli bilo je $2,95 \pm 2,68$ godina. Srednje vrijeme trajanja probadajuće boli bilo je $1,35 \pm 0,81$ sekundi. Autori su studije nisu uvidjeli razlike između vremena trajanja probadajuće boli između spolova ($p=0,662$). Postraničnu distribuciju probadanja autori studije zabilježili su kod 21 pacijenta, a bilateralnu kod tri pacijenta. Distribucija po čitavom skalpu zabilježena od strane autora studije:

Tabela 4. Distribucija probadajuće boli

Mjesto	N	%
Orbitalno	1	3,3
Frontalno	1	3,3
Temporalno	16	53,3
Parijetalno	4	13,3
Ocipitalno	8	26,7
Totalno	30	100

Osim primarne probadajuće glavobolje 14 pacijenata je prijavilo i druge slične glavobolje (62,6%). Migrene bez aure su se javile kod 9 pacijenata (37,5%), tenzijske glavobolje su se javile kod 6 pacijenata (25,1%) Srednja doza BoNT-A koji je korišten bila je $11,81 \pm 7,17$ jedinica. Rezultati koji su zabilježeni pokazali su da dva pacijenta nisu pokazala terapijske botulinum toksina tip A efekte, dok su 22 pacijenta pokazala terapijski efekt upotrebe botulinum toksina tip A. Antinocicativni efekti botulinum toksina tip A počeli su sedam dana nakon apliciranja i zadržali su se oko 63 dana. Autori studije nisu zabilježili neželjene efekte. Upotreba botulinum toksina tip A pokazala je dobre rezultate u terapiji primarnih probadajućih glavobolja, čak 91,7% učesnika provedene studije imali su dobre rezultate bez neželjenih efekata. (5) Važna osobina botulinum toksina kod tretmana boli je to što ovaj neurotoksin djeluje samo na motoričke nervne krajeve, a senzorne nervne nitisu pošteđene ovog efekta. (7)

3.2. Primjena botulinu toksina kod tenzijskih glavobolja

Tenzijske glavobolje su najčešći oblik glavobolja. Patogeneza im nije u potpunosti jasna, međusobna povezanost vaskularnih, miofacijalnih i supraspinalnih uticaja je najvjerovatnija kod ovog tipa glavobolje. Čak se može reći da miofacijalna stimulacija može potaknuti glavobolju. Tenzijska glavobolja se odlikuje upornom pritiskujućom boli koja se javlja obostrano u glavi, i može biti epizodička ili hronična. Epizodični oblik se javlja kod više od trećine populacije, dok se hronični oblik javlja u oko 3% slučajeva. Žene su više zahvaćene ovim tipom glavobolje. Prevalenca raste sa godinama. (botulinum toxin in painful diseases). Prevalenca ove glavobolje u Sjedinjenim američkim državama je 31-74% ljudi. Veoma je teško razlikovati tenzijsku glavobolju od migrena. (2) Terapeutska dostignuća kod ovog tipa glavobolje su ograničena samo na hronični oblik ove glavobolje. Primjena botulinum toksina pomaže kod glavobolja koje su povezane sa poremećajem perikranijalne muskulature. Primjena

botulinum toksina reducira stres, mišićnu ishemiju i mišićni tonus. Nije poznato da li su dodatni mehanizmi uključeni. Frekvencija i intenzitet glavobolje su umanjeni primjenom BTX, a nisu zabilježeni ni veći neželjeni efekti. Blumenfeld je u retrospektivnoj studiji zabilježio dobar ishod kod 271 pacijenta sa glavoboljom poslije $3,4 \pm 1,6$ tretmana. Prosječno je inicirao $63,2 \pm 14,5$ i.j. Freund i Schwartz su u svojoj retrospektivnoj studiji postigli značajno poboljšanje kod 18 od 21 pacijenta sa tenzijskom glavoboljom. Oni su se služili individualnom shemom davanja injekcija u dozama od 100 i.j. Unutar okvira ove studije autori su uspostavili vezu između tenzijske glavobolje i fokalne distonije. Relja je objavila više studija baveći se ovom tematikom, a te studije se vjerovatno djelomično preklapaju. Relja u studiji iz 2001. godine uključila i 28 pacijenata sa hroničnom tenzijskom glavoboljom. Autorica studije je tim pacijentima davala botulinum toksin tip A injekcije, 40-90i.j., svaka tri mjeseca u trajanju od 18 mjeseci, a aplikacija je vršena bilaterano za većinu perikranijalnih mišića. Ostali mišići, frontalni, temporlni, trapezni i sternokleidomastoides, su tretirani individualno nakon palpacije. Rezultati su bili definisani kao dani bez glavobolje na mjesec dana. Važno je napomenuti da su pacijenti uključeni u ovu studiju bili rezistentni na standardnu terapiju. Autorica studije je zabilježila pad glavobolja, a nisu zabilježeni ni važniji neželjeni efekti. Botulinum toksin bi trebao biti dio multimodalnog koncepta terapije. Takav koncept bi uključivao i psihoterapijske procedure i vježbe relaksacije. (3)

3.3. Primjena botulinum toksina kod migrena

Migrena se tipično manifestuje kao unilateralna, pulsirajuća bol koja traje satima ili danima. Simptomi povezani sa ovom glavobolom mogu uključivati anoreksiju, mučninu, povraćanje, fotofobiju, fonofobiju, zamućen vid. (2) Tamura i Čang su botulinum toksinom tretirali pojačano znojenje i bore kod pacijenata koji su istovremeno imali migrenu. Botulinum toksin je aplikovan u akupunkturne tačke i nakon toga je zabilježeno da je postojao veoma povoljan terapijski efekat u smislu povlačenja ili redukcije pojave migrene.(6) Patofiziologija migrena nije upotpunosti jasna. Klinička ispitivanja su zabilježene bar tri mehanizma uključena u patogenezu migrena:

- a) ekstrakranijalna arterijalna vazodilatacija
- b) ekstrakranijalne neurogenska inflamacija
- c) pojačana inhibicija centralne boli transmisije

Istraživanja su napredovala korištenjem transkranijalne stimulacije i biohemijske analize koje su pribavile uvjerljive dokaze da ni jedna od navedenih teorija samostalno ne može objasniti samu migrenu. Efektivni tretman migrena uključuje akutnu terapiju, kao i razvijanje racionalne strategije da se spriječi ili minimiziraju buduće migrene. Akutna terapija ima za cilj brzo i efektivno smanjenje jačine akutnih migrena i da obezbjedi pacijentima komfor i normalno funkcionisanje. Ciljevi preventivne terapije su da se smanje jačina, frekvencija i trajanje epizoda migrena. Noviji farmaceutski agenti za tretman migrenasus nezadovoljavajući jer imaju limitiranu efikasnost, jake neželjene efekte i interakcije lijekova. Botulinum toksin injekcije za glavobolje se upotrebljavaju ili na fiksne pozicije ili na mjesta javljanja boli zavisno od tipa glavobolje i te preporuke doktora. Migrene dobro reaguju na primjenu botulinum toksina na fiksna mjesta, dok tenzijskim glavoboljama više odgovara da se injekcije apliciraju na mjesta javljanja boli. Klinički dokazi uveliko podupiru upotrebu injekcija sa botulinum toksinom za tretman glavobolja, a posebno migrena. U studiji koja je sprovedena od strane Binder-a i saradnika 2000. godine došlo se do saznanja da je 51% pacijenata sa migrenom koji su tretirani sa profilaktičkom terapijom pokazali dobre rezultate, a njih 37-38% su zabilježili djelimičan odgovor.(2)Generalno, studije koje su rađene su pokazale konstantne, dobre rezultate za korištenje botulinum toksina u profilaksi migrena. Kontrolisane studije vršene od strane Brin-a i saradnika kao i Silberstein-a i saradnika su od osobite važnosti. Ove studije su se bavile redukcijom i intenzitetom i frekvencijom napada migrene. Doze botulinum toksina tip A korištene u ovim studijama bile su relativno niske, naprimjer Silberstein i saradnici su koristili 25 i.j. Studije su takođe pokazale važnost pravilnog odabira mjesta injiciranja na individualnoj bazi, prema kliničkim nalazima. Opravdanost upotrebe botulin toksina tip A u terapiji migrene još uvijek nije u potpunosti prikazana kroz izvršene studije. Trenutno, diferencijalna terapijska upotreba botulinum toksina tip A se čini kao važan pokušaj tretmana kod pacijenata koji boluju od migrena sa sljedećim karakteristikama:

- 1) mišićni stres kao okidač za pojavu migrene (npr. kraniocervikalna distonija, oromandibularna disfunkcija),
- 2) uporedne hronične tenzijske glavobolje sa otežavajućim faktorima mišićnog stresa ili oromandibularne disfunkcije,
- 3) hronične migrene sa čestim migrenskim napadima i to češće od 15 dana na mjesec za vrijeme duže od tri mjeseca, i ako su druge terapijske opcije nedjelotvorne ili netolerantne za pacijenta. Mauskop i Basedo su u svojoj otvorenoj studiji koristili 25-100 i.j. u injekcijama prema individualnom odabiru, i zabilježili su redukciju frekvencije migrenskih napada ili redukciju intenziteta boli kod 23 pacijenta od ukupno uključenih 27 pacijenata.

Tabela 5. Pregled kliničkih studija korištenja botulinum toksina tip A u tretmanu migrena (2)

Studija	Dizajn	Rezultati
Brin i saradnici, 2000. god.	Studija sa 2 grupe (aktivni lijek/placebo) n=36/12 (standardizirane injekcije)	Pozitivni - redukcija intenziteta boli - redukcija broja migrenskih napada, ali ne signifikantno
Binder i saradnici, 2000. god.	Otvorena studija (individualni odabir injekcija) n=77/0 (aktivni lijek/placebo)	Pozitivni -51% pacijenata su oslobođeni migrene u prosjeku 4,1 mjeseca -37-38% pacijenata su zabilježili redukciju bar za 50% frekvencije i snage migrene
Mauskop i Basedo, 2000. god.	Otvorena studija (individualni odabir injekcija) n=27/0 (aktivni lijek/placebo)	Pozitivni (kod 23 od 27 pacijenata) -redukcije frekvencije migrenskih napada ili -redukcija intenziteta boli
Silberstein i saradnici, 2000. god.	Studija sa 2 grupe (aktivni lijek/placebo) n=83/41 (standardizirane injekcije)	Pozitivni sa podgrupom sa nižom dozom Botox [®] -a od 25 i.j. (n=42, aktivni lijek) -redukcija u srednjem intenzitetu boli -redukcija dana sa povraćanjem -redukcija dana sa akutnom medikacijom

Glavni fokus upotrebe botulinum toksina tip A u terapiji bola je tretman primarne glavobolje uz uplitanje perikranijalnih mišića. Sve to je sumirano u dosadašnjim iskustvima te provedenim kliničkim studijama. Pad mišićne aktivnosti je evidentan nakon nekoliko sati. Klinički efekti injekcija botulinum toksina nisu vidljivi bar 2-10 dana. Odgovor zavisi od veličine mišića kao i od doze botulinum toksina tip A. Potpuni povrat funkcije može se očekivati poslije 3-5 mjeseci (u nekim izoliranim slučajevima poslije 9 mjeseci). Nije zabilježena stalna mišićna atrofija. Ponovne injekcije ne bi trebalo davati bar 8-10 sedmica, jer ukoliko se izvrši ponovno

apliciranja dok efekti prve injekcije još traju, postoji mogućnost do efekte nećemo moći pravilno kontrolirati. Ako su intervali između aplikacije botulinum toksina tip A prekratki, postoji rizik od formiranja antitijela i razvoja sekundarne rezistencije. Botulinum toksin predstavlja potpuno novu opciju tretmana za pacijente sa hroničnim bolnim stanjima poput migrena i tenzijskih glavobolja. Upotreba botulinum toksina tip A ne uzrokuje neželjene efekte na CNS. Do sada, ni organska oštećenja ni alergijske komplikacije nisu zabilježene pri ovakvom tretmanu. Kako je ovo tretman sa dugim djelovanjem, pacijentima je olakšan život i zbog toga što ne moraju uzimati lijekove više puta na dan. Svakako treba napomenuti da se terapija sa botulinum toksinom tip A upotrebljava tek kada su standardne terapijske procedure provedene bez uspjeha, i uvijek se ovakva terapija provodi u specijaliziranim ustanovama.(2)

Zaključak

Botulinum toksin je prirodni rodukt *Clostridium botulinum*, anaerobne bakterije koja producira sedam serotipova (A-G) ovog toksina, od kojih je tip A najpotentniji a stoga i klinički najčešće korišten.

Blokade koje izaziva botulinum toksin imaju sljedeće prednosti:

- 1) uvijek pogađaju specifični mišić, 2) efekt je reverzibilan, 3) pokazuju odsutstvo senzornih efekata

Botulinum toksin je efikasan, siguran, postojan terapijski tretman za brojne bolesti, što se ipotvrđuje brojnim medicinskim dokazima i signifikantno poboljšanje kvalitete života pacijenata koji su ga koristili u terapiji. Terapija sa botulinom toksinom treba biti individualizirana za svakog pacijenta. Studije primjene botulinum toksina u liječenju glavobolja su pokazale veoma zadovoljavajuće rezultate. Autori studije nisu zabilježili neželjene efekte. Freund i Schwartz su u svojoj retrospektivnoj studiji postigli značajno poboljšanje kod 18 od 21 pacijenta sa tenzijskom glavoboljom. Relja je objavila više studija baveći se ovom tematikom. Važno je napomenuti da su pacijenti uključeni u ovu studiju bili rezistentni na standardnu terapiju. Autorica studije je zabilježila pad glavobolja, a nisu zabilježeni ni važniji neželjeni efekti. Botulinum toksin je neurotoksin koji mogu aplicirati smo stručne osobe.

Literatura:

1. Bach-Rojesky L. Antinociceptivno djelovanje botulinum toksina tip A (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2006.
2. Cooper G. Therapeutic Uses of Botulinum Toxin. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc; 2007.
3. Jost WH. Botulinum toxin in painful diseases. Basel: Reinhardt Druck; 2003.
4. Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin uses in clinical dermatology. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 788-797.
5. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, da Silva LL, Werneck LC. Botulinum neurotoxin type A for primary stabbing headache. Arq Neuropsiquitr 2010; 68(2): 212-215.
6. Kopitović A et al. Primena akupkture u neurologiji. Aktualnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja. 2004; 1-2: 36-43.
7. Childers MK. Botulinum toxin in pain managment. Dostupno na: <http://www.emedicine.medscape.com/article/325574>. (pristup vršen 18.4.2018.)
8. Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulinum toxin. U: Borden Institute, Walter Reed Army Medical Centar. Medical Aspect of Biological Warfare (on line). Dostupno na: http://www.bordeninstitute.army.mil/.../biological_warfare/BW-ch16.pdf (pristup vršen 24.4.2018.)
9. Wikipedia. Dostupno na: <http://hr.wikipedia.org/wiki/> (pristup vršen 24.4.2018.)
10. Clostridium botulinum toxin. Dostupno na: <http://www.cbwinfo.com/Biological/Toxins/Botox.html>. (pristup vršen 18.4.2018.)

ACO Qmax SISTEM U FUNKCIJI ODVODA ATMOSFERSKE VODE-PRAKTIČAN
PRIMJER

ACO QMAX SYSTEM IN THE FUNCTION OF DRAINAGE OF ATMOSPHERIC WATER-
PRACTICAL EXAMPLE

Slobodan Manojlović¹, Halid Žigić¹, Stojka Gojković².

¹ Evropski univerzitet Brčko district

Evropski univerzitet "Kallos" Tuzla

²"Siluete" d.o.o. Bijeljina

SAŽETAK

ACO Qmax je najnapredniji sistem linijske odvodnje atmosfere vode. Pruža neograničen broj rješenja. Ima široku primjenu, od pješačkih zona do aerodroma. Ovaj inteligentni sistem odvoda dizajniran je za prikupljanje, akumulaciju i odvod velike količine vode. Pruža mnogo pogodnosti prilikom projektovanja, ugradnje i održavanja. ACO Qmax je kanal dužine 2.0 m i proizvodi se u šest veličina: 150, 225, 350, 550, 700 i 900. ACO Qmax proizveden je od čvrstog, hemijskog otpornog polietilena srednje gustoće (MDPE). Savladava velike hidrauličke zahtjeve, male je težine, dovoljno čvrst da podnosi grube uslove rukovanja na gradilištu i visoka opterećenja u upotrebi.

Ključne riječi: atmosfera voda, linijska odvodnja, ACO Qmax, polietilen (MDPE).

ABSTRACT

ACO Qmax is the most advanced line of drainage of atmospheric water. Provides an unlimited number of solutions. It has a wide range of applications ranging from pedestrian zones to the airport. This intelligent drainage system is designed to collect, accumulation and drain large amounts of water. Provides many benefits when designing, installing, and maintaining. ACO Qmax is a 2.0 m long channel and is manufactured in six sizes: 150, 225, 350, 550, 700 and 900.

ACO Qmax is made of solid, chemically resistant medium density polyethylene (MDPE). It meets high hydraulic requirements, low weight, strong enough to withstand rough handling conditions at the site and high loads in use.

Keywords: Atmospheric Water, Line Drainage, ACO Qmax, Polyethylene (MDPE).

1. UVOD

Odvodnja atmosferske vode, u praksi, može ponekad predstavljati veliki problem. Posebno se to odnosi na gradove i naselja gdje nije izgrađena gradska kanalizaciona mreža, a u blizini predmetne parcele ne postoji prirodni recipijent (potok, rijeka ili kanal). Ako ovim podacima dodamo informacije o visokom nivou podzemne vode (geomehanički elaborat), visoke zahtjeve investitora, kako u funkcionalnom tako i u estetskom pogledu, ravan betonski plato velike površine (iznimno velike dužine u odnosu na širinu) namijenjen za skladištenje paletnog materijala i teški saobraćaj, oivičen visokim betonskim parapetom.

Kako prikupiti vodu sa betonskog platoa i gdje je ispustiti?

Odgovor: atmosferska voda sa predmetnog betonskog platoa će se prikupiti linijskim sistemom odvoda i ispustiti, nakon prečišćavanja u separatoru lakih tečnosti, u kišni upojni bunar, odnosno u tlo.

2. LINISKI SISTEM ODVODA ACO Qmax 350-PRAKTIČAN PRIMJER

Analizom više idejnih rješenja odvoda atmosferske vode sa betonskog platoa, prosječne dužine $l=149.83$ m, prosječne širine $\bar{s}=37.52$ m, došlo se do spoznaje da je najbolje primijeniti linijski sistem odvoda, postavljen uzdužno, po sredini betonskog platoa. Kako su zahtjevi investitora bili visoki i u pogledu nagiba platoa prema sredini platoa, primijenjen je minimalno dozvoljen nagib platoa od 0.3 %. U konkretnom primjeru, razlika od 5 cm, između ograde i sredine betonskog platoa, je skoro nevidljiva, a oticanje atmosferske vode nije dovedena u pitanje.

2.1. PRORAČUN KIŠNE KANALIZACIJE-BETONSKI PLATO

Kišna kanalizacija proračunava se prema obrascu: $Q = P \times \varphi \times I / 10000$ (l/s), gdje su:

Q - ukupna količina padavina za usvojenu površinu (l/s)

P - slivna površina (m²)

φ - koeficijent oticanja

I - najveći intenzitet padavina za određeni grad (l/s/ha)

Slivna površina je horizontalna projekcija betonske površine.

Koeficijent oticanja (φ), uzet je iz Tab. 9.2.3-1, str.171, Priručnika o obligacionim uslovima za projektovanje i izvođenje radova na izgradnji, rekonstrukciji, sanaciji i adaptaciji građevina visokogradnje, Banja Luka, septembar 1999.

Intenzitet padavina za ovaj projekat uzet je iz Tab. 2-Računski prosječni intenzitet kiša (l/s/ha) za stanicu Lačarak (Sremska Mitrovica) u periodu 1957-1997. za idejno rješenje u Bijeljini,

iz elaborata "Idejno rješenje prikupljanja i kanalisanja otpadnih voda urbanog područja grada Bijeljina"-Mjerodavne kiše.

I=150 l/s/ha (trajanje kiše 15 min. u povratnom periodu od 2 godine, za Bijeljini) koeficijent oticanja za teren (beton): $\varphi= 0,90$ količina padavina: $Q=P \times \varphi \times I/10000$ (l/s)

$$P_t=5303,98 \text{ m}^2$$

$$Q=5303,98 \times 0,90 \times 150 / 10000 = 71,60 \text{ l/s}$$

Usvojen linijski sistem odvoda ACO Qmax 350 sa integrisanim revizionim komadima, dužine 126.0 m, bez integrisanog pada u tijelu kanala.

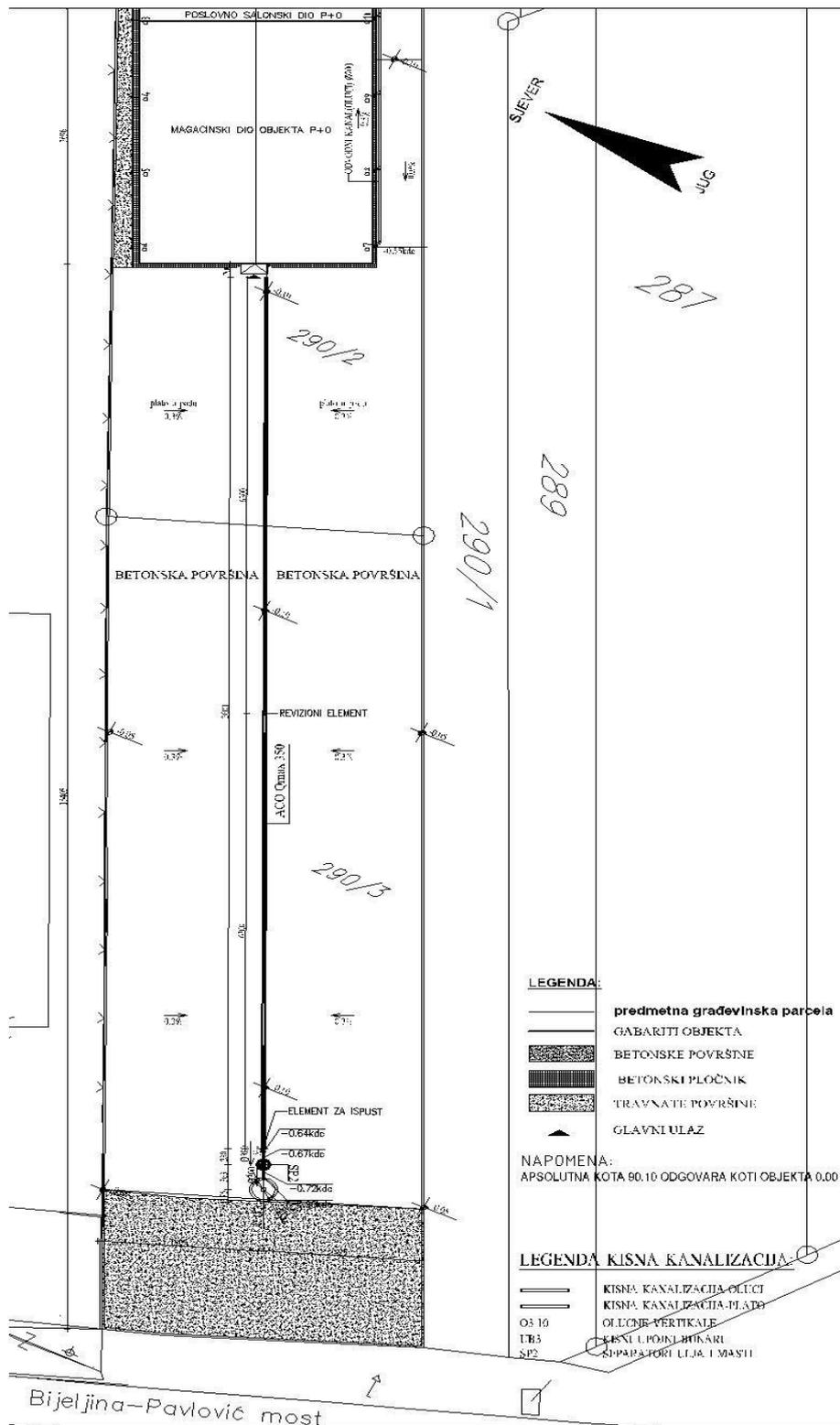
2.2. ZAŠTO ACO Qmax 350?

1. Izabran sistem linijske odvodnje efikasno odvodi atmosfersku vodu sa srednje velikih slivnih površina.

2. Kako se radi o velikoj količini kiše $Q=71.60$ l/s, služi i kao akumulacioni prostor za skoro $\frac{1}{2}$ količinu atmosferske vode, dok je druga polovina u kišnom upojnom bunaru.

3. Čitav cijevni sistem postavlja se na ravnu podlogu, 60 cm ispod kote gotovog betonskog platoa, bez pada, što je značajno, kada znamo da je nivo podzemne vode dosta visok, -2.10 m u odnosu na kotu iskopa odakle su rađene bušotine za geomehanički elaborat, ili 3.10 m u odnosu na kotu gotovog betonskog platoa.

4. Ne treba zanemariti ni estetski momenat, koji je investitoru, a i projektantu dosta bitan. Na betonskom platou vidjet će se samo jedna linija širine 26 mm.



Slika 1. Dio situacije jednog poslovnog objekta u Bijeljini - praktičan primjer primjene ACO Qmax 350

2.3. OPIS ACO Qmax 350 SISTEMA

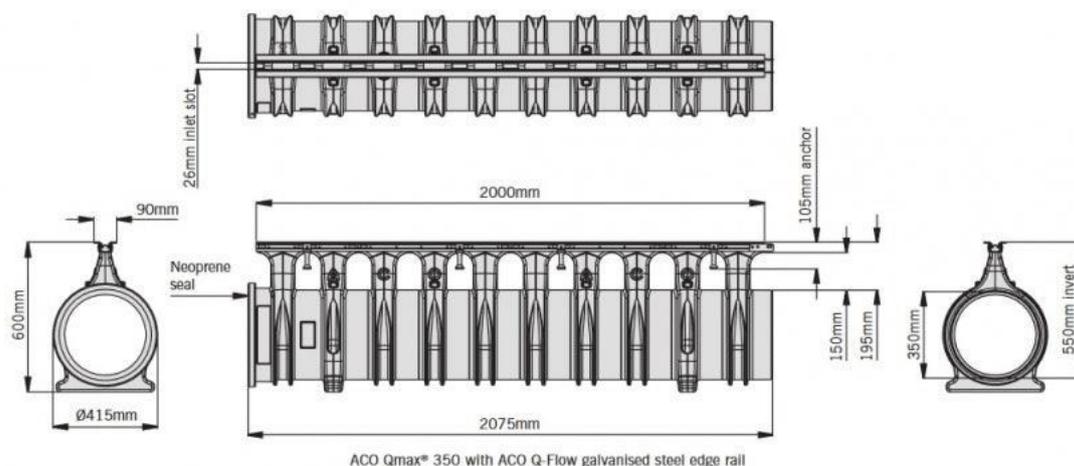
ACO Qmax sistem izrađen je od polietilena srednje gustoće (MPDE) i certificiran u skladu sa BAS EN 1433:2002, za klase nosivosti do i uključujući F900. Vijek trajanja je preko 25 godina. Ima oznaku CE.

Isporučuje se u dužinama od 2.0 m, bez integrisanog pada. Ukupna visina elementa je $h=600$ mm, ukupna širina $\text{š}=415$ mm, a svjetli prečnik $R=350$ mm. Masa elementa je $m=24.0$ kg.

Zbog male mase, na gradilištu se, ovaj sistem vrlo brzo i jednostavno montira. Svaki element je opremljen duplom neoprenskom brtvom, što ovom sistemu daje garanciju od 100% vodonepropusnosti.

Na gornjem dijelu elementa ACO Qmax 350 nalaze se posebni otvori koji omogućavaju kontinuiranu vezu sa betonom i tako stvaraju jedinstvenu cjelinu, lijevo i desno od žlijeba, što doprinosi apsolutnoj statičkoj cjelini površine.

Ulivni element, žlijeb širine $\text{š}=26$ mm, tip Q-Flow, izrađen je od vruće cinčanog čelika. Otporan je na koroziju, kontinuirano ugrađen cijelom dužinom kanala, primjenjiv i u uslovima agresivne vanjske sredine.



Slika 2. Osnova i presjeci ACO Qmax 350 (www.google.com/slike)

U svrhu održavanja i čišćenja linijskog sistema ACO Qmax 350, na kanal se ugrađuje ACO Qmax revizioni element veličine 350. Izrađen je od recikliranog polietilena (MPDE). Čvrst, lagan, otporan na koroziju i hemijske uticaje.

Poklopac-ulivni element, vanjskih dimenzija 520x520 mm, visine 200 mm, izrađen je od pocinčanog čelika za klasu opterećenja D400.

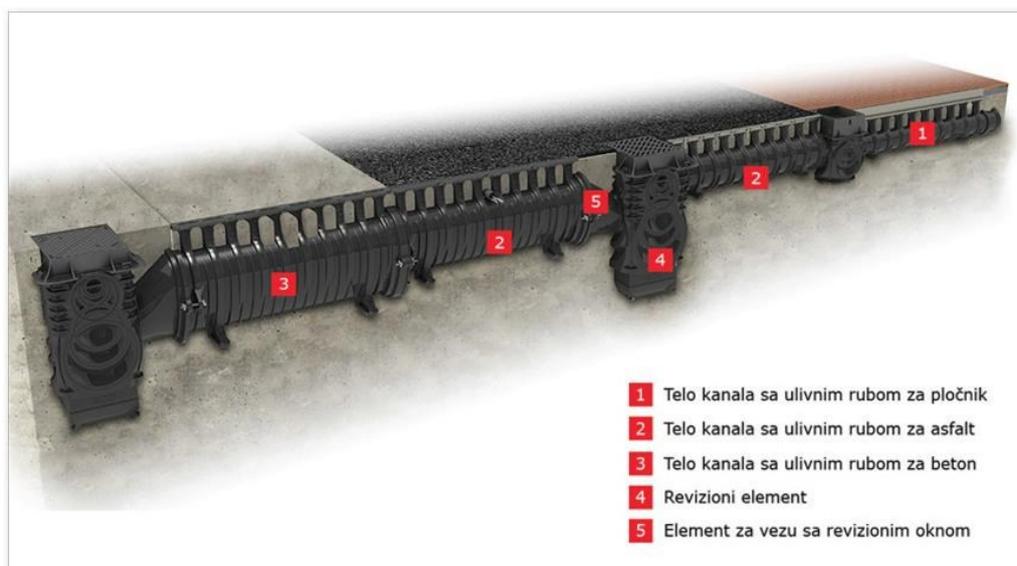
Dimenzije tijela revizionog elementa su: 480x480 mm, visina h=540 mm (sa poklopcem h=740 mm), masa m=55.5 kg (sa rešetkom).

Atmosferska voda iz linijskog sistema ACO Qmax 350 odvodi se preko ACO Qmax izlivnog elementa u klasični sistem odvoda vode.

Izrađen je od recikliranog polietilena (MPDE). Čvrst, lagan, otporan na koroziju i hemijske uticaje.

Slivna rešetka je klase opterećenja D400, vanjskih dimenzija 565x565 mm, visine 100 mm, širina uljevnog otvora 10 mm.

Dimenzije tijela izlivnog elementa su: 480x480 mm, visina h=995 mm (sa rešetkom h=1095 mm), masa m=52 kg (sa rešetkom).



Slika 3. Elementi sistema ACO Qmax (www.google.com/slike)

2.4. UPUTSTVA ZA UGRADNJU ACO Qmax

1. Preko kanala se ne smije prelaziti tokom i do kraja ugradnje i završetka površinskog (završnog) sloja. Kanal se zaštićuje od ulaska blata, zemlje i kamena.
2. Armatura betonske obloge zavisi od klase opterećenja i veličine kanala.
3. Minimalna marka betonske obloge zavisi od veličine kanala i klase opterećenja. Prilikom betoniranja oko kanala treba voditi računa da ne dođe do isplivavanja kanala. Da bi se to izbjeglo kod kanala ACO Qmax 550,700 i 900, betoniranje se vrši u nekoliko faza.
4. Detalje spojnica treba odrediti u skladu sa karakteristikama završnog sloja na gradilištu. Podužna spojnica se najčešće formira duž svake strane betonske obloge oko kanala. Poprečna spojnica se najčešće formira na svakom spoju kanala (npr. 100 mm dubok rez testerom ili 75 mm duboka ispuna plastičnim materijalom).
5. Vodonepropusnost ACO Qmax kanala postiže se tako što se zaptivka između kanala detaljno očisti a zatim premaže lubrikantom za spajanje cijevi. ACO Qmax kanali su u potpunosti usklađeni sa BAS EN 1433 pri ispunjenosti kanala do vrha. Ugradnja mora biti u svemu prema ACO uputstvima.



Slika 4. Ugradnja ACO Qmax kanala (www.google.com/slike)



Slika 5. Presjek kroz ugrađen ACO Qmax kanal (www.google.com/slike)

3. ZAKLJUČAK

Na osnovu svega navedenog u ovom radu možemo zaključiti da ACO Qmax predstavlja potpuno nov pristup u površinskoj odvodnji atmosfere vode sa velikih površina.

Jednostavna i ekonomična ugradnja daje ovom sistemu široko područje primjene, od pješačkih staza do aerodroma, i sve klase nosivosti od A15 do F900.

Efikasna i brza odvodnja vode sa površine, mala težina, otpornost na hemikalije, jednostavna ugradnja i rukovanje sa samim proizvodom na gradilištu, jedinstven patentiran dizajn tijela ACO Qmax omogućava izgradnju završnog sloja kolničke konstrukcije bez prekida nosivog sloja kolnika, veliki hidraulički presjek i mogućnost akumulacije vode do odvoda, samo su dio odličnih karakteristika ovog sistema.

ACO Qmax je inteligentni sistem za prikupljanje, zadržavanje i odvod velike količine vode. Pruža velike mogućnosti prilikom projektovanja, ugradnje i održavanja.

Literatura:

1. BOŽENA TUŠAR: "ISPUŠTANJE I PROČIŠĆAVANJE OTPADNE VODE" sa zakonskom regulativom, CROATIANKNJIGA, ZAGREB, 2004.
2. DWA-REGULATIVA: Radni list DWA-A118, Hidaruličko projektovanje i verifikacija sistema za odvođenje otpadnih voda, Udruženje za tehnologiju vode i sanitarno inženjerstvo, Beograd, mart 2013.
3. M. RADONIĆ: "VODOVOD I KANALIZACIJA U ZGRADAMA", 2. Popravljeno Izdanje, IRO "GRAĐEVINSKA KNJIGA" BEOGRAD, 1983.
4. Odluka o snabdijevanju vodom, prečišćavanju i odvođenju otpadnih voda i atmosferskih voda sa javnih površina, Sl.gl.opštine Bijeljina br.3/2004.
5. Priručnik o tehničkim i obligacionim uslovima za projektovanje i izvođenje radova na izgradnji, rekonstrukciji, sanaciji i adaptaciji građevina visokogradnje,
6. PRIRUČNIK ZA PROJEKTOVANJE PUTEVA U REPUBLICI SRBIJI,
7. Konstruktivni elementi puteva, 8.3. Sistemi za odvodnjavanje, JP Putevi Srbije, Beograd, april 2012.
8. Zakon o javnim putevima RS, Službeni glasnik Republike Srpske br.89/13.
9. Upute za ugradnju ACO Qmax kanala, ACO d.o.o., Sarajevo, septembar 2018.
10. Internet adrese:
 - www.aco.ba
 - www.google.com/slike

PRAĆENJE BIOHEMIJSKIH PARAMETARA U SERUMU PACIJENTICA OBOLJELIH
OD KARCINOMA DOJKE

¹Jasmina Gradašćević-Gubaljević, ²Nahida Srabović, ²Adaleta Softić, ²Aida Smajlović,
²Esmeralda Kamberović, ³Adi Rifatbegović, ⁴Adlija Čaušević

¹ PZU „Mediflor“ Živinice

² Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli

³ UKC Tuzla

⁴ Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Sarajevu

Sažetak:

Incidenca raka dojke posljednjih godina je u porastu. Dosadašnje studije su pokazale da je rast tumora i metastaza proces koji ovisi o faktorima koji stimuliraju angiogenezu. Shodno navedenim istraživanjima, sprovedena je studija s ciljem da se rasvijetli značaj biohemijskih parametara u karcinomu dojke. U istraživanje su uključene pacijentice sa područja Tuzlanskog kantona. Analize biohemijskih parametara i kompletna krvna slika su rađene u biohemijskom laboratoriju UKC Tuzla.

Pronađena je statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji uree, broja leukocita i trombocita između ispitivanih grupa. Između serumskih koncentracija glukoze, kreatinina, broja eritrocita, hemoglobina i hematokrita nije pronađena statistički značajna razlika. Sprovedenom studijom je pokazano da trombocitopenija i anemija stimulirajući angiogenezu izazivaju progresiju kancerognog oboljenja. Prema tome, određivanje navedenih biohemijskih parametara može biti koristan alat za dijagnozu i praćenje toka malignog oboljenja dojke i razvoja metastaza, te dati smjernice u razvoju novih tretmana ovog oboljenja.

Ključne riječi: karcinom dojke, angiogeneza, biohemijski parametri

ABSTRACT:

Incidence of breast cancer increases last few decades. Present studies showed that tumour size and metastasis growth is process which depends on angiogenesis stimulating factors. According to mentioned studies, research with a view to evaluate significance of determining biochemical parameters in breast cancer. Patients from Tuzla Canton were involved in this research. Biochemical analysis were determined in biochemical laboratory of UKC Tuzla. In this study, the statistical significance between serum concentration of urea and number of leucocytes and thrombocytes were found. No statistical significance between serum concentration of glucose, creatinin, erythrocyte number, haemoglobin and haematocrit levels were found. Results of this study shows that thrombocytopenia and anemia lead to breast cancer progression by stimulating angiogenesis. Therefore, determining mentioned biochemical parameters can be useful tool for diagnosis and therapy in breast cancer and metastasis development.

Keywords: Breast cancer, angiogenesis, biochemical parameters

1. UVOD

Rak dojke je najčešći maligni tumor i drugi vodeći uzrok smrti žena u zapadnom svijetu (1). Incidenca raka dojke je u porastu. U visokorazvijenim zemljama Zapada, kod žena, rak dojke čini između 20 i 25% svih slučajeva malignih solidnih tumora ili između 15 i 20% svih smrtnih ishoda zbog raka. Rak dojke je među deset vodećih malignih tumora među registrovanim slučajevima raka kod žena u Federaciji Bosne i Hercegovine, prema podacima Zavoda za javno zdravstvo iz 2010. godine, sa stopom obolijevanja od 52,2/10000 i incidencom od 25% među malignitetima kod žena (2).

Rak dojke obuhvata nekontrolisan rast i/ili neprirodnu apoptozu abnormalnih stanica u tkivu dojke, koje nastaje kao rezultat kumulativnog oštećenja ćelijske DNK, a dovodi do onkogeneze i inaktivacije tumor supresorskih gena (1). U novije vrijeme sve više se utvrđuju novi uzroci karcinogeneze, kao i prognostički faktori koji mogu predvidjeti biološko ponašanje tumora.

Klinički markeri za rak dojke su: povećana koncentracija estrogena u serumu, povećana gustoća tkiva dojke koju pokazuje mamografija, te povećana gustoća kostiju (3).

Prema usvojenoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) karcinomi dojke na osnovu patohistološkog nalaza dijele se u dvije grupe: neinvazivne i invazivne. U neinvazivne

karcinome dojke spadaju duktalni i lobularni karcinomi in situ, a u invazivne duktalni i lobularni karcinomi (4,5).

Incidenca raka dojke je veća kod dijabetičara nego kod žena sa normalnim nivoom glukoze u serumu (6,7). Serumski nivo uree je indikator bubrežnih oboljenja.

Dosadašnje studije su pokazale da je rast tumora i metastaza proces koji ovisi o faktorima koji stimulišu angiogenezu. Skorašnje studije fokusirale su svoja istraživanja na serumski vaskularni endotelijalni faktor rasta u različitim vrstama kancera. Rezultati ove studije pokazuju da trombociti imaju ulogu stimulatora rasta tumora izazvanog angiogenezom zbog njihove funkcije transporta VEGF-a. (8,9,10,11,12,13) Rezultati studije Raana G i saradnika pokazuju povećanje broja trombocita u serumu kod pacijentica sa rakom dojke. (14) Takođe, pokazano je da anemija, stvarajući uslove hipoksije, stimuliše angiogenezu i tako dovodi do progresije razvoja kancera (15)

Shodno navedenim istraživanjima, sprovedena je studija s ciljem da se ispita vrijednost koncentracije glukoze, uree i kreatinina u serumu, kao i kompletna krvna slika, a s ciljem da se rasvijetli značaj navedenih biohemijskih parametara u postavljanju dijagnoze samog malignog oboljenja dojke, te prognoze bolesti i određivanje smjernica u njenom liječenju i terapiji.

2. MATERIJAL I METODE

U istraživanje su uključene pacijentice sa područja Tuzlanskog kantona sa kliničko-morfološkim promjenama na dojci koje upućuju na tumor dojke, a koje su hospitalizirane na Hirurškoj klinici, Univerzitetskog Kliničkog Centra Tuzla.

ispitanice su podijeljene u dvije grupe:

- Pacijentice sa patohistološki potvrđenom dijagnozom karcinoma dojke (37 bolesnica)
- Pacijentice sa patohistološki potvrđenom dijagnozom benignih bolesti dojke (33 bolesnica) kao kontrolna grupa. Uzorci su sakupljeni na Odjelu za Biohemiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Tuzla. Pacijentice su obaviještene o učestvovanju u studiji i potpisale su pismeni pristanak o učešću. Uzorci su do momenta analize pohranjeni i čuvani na temperaturi od -80°C. Analize biohemijskih parametara i kompletna krvna slika su rađene u biohemiskom laboratoriju UKC Tuzla.

Dobiveni rezultati su obrađeni korištenjem deskriptivne statistike i neparametrijskog Man-Whitney testa, s obzirom na asimetričnu raspodjelu dobivenih rezultata. Za statističku obradu korišten je SPSS/WIN 22 program.

U okviru deskriptivne statistike za analizirane varijable izračunata je medijana. Man-Whitney-evim testom je ispitana značajnost razlike između dvije medijane. P-vrijednost uz odgovarajući statistički test se smatra statistički značajnom ili dignifikantnom ako je niža od 0,05, s obzirom da je test rađen sa greškom prve vrste 5%, tj. sa signifikantnošću 95%. Rezultati su prikazani tabelarno.

3. REZULTATI

U tabeli 1 su prikazani rezultati Man-Whitney testa kojim je ispitana statistička značajnost razlike ispitivanih parametara u serumu (kompletna krvna slika, glukoza i kreatinin) između pacijentica sa malignim i pacijentica sa benignim oboljenjem dojke.

	Šu(mml /l)	Urea (mmol/l)	Krea (μmol/l)	Leu (10 ⁹ /L)	Eritr (10 ¹² /L)			
maligne	5,38	5,3	68,8	6,0	4,51	134		
benigne	5,00	4,5	68,0	6,81	4,52			
p	0,923	0,021*	0,923	0,016*	0,384			
U	593	440	635	429,5	566,50	564,50	635	442
z	-0,571	-2,301	-0,096	-2,419	-0,870	-0,894		

Tabela 1: Značajnost razlike ispitivanih biohemisjskih parametara između ispitanica sa malignim i benignim oboljenjem dojke

Iz navedene tabele se vidi da postoji statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji uree, broja leukocita i trombocita između ispitivanih grupa. Između serumskih koncentracija glukoze, kreatinina, broja eritrocita, hemoglobina i hematokrita nije pronađena statistički značajna razlika.

Cirkulirajući nivo inzulina u serumu ne utiče na pojavu kancera, ali postoji asocijacija između učestalosti pojave kancera i dijabetesa tipa 2, vjerovatno povezane sa povećanom gojaznosti i količinom masnog tkiva. (6,7) U sprovedenom istraživanju koncentracija glukoze u serumu je

veća u slučaju malignog oboljenja dojke u odnosu na benigno, ali navedena razlika nije pronađena kao statistički značajna. U stanju hiperinzulinemije i inzulinske rezistencije prisutno je smanjenje koncentracije inzulinskog faktora rasta. Smatra se da ovo povećanje dovodi do apoptoze i stimuliše razvoj kancera. Žene sa povećanom koncentracijom glukoze u serumu imaju smanjen nivo adiponektina, a što je povezano sa povećanim rizikom razvoja kancera dojke u postmenopauzi. (16) U ovoj studiji, urea ima tendenciju rasta kod malignih oboljenja u odnosu na benigna. Nivo kreatinina u serumu se smatra osjetljivijim markerom funkcije bubrega nego što je urea. Prema rezultatima ove studije, nije pronađena statistički značajna razlika u nivou kreatinina u serumu malignih naspram benignih oboljenja. (17). Povećanje koncentracije uree u serumu kod malignih pacijentica u odnosu na benigne može biti usljed povećane koncentracije ukupnih proteina u serumu, za što bi takođe bilo dobro uraditi u narednim istraživanjima. Ukupni proteini u serumu se sastoje uglavnom od albumina, a zna se da se koncentracija albumina mijenja u uslovima kanceroznih stanja. (18,19)

Smanjen nivo trombocita i hemoglobina su pronađeni i u ovom istraživanju kao i u studiji Pande D (16) i saradnika. Pronađena razlika u broju trombocita je statistički značajna. Na taj način je sa sprovedenom studijom još jednom pokazano kao i u studijama navedenim u uvodnom dijelu rada da trombocitopenija i anemija stimulišući angiogenezu izazivaju progresiju kanceroznog oboljenja i samim time i razvoj metastaza.

Određivanje navedenih biohemijskih parametara može biti koristan alat za dijagnozu i praćenje toka malignog oboljenja dojke i razvoja metastaza, te dati smjernice u razvoju novih tretmana ovog oboljenja.

Literatura:

1. Luong S. A Framework for finding possible historic pollutant sources. Vance County, NC AS a case study, Master's Project, Duke University 2010:3-9
2. Zavod za javno zdravstvo FBiH. Pregled malignih neoplazmi. Registar raka FBiH, 2010:23-5
3. Clemons M, Goss P. Estrogen and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2001, 344;4:276-83
4. Cuplov M, Dalagija F, Đapo M, Kadić A, Kurtagić M, Mušanović M i sar. Rana detekcija raka dojke. Ministarstvo zdravstva kantona Sarajevo, Zavod zdravstvenog osiguranja Kantona Sarajevo, 2009:11-67
5. Srabović N. Ispitivanje prisustva vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) i njegovih receptora na tkivnim uzorcima primarnog tumora raka dojke i njihova usporedba sa nivoima cirkulirajućeg VEGF, doktorska disertacija, Tuzla, 2012:3-
6. Mink J.P., Shahar E, Rosamond W.D, Alberg A.J, Folsom A.r. Serum Insulin and Glucose Levels and Breast Cancer Incidence, The Atherosclerosis Risk in Communities Study, *American Jnl of Epidemiology*, 156(4); 349-52
7. Muti P. et all, Fasting Glucose Is a Risk Factor For Breast cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002; 11(11):1361-8.
8. Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care*. 2005;28:1022–8.
9. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1102–7.
10. Gavriła A, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4823–31.
11. Lajous M, Boutron-Ruault MC, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Romieu I. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1384–91.
12.]. Devi et Devi et al. (Yadav R et al *Int J Med Res Health Sci*. 2016, 5(7):1-7

13. Vrheul H.M. et all. Platelet: Transporter of vascular endothelial growth factor, Clin Cancer Res. 1997 Dec;3(12 Pt 1):2187-90.
14. Raana G, Khurshid R, rasheed S. Hypercalcemia, Anemia and platelets in Breast cancer, Rawal Med J, 2008;33(1):3-4
15. Knight K, Wade S, Balducci L, Prevalence and Outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature, The American Journal of Medicine, 2004; 116 (7):11-26
16. Nomelini R.S et all. Relationship between Plasma Glucose Levels and Malignant Uterine Cervical Neoplasias. Clin Med Insights Oncol, 2011; 5:77-82
17. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. Diabetes Care. 2003;26:1752–8.
18. Halliwell B. Antioxidants: the basics - what they are and how to evaluate them. Adv Pharmacol.1997;38:3–20. [PubMed]
19. Al-Muhtaseb S. Serum and saliva protein levels in females with breast cancer, Oncol Lett, 2014; 8(6):2752-56.

ZNAČAJ ODREĐIVANJA BIOHEMIJSKIH PARAMETARA U PARENTERALNOJ PREHRANI

¹Jasmina Gradašćević-Gubaljević, ²Jasmina Zejnilagić Trumić

¹Jasmina Gradašćević-Gubaljević, PZU Apoteka „Mediflor“ Živinice

²Jasmina Zejnilagić Trumić, Apoteka Ibn Sina Tuzla

Sažetak:

Ishrana je proces kojim se elementi iz prirode asimiliraju i koriste za rast i razvoj, održanje zdravlja tkiva i organa, te kao medijatori fizioloških i metaboličkih procesa. U nedostatku pravilne ishrane mogu nastati različiti poremećaji. Malnutricija se koriguje adekvatnim i tačno proračunatim unosom hranjivih materija intravenskim ili enteralnim putem, što podrazumijeva procjenu nutritivnog statusa na osnovu: tjelesne težine, antropometrijskih mjera i biohemijskih parametara. Osnovni modalitet nutritivnog liječenja je parenteralna prehrana. Ako se precizno upravlja, parenteralna prehrana se može sigurno obezbijediti za većinu kritično oboljelih pacijenata bez očekivanja relevantne incidence komplikacija vezanih za parenteralnu prehranu. Klinička laboratorija ima važnu ulogu u dostizanju optimalne nutritivne njege.

Ključne riječi: ishrana, parenteralna prehrana, malnutricija, biohemijski parametri

Abstract:

Nutrition is the process in which natural elements are being assimilated and used for growth and development of the tissues and organs, and also as the mediators of physiological and metabolic processes. Deficient nutrition leads to several diseases. Malnutrition adjustment is being conducted by adequate and precise calculated intravein or enteral intake of nutrients, which implies evaluation of nutritional status due to: body mass, antropometric and biochemical parameters. Fundamental modality of nutritional treatment is parenteral nutrition. If managed precisely, parenteral nutrition can be safely ensured for most of the critical patients without

relevant incidence of complications. Clinical laboratory has a significant role in optimal nutrition reachment.

Key words: nutrition, parenteral nutrition, malnutrition, biochemical parameters

1. UVOD

Ishrana je proces kojim se elementi iz prirode asimiliraju i koriste za rast i razvoj, održanje zdravlja tkiva i organa, te kao medijatori fizioloških i metaboličkih procesa.

Razvoj nauke o prehrani u prošlom vijeku kretao se od uočavanja i prepoznavanja problema nutritivnih deficita, njihove prevencije i rješavanja do razvoja modela uravnotežene prehrane, s ciljem pomicanja zdravlja i smanjenja rizika od nastanka bolesti. Pravilna prehrana i adekvatna apsorpcija nutritivnih sastojaka iz probavnog trakta su preduslov održanja tjelesnog integriteta organizma, tj. homeostaze svih energetske i metaboličkih procesa (1).

Za optimalno održanje fiziološke i anatomske stabilnosti organizma, moraju se hranom unositi i mnoge esencijalne tvari koje se u organizmu ne mogu sintetisati, a prijeko su potrebne. Procjenjuje se da njih uključuju 24 esencijalna organska spoja (devet aminokiselina, dvije masne kiseline i 13 vitamina) te minerali. Esencijalni vitamini su: tiamin, riboflavin, niacin, piridoksin, kobalamin, biotin, pantotenska kiselina, folna kiselina, askorbinska kiselina, vitamin A, D, E i K. U esencijalne minerale spadaju: natrij, kalij, kalcij, kobalt, magnezij, nikl, hlor, selen, fosfor, željezo, bakar, cink, hrom, silicij, sumpor, molibden, jod, fluor i vanadij. Esencijalne aminokiseline su: treonin, valin, leucin, izoleucin, lizin, triptofan, metionin, fenilalanin i histidin. Esencijalne masne kiseline su linoleinska i linolna kiselina. Tvari koje se u metabolizmu svode na zajedničke osnovne spojeve (acetil-CoA, spojevi Krebsovog ciklusa, ATP), a služe kao izvor energije, mogu se pri manjku djelimično nadomjestiti međusobnim pretvorbama. Npr, pri nedostatku ugljikohidrata kao izvor energije se počinju koristiti masne kiseline i aminokiseline uz neke neželjene pojave (gubitak tjelesne mase, ketoza).

Nasuprot tome, nedostatak esencijalnih nutrijenata nije moguće nadoknaditi metabolizmom jer su specifične hemijske građe i nezamjenjivi, a najčešće su biljnog i životinjskog porijekla (2).

1.1. Malnutricija

Malnutricija ili pothranjenost je stanje organizma u kojem je unos energije iz nutritivnih sastojaka manji od njihovog utroška pa u određenom periodu dovodi do odstupanja od normalnih vrijednosti ili promjena pojedinih funkcija organizma. Malnutricija može nastati u anatomski i funkcionalno urednom probavnom sistemu kao posljedica gubitka apetita u raznim akutnim i hroničnim bolestima, malignim oboljenjima, psihijatrijskim poremećajima, uz dijetna ograničenja, te kao nuspojava pojedinih lijekova. Isto tako, malnutricija može biti posljedica raznolikih socijalnih i ekonomskih zbivanja, s posljedičnim nedostatnim unosom hrane. Ipak, najčešći razlog nastanka malnutricije su različita patološka stanja i bolesti. Pothranjenost se može manifestovati kao energetska deficit, manjak bjelančevina ili njihova kombinacija, te manjkom pojedinih vitamina ili drugih mikronutrijenata (3).

Jedan od najvećih faktora rizika za razvoj različitih hroničnih oboljenja je malnutricija. Mnogo starijih osoba pati od malnutricije. Kao posljedica toga, ova populacija nosi veliki rizik za razvoj ulcera.

Popratni efekti malnutricije su:

- Iscrpljenost mišića i mekih tkiva
- Oslabljen imuni sistem
- Povećana podložnost infekcijama
- Gubitak snage
- Povećan nivo toksičnosti lijekova.

Navedeni pacijenti su pod povećanim rizikom za razvoj infekcija, sepse i preuranjene smrti. Nedostatak proteina i esencijalnih vitamina i minerala dovodi do zastoja u normalnoj regeneraciji tkiva, funkciji imuniteta i inflamatornom odgovoru, što je sve neophodno za održanje organizma zdravim (3).

1.1.1. Nutritivni status

Nutritivni status je definisan nizom međusobno povezanih faktora, a utvrđuje se sintezom informacija prikupljenih različitim metodama. Metode za procjenu nutritivnog statusa dijele se na: anketne, antropometrijske i biohemijske metode, te klinički pregled. Malnutricija podrazumijeva prisustvo nutritivnog poremećaja, od pretilosti koja je učestala u razvijenom svijetu, preko bolničke pothranjenosti, do marazma i kwashiorkora koji su se javljali kod

gladnih u nerazvijenim zemljama trećeg svijeta. Klinička definicija opisuje malnutriciju kao stanje energetske, proteinske ili nutritivne deficita koje uzrokuje mjerljivu promjenu tjelesnih funkcija, a povezano je s lošijim ishodom bolesti te je specifično reverzibilno primjenom adekvatne nutritivne potpore. Kod malnutricije svi organi osim mozga gube na masi. Malnutricija nosi sa sobom brojne nepoželjne posljedice, uključujući: smanjenu otpornost i povećanu podložnost infekcijama, otežano zarastanje rana, veću učestalost dekubitisa, prerastanje patogenih bakterija u gastrointestinalnom sistemu, povećane gubitke nutrijenata putem fecesa i povećanu smrtnost.

1.1.1.1. Biohemijski markeri za procjenu nutritivnog statusa

Biohemijske metode za utvrđivanje nutritivnog statusa temelje se na laboratorijskim analizama za određivanje nivoa pojedinih nutrijenata, enzima i metabolita najčešće na uzorku krvi, urina, mišića, potkožnog masnog tkiva ili kože. Najcitiraniji biohemijski parametar koji se spominje kao indikator malnutricije je konstitutivni jetreni protein albumin. Bolesnici sa hipoalbuminemijom izloženi su većoj smrtnosti, dužem boravku u bolnici i imaju više izgleda da ih nakon otpuštanja ponovo prime u bolnicu. Takođe, hipoalbuminemija pogoršava prognozu bolesnika s malnutricijom. Koncentracija albumina (i ukupnih proteina) u serumu nije strogo specifičan pokazatelj pothranjenosti ili nutritivnog statusa općenito, međutim vrijednosti albumina koreliraju s tjelesnom masom pa se stoga koncentracija tih serumskih rutinski upotrebljava kao pokazatelj količine tjelesnih bjelančevina. Gubitak tjelesne težine, a posebno hronična malnutricija su u korelaciji sa manjkom albumina. U bolesnika sa hroničnim oblikom hipoproteinemične malnutricije nivo serumskih albumina važan je podatak u predviđanju mogućih komplikacija nakon hirurških intervencija. Studije upućuju na otežan postoperativni oporavak i smrtnost s vrijednostima serumskih albumina ispod 35 g/L (4,5,6). Vrijednosti serumskog prealbumina i transferina bolji su pokazatelj nutritivnog statusa od nivoa albumina budući da je njihova rasprostranjenost u organizmu manja, a vrijeme polživota značajno kraće, za albumin iznosi 20 dana, za prealbumin 2 dana, a za transferin iznosi 8 do 10 dana (7).

1.1.1.2. Određivanje laboratorijskih nalaza

Laboratorijske vrijednosti imaju značaj u malnutriciji zato što su signali inflamacije, epitelizacije i drugih mogućih uzroka pothranjenosti. Među značajnijima su: procjena broja eritrocita i leukocita, nutrijenata, kisika i drugih ćelijskih komponenata, te nedostataka koji mogu spriječiti ili kočiti liječenje.

Kompletna krvna slika predstavlja broj eritrocita i leukocita po kubnom milimetru iz uzorka krvi. Hemoglobin i hematokrit se takođe određuju u sklopu ove metode. Diferencijalna krvna slika uključuje broj neutrofila, limfocita, monocita, eozinofila i bazofila. Od ostalih testova uobičajeno se rade određivanje glukoze, željeza, nekih elektrolita i trombociti, te nivo proteina.

Eritrociti

Referentne vrijednosti za broj eritrocita u serumu muškaraca su: 4,7-6,1 M/ μ L, a kod žena: 4,5-5,4M/ μ L. Ovaj laboratorijski test je standardan kod anemije. Test obuhvata određivanje broja eritrocita u kubnom milimetru uzorka periferne venske krvi. Svaki eritrocit sadrži molekulu hemoglobina kojom se razmjenjuju kisik i ugljen dioksid iz tkiva. Kod niskog volumena krvi i smanjenog broja eritrocita kisik i hranjive tvari ne mogu doći do ćelija. Smanjen broj eritrocita se susreće kod anemije, kancera, deficita željeza i vitamina B12, hemoragije, u trudnoći, bolesti bubrega, reume. Povećan broj eritrocita iznad referentnih vrijednosti je u kongenitalnom srčanom oboljenju, eritrocitozi, hemoglobinopatiji, nekim hroničnim opstruktivnim bolestima pluća, te kod dehidracije (dijareje ili opekotina).

Leukociti

Referentne vrijednosti su 5-10 K/kubni milimetar. Određivanje broja leukocita u serumu je od pomoći kod evaluacije pacijenata sa infekcijom, neoplazmama, alergijom i imunosupresijom. Ovaj test obuhvata broj leukocita na kubni milimetar periferne venske krvi, te postotak svih tipova leukocita ponaosob. Pet tipova leukocita su: limfociti, monociti, neutrofili, bazofili i eozinofili. Smanjen broj leukocita je prisutan kod autoimunih oboljenja, deficita vitamina B12 i željeza, intoksikacije, a povećan kod infekcija, kancera, dehidracije, inflamacije, trauma, hemoragije i nekroze tkiva.

Volumen eritrocita

Normalna vrijednost: 80-95 kubnih mikrona.

Pomoću ove vrijednosti se klasifikuju različite vrste anemije. Nizak volumen eritrocita se susreće u malnutriciji, anemiji, kod hroničnih oboljenja, deficita željeza i talasemiji, a povećan volumen eritrocita je kod terapije antimetabolitima, alkoholizma, hroničnim oboljenjima jetre, deficita folne kiseline i pernicioznoj anemiji.

Volumen hemoglobina

Normalna vrijednost: 27-31 pikogram (pg).

Volumen hemoglobina je količnik koncentracije ukupnog hemoglobina i broja eritrocita u serumu. Kod niskog volumena hemoglobina ćelije nemaju dovoljno kisika i nutrijenata, a susreće se kod mikrocitne i hipohromne anemije, dok je povećana vrijednost istog prisutna u makrocitnoj anemiji.

Koncentracija hemoglobina

Koncentracija hemoglobina je procenat hemoglobina u jednom eritrocitu, a normalna vrijednost je 32-36 procenata. Navedena vrijednost se dobija kao količnik ukupne koncentracije hemoglobina i hematokrita. Kada je ova vrijednost smanjena, tada je u eritrocitu deficit hemoglobina i to je slučaj kod hipohromne anemije. Kada je vrijednost normalna, tada se radi o hemolitičkoj anemiji. Smanjena koncentracija hemoglobina se susreće kod anemije usljed nedostatka željeza i talasemije, a povećana kod intravaskularne hemolize i sferocitoze.

Neutrofili

Normalna vrijednost: 55-70 procenata

Neutrofili su bijela krvna zrnca neophodna za fagocitozu. Pojačano stvaranje neutrofila na račun drugih bijelih krvnih ćelija je u slučaju akutnih bakterijskih infekcija. Neutropenija je prisutna kod Adisonove bolesti, aplastične anemije, hemoterapije, začenja, te virusnih i bakterijskih infekcija. Neutrofilija je prisutna kod Cushing-ovog sindroma, eklampsije, inflamatornih i metaboličkih oboljenja, leukemije i fizičkog i psihičkog stresa.

Limfociti

Normalna vrijednost: 20-40 procenata

Limfociti se stvaraju u koštanoj srži i čine četvrtinu od svih leukocita u ljudskom organizmu. Njihov broj se povećava kao odgovor na infekciju. Dije se na «T» i «B» ćelije. Njihov broj je smanjen kod terapije kortikosteroidima, antineoplastičima, imunodeficijencije, leukemije, akutne sepse, terapije zračenjem, a povećan kod hroničnih bakterijskih i virusnih infekcija, infektivnog hepatitisa, limfocitne leukemije, multiplog mijeloma.

Monociti

Normalna vrijednost: 2-8 procenata

Imaju tipično ovalno jedro. Smanjen im je broj kod terapije prednizonom, a povećan kod hroničnih inflamatornih oboljenja, virusnih infekcija, tuberkuloze, hroničnog ulcerativnog kolitisa i parazitoza.

Eozinofili

Normalna vrijednost: 1-4 procenta

Po veličini su iznad monocita, i predstavljaju malu frakciju od ukupnog broja leukocita. Smanjen im je broj kod povećane produkcije adrenosteroida i terapije steroidima, a povećan kod alergija i alergijskih reakcija, autoimunih oboljenja, parazitoza i leukemije.

Bazofili

Normalna vrijednost: 0,5-1 procenat

Smanjena vrijednost im je kod akutnih alergijskih reakcija, hipertiroidizma i stresa, a povećan kod mijeloproliferativne bolesti, leukemije, inflamacija.

Hemoglobin

Normalne vrijednosti za muškarce su: 14-18 g/dl, a kod žena: 12-16 g/dl.

Hemoglobin je protein koji transportuje kisik i ugljen monoksid. Svaki eritrocit sadrži 200-300 molekula hemoglobina. Kapacitet prenosa kisika određuje koncentracija hemoglobina. Smanjena vrijednost hemoglobina je prisutna kod anemije, kancera, hemoglobinopatija, hemoragije, limfoma, normalne trudnoće, oboljenja bubrega, dok je povećana vrijednost kod kongenitalnih oboljenja srca, eritrocitoze, policitemije, dehidracije.

Hematokrit

Normalne vrijednosti za muškarce su 42-52 procenta, a za žene: 37-47 procenata.

Hematokrit je indirektni pokazatelj volumena krvi koji potiče odbroja eritrocita. Sastavni je dio ispitivanja kod anemičnih pacijenata. Smanjena vrijednost hematokrita se susreće kod anemije, hemoglobinopatije, hemoragija, oboljenja bubrega, normalne trudnoće, limfoma i kancera, a povećane vrijednosti kod eritrocitoze, kongenitalnog oboljenja srca, policitemije, dehidracije i hronične obstruktivne bolesti pluća.

Glukoza

Normalna vrijednost glukoze u krvi: 70-115 mg/dl.

Uobičajen je test kod pacijentata sa dijabetesom. Nivo glukoze u krvi kontrolišu inzulin i glukagon. Kada se smanji nivo šećera u krvi, glukagon se luči iz Langerhansovih otočića u pankreasu i dovodi do cijepanja glikogena na glukozu u jetri, te nivo glukoze u krvi raste. Kod pothranjenosti i dugotrajnog gladovanja, pod uticajem stimulacije glukagonom proteini i masne kiseline se cijepaju da bi se osigurao nivo šećera u krvi. Smanjene vrijednosti glukoze u krvi su prisutne kod Adisonove bolesti, hipotiroidizma, hipopituitarizma, inzulinoma i predoziranja inzulinom, dok se povećane vrijednosti susreću kao akutni odgovor na stres, kod dijabetesa, hroničnog oboljenja bubrega, terapije kortikosteroidima, Cushing-ovog sindroma, terapije diureticima i akutnog pankreatitisa.

Hemoglobin A1c

Normalna vrijednost: 6-8 procenata

Ovaj test je mjera hemoglobina A1c od ukupnog hemoglobina u krvi. Budući da je 70% hemoglobina A1c glikozilirano, ovaj test se koristi u praćenju dijabetesa. Smanjene vrijednosti

hemoglobina A1c su prisutne kod hroničnih bubrežnih oboljenja i hemolitičke anemije, a povećane vrijednosti kod dijabetesa, hiperglikemije u trudnoći.

Feritin

Normalna vrijednost: 15-200 ng/ml.

Feritin je glavni skладиšni protein željeza. Jedan nanogram po mililitru serumskog feritina odgovara 8 mg uskladištenog željeza. Ovaj test je osjetljiv za determinaciju anemija usljed deficita željeza i dobar pokazatelj skladišta željeza. Smanjene vrijednosti feritina su prisutne kod pacijenata na hemodijalizi, anemičnih pacijenata usljed nedostatka željeza, deficita nekih proteina, a povećane kod hemolitičke i megaloblastične anemije, uznapredovalog kancera, alkoholizma, inflamatornih hepatocelularnih oboljenja, hroničnih oboljenja poput leukemije i hroničnog hepatitisa, hemohromatoza, hemosideroza.

Elektroliti

Normalne vrijednosti za kalcijum su 8,8-10,5 mg/dl, za hlorid 90-110 mEq/L, za magnezijum 1,6-2,8 mEq/L, fosfor 2,5-4,5 mg/dl, kalij 3,5-5,2 mEq/L i natrij 136-147 mEq/L.

Elektroliti disociraju na jone u vodenoj otopini. Svaki elektrolit pojedinačno ima specifične funkcije. Kalcij i kalij su neophodni za mišićnu aktivnost a natrij je bitan za balans tekućine u organizmu. Smanjenje vrijednosti elektrolita se susreće u alkalozii, opekotinama, hipoparatiroidizmu, kongenitivnom srčanom oboljenju, dijabetičkoj acidozi, dijareji, hipokalemiji, malapsorpciji, malnutriciji, metaboličkoj alkalozii, osteomalaciji, pankreatitisu, oboljenju bubrega, respiratornoj acidozi, nefritisu, povraćanju. Povećane vrijednosti elektrolita su prisutne kod akromegalije, hipertiroidizma, Addisonove bolesti, dehidracije, hiperkalijemije, hiperparatiroidizma, limfoma, metaboličke acidoze, tumora kostiju, mliječno alkalnog sindroma, renalne insuficijencije, respiratorne alkaloze, rabdomiolize i intoksikacije D vitaminom.

Trombociti

Normalna vrijednost: 140000-450000 po kubnom milimetru.

Trombociti se formiraju u koštanoj srži, skaldište se u slezeni i najmanje su krvne ćelije. Neophodni su u regulaciji hemostaze i zgrušavanju krvi. Smanjene vrijednosti trombocita se susreću u hemoterapiji, hemoragiji, hemolitičkoj anemiji, bakterijskim infekcijama, leukemiji, pernicioznoj anemiji, sistemskom lupus eritematosusu i trombocitopeniji, a povećane u anemiji usljed nedostatka željeza, malignim bolestima, policitemiji veri i reumatoidnom artritisu.

Ukupni proteini

Normalna vrijednost: 6-90gm/L

Protein je kompleksan organski spoj građen od aminokiselina. Protein je gradivni materijal mnogih komponenti u ljudskom organizmu uključujući mišiće, kožu, kosu, unutrašnje organe i krv. Postoji preko 20 različitih vrsta proteina koji su od značaja za život, a devet su esencijalni proteini koji se moraju unijeti preko hrane ili suplemenata. Smanjene vrijednosti proteina se susreću kod ascitisa, opekotina, povećane kapilarne permeabilnosti, inflamatornih oboljenja, bolesti jetre, malnutriciji, a povećane vrijednosti kod dehidracije.

Albumin

Normalna vrijednost: 3,2-4,5 g/dl

Serumski albumin je cirkulirajući plazma protein koji se stvara u jetri. Pokazatelj je zalihe proteina u organizmu. Hipoalbuminemija se javlja kod tkivnih edema. Serumski nivo albumina je takođe pokazatelj uhranjenosti.

Prealbumin

Normalna vrijednost: 15-36 mg/dl

Serumski prealbumin je osjetljiv indikator proteinskog statusa u akutnoj fazi malnutricije. Njegov poluživot je dva do tri dana, tako da je pozdan pokazatelj adekvatnosti nutritivne terapije. Laboratorijski test određivanja prealbumina nije mjerodavan kdo pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega. Snižene vrijednosti albumina i prealbumina se susreću kod malnutricije, jetrenog oboljenja, opekotina i inflamatornih oboljenja, a povećane kod nefrotičnog sindroma, limfoma, hroničnog oboljenja bubrega i u trudnoći.

Zasićenost transferina

Normalna vrijednost 20-30 procenata.

Serumski transferin je globulin koji prenosi željezo i ima poluživot manje od sedmicu dana i indikator je za zalihe proteina u organizmu čovjeka. Smanjenom se uzima vrijednost ispod 200 mg/dl. Ovaj test nije adekvatan kod jetrenih oboljenja i korištenja preparata sa estrogenom, jer su tada vrijednosti transferina visoka. Jetrena oboljenja, opekotine, terapija kortizonom i testosteronom i hronične infekcije smanjuju nivo serumskog transferina. Smanjene vrijednosti ovog proteina se prisutne i kod hemolitičke i perniciozne eanemije, hipoproteinemije, inflamatornih oboljenja i malnutricije, a povećane kod hemokromatoza, hemosideroza, povećanog unosa željeza, policitemije vere i kasne trudnoće.

Ukupan broj limfocita

Normalna vrijednost: manja od 2000 ćelija na kubni metar

Ukupni broj limfocita reflektira imunosupresiju i imunitet organizma. Smanjena vrijednost se susreće kod imunosupresije, malnutricije, limfoma, lupusa i operacija, a povećana kod alkoholizma, autoimunih oboljenja i pušača (3,8).

1.2. Parenteralna prehrana

Parenteralna prehrana je način supstitucije organizma vodom, energetskim supstratima (glukoza i lipidi), aminokiselinama, ako i svim drugim hranjivim tvarima putem krvnih sudova. Cilj parenteralne prehrane je prevencija ili korekcija nutritivnih deficita i sindroma malnutricije u slučajevima neadekvatne funkcije probavnog sistema. Provodi se perifernim venskim kateterom ili kroz jednu od centralnih vena sa centralnim venskim kateterom. (9,10,11,12,13,14,15).

1.2.1. Parenteralne otopine

Parenteralne otopine na današnjem tržištu mogu nadomjestiti sve osnovne hranidbene zahtjeve, od unosa tekućine, proteina, ugljikohidrata, masti, minerala, elemenata u tragovima do vitamina. Potpuna parenteralna prehrana moguća je primjenom otopina po sistemu „all in one

bag“ koje uključuju sve nutritivne sastojke u jednom zatvorenom sistemu, uz mogućnost individualnog doziranja elektrolita, vitamina i oligoelemenata.

Pravljenje potpunih parenteralnih otopina u bolničkim apotekama zahtijeva dobro organizovan sistem parenteralne prehrane koji se razlikuje među državama, ovisno o laboratorijskim standardima, kontroli kvalitete i tehničkoj potpori. Danas su dostupni standardizovani „all in one bag“ preparati koji pojednostavljaju primjenu potpune parenteralne prehrane te značajno smanjuju troškove u usporedbi s individualno dizajniranim otopinama.

Noviji standardizirani preparati za totalnu parenteralnu prehranu posebno naglašavaju vrijednost primjene različitih izvora lipida. Uobičajeno lipidima se osigurava više od 30% potrebne energije, a takođe sadrže i esencijalne masne kiseline koje su preteča prostaglandina i leukotriena, te sastavni dio ćelijskih membrana sa znatnim uticajem na funkciju ćelije.

Cilj supstitucije proteina tokom parenteralne prehrane je održavanje ravnoteže azota i mišićne mase u pothranjenih bolesnika. Otopine koje sadrže glutamin, cistein i tirozin u obliku dipeptida imaju važnu ulogu u očuvanju integriteta crijevne sluznice te pri produkciji glutationa kao antioksidansa. Modificirane parenteralne otopine za parenteralnu prehranu razvijene su za specifična klinička stanja kao što je jetrena encefalopatija, a sadrže visok udio aminokiselina razgranatih lanaca.

Uobičajena količina glukoze u parenteralnoj prehrani je 200-400 g. Brzina infundiranja glukoze tokom parenteralne ne smije preći 5 mg po kilogramu tjelesne težine u minuti jer se na taj način prevenira nastanak metaboličkih komplikacija.

1.2.2. Primjena parenteralnih preparata

Na tržištu postoje standardni preparati smjesa za parenteralnu prehranu. Danas više od 80% bolesnika koristi takve preparate, iako svaki bolesnik zahtijeva poseban način prehrane ovisno o njegovom fizičkom stanju (gladovanje, malnutricija, stres) te o njegovoj primarnoj bolesti (operacije, opekotine, traume, tumori) kao i o drugim faktorima (dijabetes, oštećenje organa, dob). Standardni preparati zadovoljavaju prosječnog bolesnika i prilagođavaju se prema uobičajenim, povećanim ili značajno povećanim nutritivnim zahtjevima. Ovi preparati često ne udovoljavaju energetskim i ostalim potrebama bolesnika pa bi stoga infuzione otopine za prehranu trebali pripremati farmaceuti prema individualnim potrebama bolesnika, pridržavajući se pravila struke.

Potrebno je pratiti kliničke i laboratorijske parametre kod bolesnika na parenteralnoj prehrani da bi se odredio unos nutritivnih elemenata, osigurao stalan nadzor bolesnika, te da bi se spriječio nastanak komplikacija infuzione parenteralne prehrane (poremećaj elektrolita, hiperglikemija, prekomjerno stvaranje uree, poremećaj homeostaze i sl.) (11,12,13,14,15).

1.2.3. Klinička određivanja

Jedna od mjera kliničkih određivanja parenteralne prehrane je računanje indeksa tjelesne mase, koja se računa iz težine i visine bolesnika. Smanjenje tjelesne težine bolesnika ukazuje i na smanjenje rezerve masti i bjelančevina organizma. Određivanje rezervi masti i mišićne mase se može uraditi antropometrijskim tehnikama. Rjeđe su metode koje uključuju analize bioelektričnih otpora mišićnih funkcija, subkutani alergijski testovi i odgovori na podražaje, profil aminokiselina u plazmi, izlučivanje metabolita koji se ne utroši razgradnjom bjelančevina mišića i sl (16).

1.2.3.1. Biohemijska određivanja

Laboratorijska biohemijska ispitivanja primjenjuju se u procjeni općeg nutritivnog statusa, kao i u praćenju bolesnika na parenteralnoj prehrani.

Koncentracija elektrolita seruma, npr. natrija, kalija, hlorida, uree, kreatinina, glukoze i ukupnih proteina se određuje dnevno u prvim danima terapije, a zatim se učestalost određivanja smanjuje ovisno o stabilnosti stanja (17). Vrijednost kalcija u serumu uobičajeno je stabilna i njegovo unošenje nije neophodno ako parenteralna prehrana traje kraće od dvije sedmice. Hiperkalcemija je često povezana sa zatajenjem bubrega ili malignošću. Gubitak magnezija je uobičajen kod većih gastrointestinalnih gubitaka (stoma, fistula, dijareje). Koncentracija albumina nije osjetljiv indikator uhranjenosti, zbog dugog vremena poluživota albumina (21 dan). Vrijednosti testova jetre rastu uobičajeno za vrijeme parenteralne prehrane. Razlozi za to su brojni uključujući pojačan unos glukoze, toksičnost litoholata, rast bakterija i dr.

Da bi se procijenio eventualni razvoj anemije, simptomi infekcije ili imunosupresivnost provode se hematološka određivanja iz pune krvi. Prosječni volumen eritrocita može ukazivati na tip anemije. Određivanje hemoglobina i hematokrita odražava ravnotežu tekućine. Elemnte

u tragu općenito nije potrebno određivati, ako parenteralna prehrana ne traje duže od tri mjeseca, izuzev cinka, jer se cink gubi kroz gastrointestinalni trakt.

Uz uobičajeno određivanje i praćenje te provođenje parenteralne prehrane, neka klinička stanja zahtijevaju posebnu pažnju: respiratorni, srčani, bubrežni, jetreni, gastrointestinalni poremećaj i sepsa (18).

Kod plućnih bolesnika koji teško izlučuju ugljen dioksid iz pluća može doći do respiratorne acidoze. Zbog mogućeg nastanka hiperhloremične metaboličke acidoze pri davanju hlorida prikladnije je davanje acetata. Zbog povećane ventilacije kod ovih bolesnika potreban je oko 15-25% veći unos energije. Posebno je važno pratiti vrijednost fosfata, kalija i kalcija budući da njihov deficit rezultuje daljim poremećajima respiratorne funkcije (19).

Bolesnicima s poremećajima rada srca parenteralnu prehranu treba davati u malom volumenu, uz praćenje koncentracije elektrolita, naročito natrija, kalija i magnezija (posebno kod bolesnika koji primaju diuretik, inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima ili digoksin). Upotrebom koncentrovanih otopina aminokiselina (17-18 gN/l) postiže se odgovarajući unos u malom volumenu. Budući da su srčani bolesnici u pravilu starije osobe može se smanjiti tolerancija na glukozu, pa je neophodno odrediti koncentraciju glukoze u krvi i mokraći.

Smanjnjem bubrežne funkcije smanjuje se i mogućnost održavanja homeostaze elektrolita i tekućine. Stoga je potrebno često određivanje elektrolita u serumu. Volumen tekućine kod bubrežnih bolesnika ograničava se upotrebom koncentrovanih otopina nutritivnih tvari. Hronični bubrežni bolesnici trebali bi primiti visok kalorijski, ali niski proteinski unos. Bolesnici na dijalizi gube oko 10 g proteina dnevno pa je potreba za bjelančevinama ovisno o tipu dijalize različita.

Kod bolesnika sa oštećenom jetrom prikladna je upotreba otopina aminokiselina sa razgranatim lancima (leucin, izoleucin, valin) jer su važne u uspostavi normalnog profila aminokiselina u plazmi, te u uspostavi ravnoteže azota. Pri težim oštećenjima jetre nije preporučena primjena emulzija masti. glukoza se primjenjuje uz pažljivo opterećenje zbog eventualne hiperglikemije, hipokalijemije i masne infiltracije jetre. Potrebne su i veće količine vitamina, naročito folata i vitamina K (20).

Kod bolesnika sa gastrointestinalnim gubicima treba obratiti pažnju na odnos tekućina i elektrolita. Najčešće se smanjuju koncentracije natrija, kalija, magnezija i bikarbonata.

Bolesnicima sa dijabetesom prikladan je energetska unos u obliku masti i to do 50% kalorijskih vrijednosti. Kod bolesnika sa poremećenom funkcijom pankreasa potrebno je pratiti

koncentraciju glukoze i acidobaznu ravnotežu zbog gubitka hidrogen karbonata te odrediti glukozu u krvi.

2. ZAKLJUČAK

Ishrana je proces kojim se lementi iz prirode asimiliraju i koriste za rast i razvoj, održanje zdravlja tkiva i organa, te kao medijatori fizioloških i metaboličkih procesa. U nedostatku pravilne ishrane mogu nastati različiti poremećaji odbrambenih mehanizama, zacjeljivanja rana, mišićna slabost i mentalni poremećaji. Ovi različiti efekti, osim zdravstvenih mogu imati veoma nepovoljan ekonomski uticaj kako na pojedince, tako i na društvo u cjelini.

Različite bolesti i brojni poremećaji funkcije probavnog sistema mogu dovesti do nastanka malnutricije. Malnutricija se koriguje adekvatnim i tačno proračunatim unosom hranjivih materija intravenskim ili enteralnim putem, što podrazumijeva procjenu nutritivnog statusa na osnovu: tjelesne težine, antropometrijskih mjera i biohemijskih parametara.

Nutritivna terapija čini sastavni dio liječenja velikog broja gastroenteroloških bolesnika. Osnovni modalitet nutritivnog liječenja je parenteralna prehrana. Enteralna prehrana ima brojne prednosti nad primjenom parenteralne prehrane, ali često tek njihova zajednička primjena može osigurati adekvatnu nutritivnu potporu ili terapiju. Parenteralna prehrana se preporučuje ako enteralna prehrana nije dovoljna ili nije izvodljiva.

Pravilna prehrana bolesnika je preduslov održanja svih energetske i metaboličkih procesa. Posljednjih godina spoznaja o parenteralnoj prehrani se promijenila. Kvantitativna naknada supstrata zamijenjena je specifičnom nutritivnom terapijom. Osnovne smjernice naglašavaju nutritivno stanje bolesnika, prema kojem treba odrediti kalorijske i druge nutritivne potrebe, te način i učestalost primjene. Klinička laboratorija ima važnu ulogu u dostizanju optimalne nutritivne njege.

Parenteralna prehrana je složena propisana terapija povezana kao svaka druga terapija sa potencijalnim rizikom od štetnih efekata. Propisivanje, sjedinjavanje i odvajanje parenteralne prehrane kod kritično oboljelih pacijenata su tri ključne komponente višestrukog procesa koji uključuju različite zdravstvene radnike: sestre, farmaceute i dijetetičare, koji često rade zajedno.

Literatura:

1. Krznarić Ž. Klinička prehrana u gastroenterologiji. *Medicus*, 2006; 15(1):169-181
Esencijalni nutrijent, izvor: Wikipedia http://hr.wikipedia.org/wiki/Esencijalni_nutrijent
(pristup vršen 29.05.2014.)
2. Nutrition and lab values, pdf. Izvor: <http://www.medlineuniversity.com> (pristup vršen
04.06.2014.)
3. Vranešić Bender D, Krznarić Ž. Malnutricija-pothranjenost bolničkih pacijenata,
Medicus 2008; 17(1):71-9.
4. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clin Nutr*
2001;20:265-9.
5. Rapp-Kesek D, Stahle E, Karlson TT. Body mass index and albumin in the
preoperative evaluation of cardiac surgery patients. *Clin Nutr* 2004; 23:1398-1404.
6. Artificial Nutrition Support in Clinical Practice Cambridge University Press,
Cambridge; 2001.
7. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed,
W.B.Saunders Philadelphia, 1999.
8. Krznarić Ž, Kolaček S, Vranešić D.B, Ljubas Kelečić D, Čuković-Čavka S,
Mijandrušić Sinčić B, Banić M, Borzan V. i sar. Hrvatske smjernice za primjenu enteralne
prehrane u Chronovoj bolesti. *Liječ Vjesn* 2010; 132:1-7.
9. Todorovska L. Nutritivni status kod starih osoba u Republici Makedoniji. *Glasnik*
Antropološkog društva Srbije, Novi Sad 2010; 46:227-236.
10. Bećirević-Lačan M, Bačić-Vrca V, Čepelak I, Božikov V, Romić Ž, Biruš M.
Parenteralna prehrana bolesnika. *Farm. Glas.* 59, 1/2003.
11. Taylor BE et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support
Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and
American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) *Crit Care Med.*
2016;44:390–438. [PubMed]

12. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28:387–400. [PubMed]
13. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006;25:210–223. [PubMed]
14. Hvas CL, Farrer K, Donaldson E, Blackett B, Lloyd H, Forde C, Garside G, Paine P, Lal S. Quality and safety impact on the provision of parenteral nutrition through introduction of a nutrition support team. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:1294–1299. [PubMed]
15. Cotogni, P. Management of parenteral nutrition in critically ill patients. *World J Crit Care Med.*, 2017 Feb 4; 6(1): 13–20. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295165/> (pristup 11.2.2018.)
16. Gidden F, Skenlin A. Laboratory support of the Clinical nutrition service, *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000; 38(8):693-714.
17. Veldee M.S. Nutritional Assessment, Therapy and Monitoring: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, Ed. Burtis C.A, Ashwood R.E, W.B. Saunders Company 2001.
18. Grant J.P. Nutrition care of patients with acute and chronic respiratory failure, *Nutr. Clin. Pract.* 1994; 9:11-17.
19. Barton R.G. Nutrition support in critical illness. *Nutr. Clin. Pract.* 1994; 9:127-139.
20. Klinička primena enteralne nutricije, izvor: <http://www.supa.pharmacy.bg.ac.rs/assets/7595> (pristup vršen 12.07.2014.)

UTICAJ POVIŠENOG SADRŽAJA UGLJENIKA NA MIKROSTRUKTURNE
PROMJENE MATERIJALA KATALITIČKE CIJEVI REFORMERA OD AUSTENITNE
VATROOTPORNE LEGURE HK-40, ASTM A 297

Hasan Osmić¹, Edis Đedović^{2,3}

¹*Klinika za onkologiju i radioterapiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Bosna i
Hercegovina*

²*Služba za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Bosna i
Hercegovina*

³*Odsjek za fiziku, Univerzitet u Tuzli, Bosna i Hercegovina*

Sažetak

Cilj: U ovom radu predstavljena je tehnika planiranja 3 – dimenzionalnog konformalnog radioterapijskog tretmana karcinoma prostate sa 7 fotonskih polja. Cilj je postići što bolju raspodjelu doze za ciljni volumen i istovremeno maksimalno poštediti organe od rizika.

Metode: na CT simulatoru izvršena je simulacija pacijenta, a na FOCAL sistemu za planiranje ocrtan je ciljni volumen i organi od rizika. Potom je načinjen 3 – dimenzionalni konformalni radioterapijski plan na XiO sistemu za planiranje korištenjem šest djelimično opozitnih polja zračenja: APOL – PAOD, APOD – PAOL i LLAT – DLAT, te jednog direktnog polja AP. Za sva polja zračenja i u sve tri faze dodata je margina od 1 cm u odnosu na veličinu ciljnog volumena, a energija svih polja je 15 MV. Za podešavanje oblika polja prema ciljnom volumenu korišten je sistem multilif kolimatora. Evaluacija radioterapijskog plana izvršena je kvalitativno – vizuelnim pregledom izodoznih linija koje predstavljaju 95 % propisane doze i kvantitativno – analizom DVH: analizom doza za ciljni volumen i organe od rizika i računanjem indeksa homogenosti i konformnosti.

Rezultati: kvalitativnom analizom 95 % izodozne linije za sva tri ciljna volumena može se utvrditi da ona dobro fituje konturu ciljnog volumena. Na osnovu podataka sa DVH za svaki od ciljnih volumena izračunati su: indeks homogenosti čija je vrijednost oko 1 za sva tri ciljna volumena; indeks konformnosti za prva dva ciljna volumena ima vrijednost 1 i 0.82, respektivno, dok je za ciljni volumen u trećoj fazi njegova vrijednost 0.34. u pogledu organa od rizika za rektum su dobijene vrijednosti: $V_{70} = 2.84$, $V_{65} = 23.24$, $V_{60} = 38.58$, $V_{50} = 64.21$; za bešiku: $V_{70} = 10.39$, $V_{65} = 24.18$; za femure: desni - $V_{50} = 0$, $D_{max} = 45.98$, lijevi - $V_{50} = 0$, $D_{max} = 46.80$.

Zaključak: na osnovu dobijenih rezultata uočljiva je prednost tehnike zračenja rektuma primjenom 3 – dimenzionalne konformalne radioterapije sa sedam polja u pogledu postizanja homogene raspodjele propisane doze na ciljni volumen i zaštite okolnog tkiva (HI vrijednosti oko 1), konformnije isporuke doze na ciljni volumen (CI vrijednosti oko 1 za slučaj 95 % propisane doze) kao i poštediti organe od rizika.

ključne riječi:

Karcinom prostate, 3 – dimenzionalna konformalna radioterapija, ciljni volumen, organi od rizika.

Summary

Aim: In this paper the technique of the three dimensional conformal radiation therapy of a prostate cancer with seven photon fields was presented. The aim is to ensure as much as better isodose distribution of a prescribed dose for a target volume and, in the same time, maximally spares the organs at risk.

Methods: The CT simulation of a patient was performed on the Philips Briliance 64 CT simulator. Delineation of the planning treatment volumes and organs at risk has been done on the FOCAL planning system. A three dimensional conformal treatment plan was made on the XiO treatment planning system using six partially opposite fields: APOL – PAOD, APOD – PAOL and LLAT – DLAT, and an one direct AP field. The margins of 1 cm on the treatment planning volumes for all treatment fields were added. For all treatment fields, the photon beam energy of 15 MV has been used. For adjusting a shape of the treatment fields according to the treatment planning volumes, the system of the multi leaf collimators was used. The radiotherapy plan was evaluated qualitatively – a visual inspection of the 95 % isodose lines, and quantitatively – an analysis of DVH: a dose analysis for the target volumes and organs at risk and calculating homogeneity and conformity index.

Results: from the qualitative analysis of the 95 % isodose lines for every of the three treatment volumes it is evident that 95 % isodose lines are fitting the contours of the treatment volumes. On the basis of DVH's analysis for every of the three treatment volumes was calculated: homogeneity index with a value of about 1 for every of the three treatment volumes; conformity index with a value equal to 1 and 0.82 for the first and the second treatment volume, respectively, and the value equal to 0.34 for the third treatment volume. For organs at risk the following values were obtained: rectum $V_{70} = 2.84$, $V_{65} = 23.24$, $V_{60} = 38.58$, $V_{50} = 64.21$; bladder: $V_{70} = 10.39$, $V_{65} = 24.18$; femoral heads: right - $V_{50} = 0$, $D_{max} = 45.98$, left - $V_{50} = 0$, $D_{max} = 46.80$.

Conclusions: according to the obtained results: a homogeneity of the prescribed dose distributions in the treatment volumes and the protection of the organs at risk (HIs have the values of about 1), a conformity of the dose delivering to the treatment volumes (CI values are about 1 in the case of 95 % of the prescribed doses), the advantages of the using the three dimensional conformal technique with the seven treatment fields for a prostate cancer irradiation is evident.

key words:

Prostate carcinom, 3 – three dimensional conformal radiotherapy, treatment volume, organ at risk.

Uvod

Najčešći karcinom kod muškaraca i drugi uzročnik smrti uzrokovane malignim oboljenjem je karcinom prostate[1]. Rizik za oboljenje od karcinoma prostate raste s godinama i najveći broj slučajeva obolijevanja javlja se u dobi između 60 i 79 godina – jedna osmina ukupno oboljelih, dok je rizik kod muškaraca mlađih od 40 godina 1/10 000[2]. Relativna stopa preživljavanja nakon liječenja, uzimajući u obzir sve stadije oboljenja, iznosi 5 godina u 99% slučajeva, 10 godina u 98% slučajeva i 15 godina u 96% slučajeva[3].

Radioterapijski tretman karcinoma prostate podrazumijeva upotrebu jonizirajućeg zračenja (fotonskog snopa energije od 6 MV do 18 MV u zavisnosti od mogućnosti radioterapijskog aparata) u svrhu isporučivanja doze na ciljni volumen uz istovremenu poštedu okolnih struktura koje predstavljaju organe od rizika. U slučaju karcinoma prostate isporučuje se doza od 72 Gy do 79.2 Gy u jednakim dnevnim frakcijama od po 1.8 Gy/fr do 2 Gy/fr za niskorizični karcinom prostate, odnosno 75.6 Gy do 79.2 Gy u jednakim dnevnim frakcijama od po 1.8 Gy/fr do 2 Gy/fr za visokorizični karcinom prostate[4]. Organi od rizika su rektum, mokraćna bešika i femoralne kosti. U slučaju standardnog fracionisanja (1.8 Gy/fr ili 2 Gy/fr) restrikcije za organa od rizika su: rektum - $V_{75} < 15\%$, $V_{70} < 20\%$, $V_{65} < 25\%$, $V_{60} < 35\%$, $V_{50} < 50\%$; bešika - $V_{75} < 25\%$, $V_{70} < 35\%$, $V_{65} < 50\%$ R5; femoralne kosti - $V_{50} < 5\%$ R6.

Kako su organi od rizika smješteni vrlo blizu tretmanskog volumena (rektum i bešika) i jednim svojim dijelom se nalaze u polju zračenja (rektum, bešika i femoralne kosti) pokazuje se neophodnim upotreba više polja zračenja kako bi se poštedjele okolne strukture od nepotrebnog ozračivanja. To je još više važno kada se uzme u obzir i značajan iznos propisane doze na tretmanski volumen u odnosu na restrikcije za rizične organe, kao i visoka relativna stopa preživljavanja pacijenata.

Standardna boks tehnika (četiri opozitna polja: AP – PA i RLAT – LLAT polje) neprikladna je sa stanovišta zaštite organa od rizika. U ovom radu predstavljena je i ukratko analizirana tehnika zračenja karcinoma prostate sa 6 opozitnih polja: APOD – PAOL, APOL – PAOD, RLAT – LLAT i jednog direktnog AP polja, kojom se postiže značajna pošteda organa od rizika, sukladno restrikcijama za te organe, kao i preciznija isporuka doze na definisani ciljni volumen.

Metode

Za planiranje 3 – dimenzionalnog konformalnog radioterapijskog tretmana sa sedam polja zračenja odabran je pacijent kome je, na osnovu MRI nalaza, utvrđeno postojanje ekspanzivnog procesa desnog lobusa prostate bez direktnih MRI znakova ekstrakapsularne ekstenzije i bez infiltracije seminalnih vezikula i sa suspektnim fokusom patološkog supstrata i u lijevom lobusu navedene infiltracije. Pacijentu je propisan radioterapijski tretman u tri faze sa dozom od: 46 Gy u 23 frakcije na PTV₁, 20 Gy u 10 frakcija na PTV₂ i 6 Gy u 3 frakcije na PTV₃.

ct simulacija i konturisanje tretmanskog volumena

Simulacija pacijenta u standardnom, supinacijskom, položaju urađena je na CT simulatoru Philips Brilliance 64 primjenom standardnog CT - protokola za snimanje pelvisa – debljina slajsa 5 mm, pitch faktor 1, FOV 500, napon cijevi 120 kV i punjenje cijevi 200 mAs.

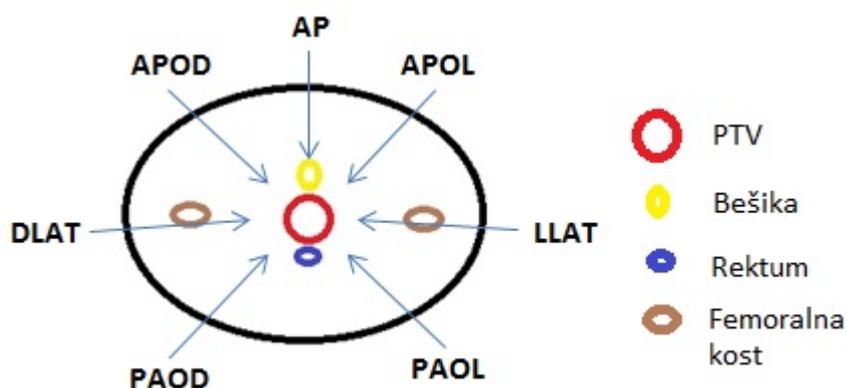
Po završetku CT simulacije urađeno je konturisanje planiranog tretmanskog volumena na dobijenom CT snimku, na FOCAL sistemu za planiranje radioterapijskog tretmana, za sve tri faze – PTV1, PTV2 i PTV3, kao i organa od rizika: rektum, bešika i femoralne kosti.

planiranje i analiza radioterapijskog tretmana

Na XiO sistemu za planiranje radioterapijskog tretmana načinjen je 3DCRT plan zračenja pacijenta. Pri planiranju korišteno je šest djelimično opozitnih polja zračenja: APOL – PAOD, LLAT – DLAT, APOD – PAOL, i jedno direktno AP polje. Uglovi gentrija za polja PAOD i PAOL podešeni su tako da se donje granice ovih polja, posmatrano u transverzalnoj ravni, poklapaju sa donjim granicama njima opozitnih polja, APOL i APOD respektivno.

Geometrijski aranžman polja zračenja prikazan je na Slika 1.

Slika 1 Aranžman polja zračenja



Podešavanje oblika polja prema PTVu urađeno je pomoću MLCa na način da je na svaki PTV dodata margina od 1 cm. Za sva polja korištena je energija fotonskog snopa od 15 MV.

Izocentar polja nalazi se u centru tretmanskog volumena, a tačka normiranja doze se poklapa sa izocentrom. Težinska raspodjela doza po poljima podešena je tako da radioterapijski plan u cjelini, uzimajući u obzir sve tri faze, zadovoljava uslove pokrivenosti planiranog tretmanskog volumena propisanom dozom – 95 % izodozna kriva pokriva 95 % planiranog tretmanskog volumena za svaki od tri PTVa, kao i restrikcije doza za organe od rizika (rektum, bešika, femoralne kosti) prema QUANTEQ i RTOG preporukama [5,6].

Evaluacija tretmanskog plana izvršena je kvalitativno – vizuelnim pregledom obuhvaćenosti tretmanskog volumena 95 % izodoznom krivom na svakom od slajsova CTa, i kvantitativno – analizom DVH - D_{max} , $D_{99\%}$, $D_{95\%}$, $D_{92\%}$, HI i CI za sva tri PTVa, kao i analizom doza za organe od rizika i njihovim poređenjem sa preporukama. Dva objektivna parametra za evaluaciju radioterapijskog plana su indeks homogenosti, HI, i indeks konformnosti, CI. Indeks homogenosti definiše se kao[7]

$$HI = \frac{D_{max}}{D_p} \times 100 \quad 1$$

gdje je D_{max} predstavlja maksimalnu dozu, a D_p propisanu dozu za ciljni volumen. Ovaj indeks daje nam podatak o uniformnosti raspodjele doze na ciljnom volumenu. Vrijednost $HI > 1$ znači veću heterogenost doze u PTVu.

Indeks konformnosti definiše se kao[8]

$$CI = \frac{PTV_{PD}}{PIV} \quad 2$$

gdje PTV_{PD} predstavlja volumen planiranog ciljnog volumena pokriven propisanom dozom, a PIV iznos ciljnog volumena za koji je propisana doza. U slučaju kada je $CI = 1$ kažemo da je 100 % propisane doze isporučeno na planirani ciljni volumen. Veća vrijednost CI od 1 znači i lošiju konformnost doze za planirani ciljni volumen.

rezultati i diskusija

Za dobijanje 3DCRT plana koji bi zadovoljio zahtjeve u pogledu pokrivenosti PTVa odgovarajućim procentom propisane doze – najmanje 95 % propisane doze pokriva 95 % PTVa, te restrikcija doza za organe od rizika korišteno je šest djelimično opozitnih polja i jedno direktno polje zračenja. Specifikacije svakog od polja – ugao gentryja i kolimatora kao i težinski iznos propisane doze, date su u Tabela 1. Za tri faze ukupno je načinjeno 21 polje



zračenja (po 7 za svaku od faza). Specifikacije polja prikazane u Tabela 1 iste su za svaku od faza s tim što su veličine i oblik polja prilagošeni različitim PTVovima (PTV1, PTV2 i PTV3).

	APOL	PAOD	APOD	PAOL	LLAT	DLAT	AP
Ugao gentrija	30	207	330	157	93	267	0
Ugao kolimatora	90	270	270	90	250	110	0
Težina (% D)	17.4 %	14 %	17.4 %	14 %	16.3 %	16.3 %	4.6 %

Tabela 1 Specifikacije polja zračenja

Na AP polja (APOL, APOD i AP) ide najveći iznos (težina – procenat propisane doze, D_p) propisane doze, ukupno 39.4 % ($72 \text{ Gy} \times 0.394 = 28.368 \text{ Gy}$) kako bi se više zaštitio rektum, koji je kao organ od rizika osjetljiviji od bešike. Korištenjem 4 opozitna polja APOL – PAOD i APOD – PAOL, te jednog direktnog AP polja utiče se na smanjenje doze koju primaju femoralne kosti, obzirom da na lateralna polja koja direktno zahvaćaju ove organe od rizika odlazi samo 32.6 % ($72 \text{ Gy} \times 0.326 = 23.472 \text{ Gy}$) ukupne propisane doze. Ovakvom geometrijskom raspodjelom polja zračenja utiče se i na iznos volumena koji je obuhvaćen 95 % izodoznom linijom tako da 95 % izodozna linija vrlo dobro pokriva PTV s jedne strane, dok s druge strane zahvata vrlo malo tkiva, izvan konture PTVa, koje nije predviđeno za tretiranje. Oblik, geometrijski odnos polja zračenja u odnosu na PTV i organe od rizika, kao i pokrivenost PTVa 95 % izodoznom linijom u izocentru prikazan je na Slika 2.

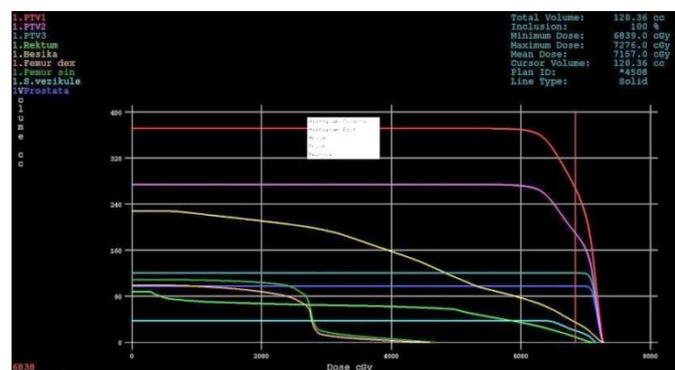
Slika 2 Geometrijski aranžman svih sedam polja zračenja – A) faza 1, 46 Gy, 2 Gy/fr; B) faza 2, 20 Gy, 2 Gy/fr; C) faza 3, 6 Gy, 2 Gy/fr.

Vizuelnom analizom može se primjetiti da, u sve tri faze, 95 % izodozna linija dosta dobro fituje konturu PTVa. Također se može vidjeti da je 100 % izodozna linija pomjerena više prema bešici što je i bio cilj ovakve geometrijske raspodjele i raspodjele težina po poljima kako bi se više poštedio rektum, koji je prema restrikcijama osjetljiviji organ od rizika u odnosu na bešiku.

Analizom DVH (

Slika 3) u slučaju objedinjenja sve tri faze, dobijeni su podaci za planirane ciljne volumene (Tabela 2) na osnovu kojih su izračunate vrijednosti HI i CI za sva tri PTVa (

Tabela 3).



Slika 3 DVH za sve tri faze - objedinjeno

	PTV ₁	PTV ₂	PTV ₃
D _{max} (Gy)	46.92	20.18	6.07
PTV _{PD} (cc)	371.64	226.31	40.28
PIV (cc)	371.64	274.25	120.36

Tabela 2 Numeričke vrijednosti parametara dobijene analizom DVH

Vrijednosti HI i CI za sva tri PTVa predstavljene su u

Tabela 3.

	PTV ₁	PTV ₂	PTV ₃
HI	1.02	1.01	1.01
CI	1.00	0.82	0.34

Tabela 3 Vrijednosti HI i CI za sva tri PTVa

Iz

Tabela 3 vidi se da su vrijednosti HI neznatno veće od 1 što sugerise da je, u slučaju sva tri PTVa, doza homogeno rasporešena na ciljni volumen. U slučaju vrijednosti CI ona je za PTV₁ jednaka jedinici pa možemo reći da je 100 % propisane doze isporučeno ciljnom volumenu; u

slučaju PTV₂ vrijednost CI je nešto manja od 1, što je inače čest klinički slučaj[9], pa se može zaključiti da propisana doza sasvim ne pokriva planirani ciljani volumen; ovo je posebno slučaj kod PTV₃ gdje je CI = 0.34. Međutim, u oba slučaja – PTV₂ i PTV₃, vrijednosti CI ako uzmemo PTV_{95%} (iznos volumena PTVa pokriven sa 95 % propisane doze) su 265.0 i 120.36, respektivno. Koristeći ove vrijednosti u relaciji 2 dobijamo za CI vrijednosti 0.97 i 1.00 za PTV₂ i PTV₃, respektivno. Možemo dakle reći je i u ova dva ciljna volumena više od 95 % propisane doze isporučeno PTVu.

Analizom DVH za sve tri faze objedinjeno, dobijeni su podaci o dozama koje primaju organi od rizika i izvršeno poređenje sa preporučenim restrikcijama (Tabela 4).

	Rektum		Bešika		Femuri		
	DVH	QUANTEQ	H	QUANTEQ		H	RTOG
V ₇₀ (%)	2.84	< 20	109	< 35	(desno)V ₅₀ (%)	0	< 5
V ₆₅ (%)	234	< 25	8	< 50	(desno)D _{max} (Gy)	45.8	-
V ₆₀ (%)	388	< 35	-	-	(lijevo)V ₅₀ (%)	0	< 5
V ₅₀ (%)	64.21	< 50	-	-	(lijevo)D _{max} (Gy)	46.80	-

Tabela 4 Rezultati DVH za organe od rizika i poređenje sa QUANTEQ i RTOG preporukama

Iz Tabela 4 može se zaključiti da: u slučaju rektuma restrikcije su zadovoljene za volumene koji primaju dozu 70 Gy i 65 Gy, dok su one prekoračene za iznose volumena koji primaju dozu od 60 Gy i 50 Gy; u slučaju bešike restrikcije su u potpunosti zadovoljene kao i u slučaju femoralnih kostiju.

Da bi se detaljnije i sa većom sigurnošću utvrdile prednosti tehnike sedam polja u odnosu na standardnu boks tehniku, kod radioterapijskog tretiranja karcinoma prostate, potrebno je izvršiti opsežnije istraživanje koje bi uključivalo veći broj pacijenata i poređenjem obje tehnike.

Ipak, iz priloženih rezultata, kvalitativne i kvantitativne analize radioterapijske tehnike zračenja karcinoma prostate sa sedam fotonjskih polja, možemo zaključiti da:

- Tehnika sedam fotonjskih polja je pogodna i za vrlo zahtjevne slučajeve, kada je potrebno ozračiti daleko veći ciljani volumen. Korištenjem više polja, u slučajevima kada je ukupna propisana doza veća od 72 Gy, moguće je zadovoljiti restrikcije za organe od rizika jer većim brojem polja se u značajnoj mjeri zaobilaze rizične strukture i smanjuje doprinos na njih.
- Postiže se bolja homogenost doze na ciljani volumen (HI vrijednosti su vrlo blizu 1), a time i poštediti struktura izvan ciljnog volumena.

- Izodozna linija koja odgovara propisanoj dozi vrlo dobro fituje konturu ciljnog volumena ($CI = 1$ u slučaju PTV_1), ili je to pak slučaj sa izodoznom linijom koja predstavlja 95 % propisane doze ($CI = 0.97$ i $CI = 1.00$ za PTV_2 i PTV_3 , respektivno).
- Obzirom da su bešika i femoralne kosti, kao organi od rizika, vrlo dobro pošteđeni u smislu restrikcije doza za ove organe, moguće je postići još bolji rezultat kako bi se pošteđio rektum na način da se AP i lateralnim poljima dodatno povećaju težine kako bi se smanjio doprinos iz PA polja, koja znatno doprinose dozi na rektum.

Skraćenice:

CT – computer tomography, DVH – dose volume histogram, MRI – Magnetic resonance imaging, MLC – multi leaf collimator, 3DCRT – tree dimensional conformal radiotherapy, AP – anterior-posterior, PA – posterior-anterior, LAT – lateral, PTV – planning treatment volume, QUANTEC - Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic, HI – homogeneity index, CI – conformity index.

Literatura:

1. Garnick MB (1993) Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 118(10):804–818
2. American Cancer Society (2008) American Cancer Society: cancer facts and figures 2008. American Cancer Society, Atlanta, GA
3. The American Cancer Society medical and editorial content team: Survival Rates for Prostate Cancer, Last Medical Review: December 18, 2017, American Cancer Society, Atlanta, GA
4. Gregory M.M. Videtic, Andrew D. Vassil: Handbook of treatment planning in Radiation Oncology, Demos Medical Publishing, New York, 2011.
5. QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic): *IJROBP*, 76 (2), Suppl, Mar 1, 2010
6. RTOG protocols: www.rtog.org; RTOG GU consensus: Lawton CAF et al., *IJROBP*, 2009.
7. Van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:731–6.

8. Collins SP, Coppa ND, Zhang Y, Collins BT, McRae DA, Jean WC. Cyberknife radiosurgery in the treatment of complex skull base tumors: Analysis of treatment planning parameters. *Radiat Oncol.* 2006;1:46.
9. Suk L., Yuan J. C. and Chul Y. K. Physical and Radiobiological Evaluation of Radiotherapy Treatment Plan. InTech Open Access Science, Technology and Medicine book publisher, 2015.

PREKANCEROZE -
POVEZANOST SA DIJABETES MELITUSOM

Elvis Saletović, Evropski uniuverzitet "Kallos" Tuzla, JZU Tuzla

Sažetak:

Oralne prekancerozne lezije su patološke promijene koje se mogu transformirati u maligne lezije. Prekancerozne oralne lezije označavaju morfološki promijenjeno tkivo u kojem se kancerizacija pojavljuje s mnogo većom vjerovatnoćom nego u naizgled nepromijenjenoj oralnoj sluznici kontralateralne strane „ (SZO) .

Prekanceroze su patološki procesi koji imaju tendenciju prelaska u zloćudnost. Pojam prekanceroze uveden je godine 1896. na III. međunarodnom kongresu dermatologa u Londonu, uveo ga je Dubreuil. A Bloch je 1932. ovaj pojam definisao kao prekancerozne patološke promjene koje prije ili kasnije prelaze u karcinom.⁶ Iste se promjene dešavaju i na oralnim sluznicama pa stomatolozi imaju bitnu ulogu u prevenciji zloćudnih promjena usta putem diferencijalne dijagnoze i rane dijagnoze oralnih prekanceroza. Sve sa ciljem da se iz usne šupljine na vrijeme eliminišu svi lokalni etiološki faktori koji mogu pridonjeti nastanku prekanceroza.

Prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) oralne prekanceroze se dijele na :

1. Oralne prekancerozne lezije
2. Oralna prekancerozna stanja

Abstract:

A precancerous lesion is a morphologically altered tissue in which oral cancer is more likely to occur than in its apparently normal counterpart (WHO). Precancerous conditions of the mouth are more likely to develop into cancer. The term precancerous was introduced by Dubreuil in 1896, during the III international congress of dermatology. In 1932, Bloch described this term as a precancerous pathological condition which is sooner or later transformed into cancer. The same changes can occur in oral tissues so dentists are important to eliminate local etiological factors which can cause precancerous lesions. These precancerous lesions include leukoplakia, erythroplakia and the palatal lesions of heavy smokers. WHO recommended two terms:

1. oral precancerous lesions
2. oral precancerous condition

Key words: oral precancerous, diabetes mellitus

Uvod

Mogući etiopatogenetski mehanizam za kancerizaciju oralnih sluznica

Dokazano je da primarnu ulogu u nastanku premalignih i malignih bolesti svih tkiva uključujući i oralnu sluznicu, imaju slobodni radikali. Slobodni radikali su bioproducti kisika koji se u procesu oksidacije tkiva oslobađaju zajedno sa energijom nužnom za život stanice i u pravilu su vrlo nepostojani. Slobodni radikali mogu oštetiti sve stanične elemente. U slučaju premalignih i malignih bolesti u inicijalnom stadiju oštećuju staničnu DNA, a zatim upravljaju nizom staničnih reakcija u kojima se oslobađa još više slobodnih radikala. Oni su stalni iritansi za vrijeme dugog latentnog perioda razvoja zloćudnih tumora. Dakle, u premalignoj fazi polako ali sigurno razaraju napadnuto tkivo. Najnovija istraživanja potvrđuju značaj sekretornog statusa u etiopatogenezi premalignih i malignih bolesti. Važno je navesti da razlike u ekspresiji antigena krvnih grupa u epitelnim stanicama, mogu biti inicijalni pokazatelj premaligne, odnosno maligne orijentacije oralnog epitela (1).

Onkogeni su geni koji svojim djelovanjem dovode do poremećaja regulacije ćelijske diobe uzrokujući zloćudne tumore. Nastaju mutacijom normalnih staničnih gena, takozvanih protoonkogeni koji sudjeluju u kontroli ćelijskog ciklusa. Proteinski produkti protoonkogeni imaju ključnu ulogu u regulaciji proliferacije i diferencijacije ćelija. Protoonkogeni su odgovorni za autonoman rast zloćudnih stanica koje rastu i bez vanjskih faktora rasta ne odgovaraju na normalne kontrolne mehanizme (1).

Ljudske ćelije imaju prirodne mehanizme u borbi protiv raka. To su organele – mitohondriji, ali one trebaju okidač da bi postale efektne. Poremećaji sluznice usne šupljine (benigni i premaligni) koji su vezani za abnormalnosti keratinizacije epitela pripadaju oralnim prekancerozama. Oni mogu biti :

- hereditarni - bijeli spužvasti nevus, leukoedem,
- reaktivni, uzrokovan mehaničkim, hemijskim, toplinskim i radijacijskim ozljedama, čija su posljedica nastanak ortokeratoze, parakeratoze, akantoze, diskeratoze
- imunosni - oralni lihen, lupus erythematosus

- infekcijski - kandidijalna leukoplakija, vlasasta leukoplakija, sifilitična leukoplakija
- idiopatski – linqua villosa, linqua geographica
- neoplazmatski- epitelna displazija (diskeratoza), karcinomi (in situ, planocelularni, verukozni) (6).

Oralne se prekanceroze dijele na:

- prekancerozne promjene ili obligatne prekanceroze (leukoplakija, eritroplakija, oralni lihen, aktinički heilitis, kandidijalna leukoplakija);
- prekancerozna stanja ili fakultativne prekanceroze (morsicatio- buccarum, lingue, labii; palatitis nicotinicus, lupus erythematosus discoideus, bijeli spužvasti nevus, submukozna fibroza, glossitis luetica, Plumer – Vinstonov sindrom, xeroderma pigmentosum);
- pareneoplastični sindromi usta (6).

Po učestalosti i kliničkom značaju sa aspekta stomatologije najbitnije od navedenih prekanceroznih promjena su : leukoplakija, eritroplakija,oralni lihen, aktinički heilitis, te kandidijalna leukoplakija. U zonu interesa ovog rada uzeli smo leukoplakiju, eritroplakiju, te oralni lihen i zbog toga će u nastavku biti detaljno obrađene .

Klinička ispitivanja su pokazala da kod nastanka velikog broja prekanceroznih stanja veliku ulogu igraju faktori kao što su : konzumiranje žestokih alkoholnih pića, kafe, pušenje, osim toga tu su još i zračenje te različite kancerogene supstance (7).

Uz klinički pregled i anamnezu najčešće je potrebno provesti i druge dijagnostičke metode da bi se dala prava dijagnoza. Terapija podrazumjeva prvenstveno uklanjanje etiološkog faktora koji je doveo do razvoja patološke promjene, a ukoliko se radi o sistemskej promjeni neophodna je suradnja sa doktorom opšte prakse. Pošto je tema rada odnos prekanceroznih lezija sa dijabetes melitusom, u prvom dijelu rada ću nešto reci o samom dijabetes melitusu. Razna istraživanja su se bavila vezom između dijabetes melitusa i prekanceroznih stanja. Tako je Sanini (2010) zaključio da je prevalenca oralno mukoznih lezija znatno veća kod pacijenata sa dijabetes melitusom u odnosu na one koji ne boluju od ove bolesti. Međutim ovom studijom nije uočena povezanost diabetes melitusa i oralnih prekanceroznih lezija. Tačnije u njegovm istraživanju od

420 pacijenata sa dijabetesom u 2 pacijenta je dijagnosticiran lichen planus (kojeg u kontrolnom pregledu nije bilo) (2).

Mnoge publikacije su dokazale da je dijabetes melitus riziko faktor za razvoj parodontalnih bolesti i različitih inflamatornih lezija oralne mukoze. Moguća korelacija između dijabetes melitusa te oralnih premalignih stanja predmet je studije koje su vršili Ujpal i saradnici (2004). A zaljučak njihove studije je da diabetes melitus i pušenje znatno povećavaju rizik razvoja prekanceroznih lezija i tumora (22).

Bastos (2011) je zaključio da pacijenti sa dijabetes melitusom pokazuju povećanu prevalencu oralnih mukoznih alteracija uz značajan postotak potencijalnih malignih poremećaja (10).

Dijabetes Mellitus

Dijabetes melitus je hronični metabolički poremećaj za koji je karakteristična hiperglikemija sa posljedicom defektne sekrecije ili aktivnosti inzulina (1).

To je jedno on najčešćih endokrinih oboljenja.

Etiopatogeneza

U etiologiji ove bolesti su genetička predispozicija i spoljašnji faktori koji oštećuju beta stanice pankreas i dovode do disbalansa metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina (1). Moguć je razvoj ove bolesti i nakon direktnog djelovanja na beta ćelije Langerhansovih otočića kod pankreatitisa, karcinoma pankreasa i virusa parotitisa, i to je sekundarni dijabetes. Od faktora u nastanku dijabetesa koje ne treba zanemariti svakako su gojaznost, fizička neaktivnost te trudnoća koja može latentni oblik dijabetesa pretvoriti u manifestni.

Klinička slika

Dijabetes melitus je klasificiran na tip I (insulin ovisni) i tip II (insulin neovisni). Opšti simptomi dijabetes melitusa tip I i tip II su:

- gubitak tjelesne težine,
- polidipsija,
- poliurija,
- polifagija,
- hiperglikemija,
- glikozurija,
- pruritus (7).

Oralna simptomatologija varira od vrlo blage do teške. Intenzitet oralnih promjena u izravnoj je korelaciji sa stupnjem bolesti, tj. patološke su promjene to intenzivnije što je viša razina glukoze u krvi te ukazuju na nekontroliranu bolest i potrebu za sistemskom terapijom. Smatra se da je uzrok tome pad rezistencije oralnih struktura na infekciju, a s njom i smanjena opća otpornost organizma.

Patognomični simptomi za dijabetes melitus su:

- Halitosis (zadah po acetonu, često se uspoređuje sa mirisom trulog voća)
- Resorpcija alveolarne kosti

Ostale promjene su :

- multipli parodontalni apscesi (recidivi)
- kserostomija,
- usporeno zarastanje rana,
- infekcija,
- oralne ulceracije,
- kandidijaza i
- žarenje i peckanje u usnoj duplji (5).

Narušen imunološki sistem, povećana gustoća pljuvačke, smanjenje IgA i IgM uz smanjenu baktericidnu ulogu, a povećana fermentativna funkcija pljuvačke pogodan su medij za razvoj oralne kandidijaze te erozija, ulkusa i ulceracija. Kandidijaza je obično u kombinaciji sa

žarenjem i peckanjem. Oralne sluznice su inflamirane, edematozne sa čestim bijelim Candida ili hiperkeratotičnim plakovima. Uz to se javlja makroglosija sa linguom plikatom, te fisure na rubovima usana (7).

Osjećaj žarenja i peckanja u usnoj šupljini posljedica je patoloških promjena koje zahvataju nerve u oralnoj regiji. Promjene u pacijenata sa dijabetes melitusom odražavaju se u usnoj šupljini i na parodontcijum, uz uzajamnu korelaciju dužine trajanja, stepena reguliranosti dijabetes melitusa, te godina starosti. Za pacijente koji boluju od dijabetes melitus od veliko je značaja dobro održavanje oralne higijene, jer su studije potvrdile da to može smanjiti razaranja parodontalnih tkiva na isti nivo kako kod zdravih osoba.

Hronična hiperglikemija dovodi do različitih patoloških promjena kod udaljenih organa. Ove promjene se mogu podijeliti u:

- makrovaskularne (srce, mozak, ekstremiteti)
- mikrovaskularne (oci, bubrezi, nervno tkivo) komplikacije.

Vaskularne komplikacije nastaju kao posljedice arteroskleroze i mikroangiopatija (Lynch, Brightman, Greenberg 1994).

Kod makroangiopatija (kakva je primjerice ateroskleroza) masnoće i ugrušci začepljuju veće arterije i masovno blokiraju protok krvi u cijelim organima ili dijelovima organa.

Mikrovaskularna ostećenja izazivaju proliferaciju endotelnih stanica, promjene u bazalnoj membrani i promjene funkcije endotelnih stanica. U središtu patogenetskih mehanizama su promjene na krvnim sudovima. Promjene su dvojake po svojoj prirodi. Ako zahvataju velike i srednje arterije u vidu su arterosklerotičnih promjena, a ako su zahvaćeni mali krvni sudovi, arteriole, kapilari i venule, opisuju se kao mikroangiopatije (to je zadebljanje bazalne membrane arteriola, kapilara i venula). Promjene se manifestuju nagomilavanjem masnih kiselina na endotelu kapilara. Izmjenjeno je i ponašanje neutrofilnih granulocita. Dolazi do pada fagocitoze, dijapedeze, a smanjena je i adhezija i hemotaksija. Patogenetski mehanizmi koji uzrokuju nastanak parodontalne bolesti kod bolesnika sa dijabetes melitusom su : poremećeni metabolizam kolagena; vaskularne promjene; promjenjena subgingivalna bakterijska flora; poremećena funkcija polimorfonukleara (7).

Međuzavisnost dijabetes melitusa i oralnog lihenisa prisutna je kod pacijenta sa dodecenijskim i postdecenijskim dijabetes melitusom u iznosu od 10,71%. (1).

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze i simptoma bolesti (poliurija, polifagija, polidipsija). Po Heljiću dijagnoza dijabetesa se relativno lako uspostavlja u bolesnika sa prisutnim simptomima bolesti, dovoljan je slučajno uzet uzorak krvi u kojem je nađen vrijednost glukoze u krvi viša od 11,1 mmol/L.

- Dokazana hiperglikemija uz postojanje klasičnih simptoma bolesti te biohemijski potvrđen poremećaj intermedijernog metabolizma daju pozitivan dokaz bolesti.
- Dokazana hiperglikemija ali nepostojanje klasičnih simptoma bolesti međutim prisustvo faktora rizika potvrđuju dijabetes mellitus.
- Dokazana hiperglikemija ali nepostojanje klasičnih simptoma uz vrijednosti glikemije u OGTT-u nakon 120 min. veće od 7,8 a manje od 11,1 mmol/l daju sliku smanjene tolerancija na glukozu.

U dvojbama se slučajevima preko noćnog gladovanja (najmanje 8 sati) izvodi test opterećenja sa pokusnim obrokom ili sa 75 grama glukoze rastvorenih u 300ml vode. Test se izvodi u stanju normalne ishrane, dakle bez dijetalnih ograničenja najmanje 5-7 dana prije testa. Kod trudnica kod sumnje na gestacijski dijabetes melitus, test se izvodi sa 100 grama glukoze. Test se procjenjuje prema vrijednostima natašte i 120 minuta nakon opterećenja (u trudnica: glukoza natašte > 5,5 mmol/l a 2h nakon OGTT-a > 9,0 mmol/l). Ostale metode su mjerenje: IRI (INZULINSKI IMUNOESEJ), C-PEPTID (CONNECTION PEPTIDE) ili vezivni peptid, glikozilirani hemoglobin – HbA1c, fruktozamin (glikozilirani protein), ali su ovo metode koje provodi obično doktor medicine pa se neću detaljno objašnjavati (4).

Terapija

Edukacija pacijenata za održavanje oralne higijene je ekstremno bitna (higijene zuba, jezika, protetskih radova). Uz to je neophodno ukloniti etiološke faktore koji mogu uzrokovati promjene na parodontiju i ostalnim dijelovima usne šupljine (a za našu temu posebno interesantno prekancerozne lezije). Tu se ubraja : sanacija karioznih zuba, eliminacija lokalnih iritacija,

supragingivalnog i subgingivalnog plaka, svođenje svih metala u usnoj šupljini na jedan, zbrinjavanje paradontalnih džepova, eliminacija funkcije temporomandibularnog zgloba, sanacija kandidijaze. Uz to je naravno uz pomoć lijekara specijaliste potrebno liječiti adekvatnom terapijom samog dijabetes melitus. Fizička aktivnost smatra se jednim od glavnih načina terapije dijabetes melitusa, jer se na taj način pospješuje djelovanje inzulina, bolje iskorištava glukoza i povećava tolerancija na ugljene hidrate. U medikamentoznoj terapiji se koriste derivati sulfanilureje i bigvanida. Prvi djeluju kao insulino-selektori i hipoglikemizantni efekat postižu preko pankreasa. A drugi potenciraju efekat ulaska glukoze u ćelije uslijed pojačane permeabilnosti ćelijske membrane. Danas se oralni antidijabetici indiciraju kao samostalna terapija ili u kombinaciji sa inzulinom. Terapija inzulinom u stvari zamjenjuje inzulin koji se ne stvara u organizmu i njome se prolongiraju dijabetičke komplikacije (1).

Dijabetes melitus i sindromi

Dijabetes melitus se često javlja kao simptom u sklopu drugih sindroma. To su :

<i>Grinsponov sindrom</i>	-dijabetes melitus -hipertenzija -oralni lihen planus
<i>Paškov sindrom</i>	-dijabetes melitus -stomatitis erosive - lihen
<i>Cohenov sindrom</i>	-dijabetes melitus -mentalne retardacije - otvoren zagriz sa gotskim nepamem
<i>Sindrom žarećih stopala</i>	-dijabetes melitus -žarenje stopala -parastezije -neurološki simptomi -grčevi u listovima
<i>Rudov sindrom</i>	-kongenitalna ihtioza -infantilizam -patuljasti rast -diabetes melitus -epilepsije -polineuritis

<i>Refsomov sindrom</i>	<ul style="list-style-type: none"> -dijabetes melitus -retinitis pigmentosa -hronični polineuritis -ataksije -neurogena gluhoća -abnormalnosti na EKG-u -kongenitalna ihtioza
<i>Wernerov sindrom</i>	<ul style="list-style-type: none"> -dijabetes melitus -bilateralne katarakte -sklerodermija -hiper i depigmentirana koža -teleangiektazije Hiperkeratotične promjen na stopalima i laktovima

Tabela 1 . Povezanost dijabetes melitusa i sindroma

Leukoplakia (Leucoplakia)

Leukoplakija je fokalno odebljanje epitela oralne sluznice (5). To je mrlja ili plak, bjelkaste ili bijelo-sive boje, lociran na oralnoj sluznici koji se struganjem ne može ukloniti. Leukoplakija nema kiliničke niti histološke karakteristike dugih bolesti.

Brailo (2009) je rekao da je oralna leukoplakija prekanceroza koja u 5% slučajeva prelazi u karcinom (13). I da ne postoji ni jedan pokazatelj koji bi sa sigurnošću mogao predvidjeti moguću malignu transformaciju oralne leukoplakije. Međutim on navodi da proupalni citokini, IL-1 beta, IL-6 i TNF-a(faktor nekroze tumora) uz sudjelovanje u regulaciji upalnog odgovora, sudjeluju i u procesu maligne transformacije. Vrijednosti salivarnog IL-1 beta, i IL-6 u bolesnika sa oralnim karcinomom bile su značajno više od vrijednosti salivarnog IL-1 beta i IL-6 u bolesnika sa leukoplakijom i kontrolnih ispitanika. Vrijednosti salivarnog TNF-alfa nisu se razlikovale između skupina ispitanika. Vrijednosti salivarnog IL-6 nisu se razlikovale između bolesnika s leukoplakijom i kontrolnih ispitanika, dok su vrijednosti salivarnog IL-1 beta bile više u kontrolnoj skupini. . Serumske vrijednosti promatranih citokina nisu se razlikovale između skupina ispitanika što govori u prilog lokalnom poremećaju imunskog odgovora. Budući da je

porast razine proupalnih citokina u tkivu odlika procesa kancerogeneze, on postavlja se pitanje mogu li se navedeni citokini koristiti kao biljezi maligne transformacije oralne leukoplakije (13).

Albrech (1992) je dokazao da je prevalenca leukoplakije u pacijenata sa diabetes melitusom bila 6,2% u poređenju sa 2,2% kod pacijenta koji su bili zdrava kontrola (9). Leukoplakija i lihen su pokazali veliku učestalost kod pacijenta koji su liječeni insulinom.

Klasifikacija leukoplakije –THOMA

I stadij: karakteriše se crvenilom oralne sluzokože, koja kasnije postaje opalescentna

II stadij: na sluzokoži se stvaraju naslage mekane konzistencije

III stadij: bijele naslage postaju čvršće, neelastične i pucaju – prekanceroza. Stvaraju se pukotine i sve liči na kaldrmu.

IV stadij: stvaraju se nodularne forme koje relaze u Ca.

Klasifikacija i sistem gradacije za oralnu leukoplakiju (SZO)

L-veličina leukoplakične lezije

L1-veličina pojedinačne ili multiple leukoplakične lezije manja od 2cm

L2-veličina pojedinačne ili multiple leukopl. lezije 2-4 cm

L3-veličina pojedinačne ili multiple leukoplakične lezije veća od 4 cm

Lx-veličina nije određena

Epidemiologija

Ovo je relativno često oboljenje, od njega oboljevaju osobe starije od 40 godina. Po nekim autorima jednako oboljevaju osobe oba pola, mada se leukoplakija pada usne šupljine i ventralne strane jezika češće javlja kod žena. U studiji koji je vršio Dikshit (2006) nađeno je da je razvoj leukoplakije povećan kod žena oboljelih od diabetes melitusom (14).

Etiologija

Nije izolovan nijedan specifičan etiološki faktor odgovoran za nastanak leukoplakije (3). Međutim najčešćim uzrocima se ipak smatraju pušenje, alkoholizam i lokalne iritacije te opšti faktori (avitaminoza, sifilis, HIV i dr.). Albrech u svojoj studiji takođe govori da su pušači češće pogođeni ovim bolesti, a da lihen pokazuje veću frekvencu povezanu sa kandidijazom (9).

Patohistologija

Dobročudni oblici leukoplakije pokazuju različiti stupanj hiperkeratoze i hroničnu upalu. Waldron i Schafer su dokazali da 80% lezija leukoplakije predstavlja dobroćudnu hiperkeratozu (ortokeratozu ili parakeratozu) sa zadebljalim, spinoznim slojem (akantoza) ili bez toga. U njihovoj studiji u 17% slučajeva nalaz je bio epitelna displazija ili karcinom in situ. Displastične promjene započinju u bazalnim i parabazalnim slojevima epitela, karakterizirane su sa povećanim i hiperhromatinskim jezgrima, polimorfizmom stanica i jezgri, preranom keratinizacijom pojedinih stanica, povećanim omjerom jezgre i citoplazme, pojačanom i nenormalnom aktivnošću, te generalnim gubitkom polarosti i orijentacije stanica. Ukoliko su promjene zahvatile cijelu debljinu epitela onda već govorimo o carcinoma in situ (3).

Klinička slika

Leukoplakija se javlja u vidu hiperkeratotičnih traka ili ploča a može se javiti i u vidu pojedinačnih žarišta, unilateralne lokalizacije. Promjena na sluznici je oštro ograničena od okoline i nepravilnog je oblika. Lokalizirana je najčešće na dorzalnoj površini, vrhu i bočnim stranama jezika, na obraznoj sluznici u visini okluzalne linije i to iza komisure usana, retromolarno, na rumenom dijelu usana, gingivi ili podu usne duplje.



Slika 1. Leukoplakija

Leukoplakija je u većini slučajeva sa homogenim bijelim glatkim plakom, mada postoji i manifestacije u obliku bradavičastih promjena, ili kombinovane sa crvenim lezijama (sa visokim malignim potencijalom).

Nodularna leukoplakija je nehomogeni oblik oralne leukoplakije obično s bijelom bradavičastom, nodularnom, ulceriranom ili eritematoznom (crvenkastom) površinom s velikim rizikom od pretvorbe u malignu tvorbu u usporedbi s homogenim oblikom.

U kasnijem stadiju se na ploči mogu pojaviti ragade. Boja lezije takođe varira i mijenja se zavisno od dužine trajanja procesa, tj. vremenom postaje tamnija. Kod bolesnika se ne javljaju subjektivni simptomi u početnom stadiju stvaranja lezije, tek kad je zahvaćena veća površina sluznice javlja se osjećaj sušenja usta kao i metalni ukus. Oralna sluznica zbog prisustva ploče gubi elastičnost i postaje osjetljiva na traumu. Ragade na ploči izazivaju pojavu bola prilikom uzimanja hrane i govora.

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu temeljite anamneze (duhan , alkohol), inspekcije , palpacije i biopsije sa popratnom patohistološkom dijagnozom(PHD). PHD leukoplakije karakterizira u stratum basale : gubitak polarnosti stanica, povećanje odnosa jezgre prema citoplazmi, povećanja broja mitoz, atipične mitoze, polimorfizam stanica i jezgara, hiperhromatizam jezgara, povećanje istih, hiperplazija, nepravilna epitelna stratifikacija, mitoze u gornjim slojevima epitela, gubitak intercelularne adhezije, keratinizacija u stratum spinosumu. Dok pojava keratinizacije u stratum basale govori u prilog eritroplakije (7). U dijagnoze se koristi i vitalno bojenje toluidinskim modrilom. Pri čemu se modrilo nanosi direktno na sumnjivu leziju, ili se primjenjuje u obliku otopine za ispiranje usta. Ova metoda se koristi kao smjernica za odabir mjesta biopsije i pokazuje mjesto rizika za razvoj zloćudne promjene u širim područjima leukoplakije, te u terapiji pomaže da se odrede rubovi lezije. U skorije vrijeme je u upotrebu ušla i metoda citološke analize s pomoć citološke četkice uz računalnu potporu (engl. oral brush biopsy) (3).

Diferencijalna dijagnoza

U obzir kod diferencijalne dijagnoze dolaze : leukoedem, dlakava leukoplakija, lupus eritematodes, bijeli spužvasti nevus, hiperkeratotična forma lichena, akutna kandidijaza (7).

Terapija

Eliminacija etioloških uzročnika te identifikacija sistemskih predisponirajućih faktora. Medikamentozna terapija podrazumjeva primjenu vitamina A, retinoične kiseline (Retin A), keratinolitici na bazi salicilne kiseline (Belosalic, Locasalen) (8). Te nakon dvije sedmice kontrolisati da li je došlo do poboljšanja stanja. Ako se stanje nije popravilo primjenjuje se : krioterapija, laser, elektrokauterizacija te hirurška ekscizija.

Vlasasta leukoplakija

Novi je klinički entitet u ustima, izazvan oportunističkom infekcijom EBV-om. Istražena je i objašnjena bolest pojavom HIV infekcije. U podlozi ove bolesti su i druga imunodeficientna stanja.

Klinička slika

Najčešće se patološke promjene nalaze na rubovima jezika, zatim dorzalnoj i lingvalnoj strani jezika. Opisane su promjene i na obraznoj sluznici HIV inficiranih osoba, u ranoj fazi HIV bolesti. Pojava hiperkeratoze vlasastog tipa karakteristična je za ovu bolest. Ove promjene mogu biti solitarne ili prisutne odjedanput na dva ili više mjesta. Otkriva se oralnim pregledom.

Treba naglasiti da nikada maligno ne alterira.

Dijagnoza

Postavlja se na osnovu kliničke slike koja se potvrđuje imunodeficijencijom u krvi. U biopsijskom uzorku nalaze se inkluzije virusa. Dijagnozu potvrđuju IgG3 antitijela i EBNA antitijela seruma.

Terapija

Primjena ganciklovira i penciklovira sprečava pojavu i širenje vlasaste leukoplakije. Takođe treba liječiti i imunodeficijenciju.



Slika 2. Vlasasta leukoplakija

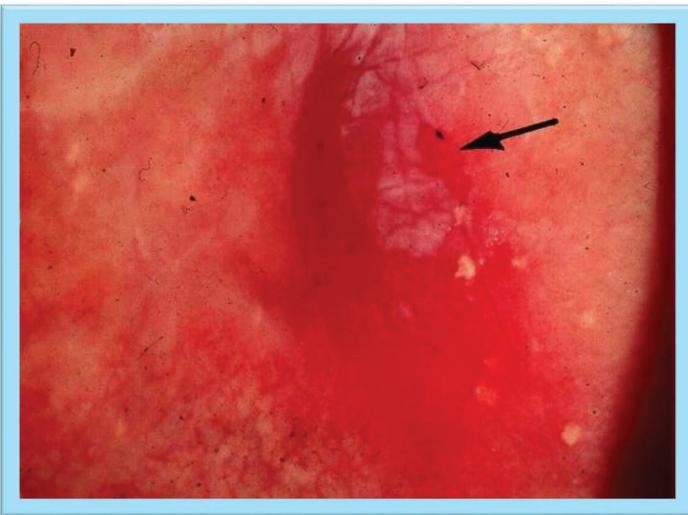
Eritroplakija (Erythroplakia)

Eritroplakija je rijetka promjena oralne sluznice i ne označava specifičnu dijagnozu. Ovaj termin znači perzistirajuću leziju koja izaziva sumnju u visokom postotku na pravu prekanceroznu leziju (8). Oralna eritoplakia je identifikovana kao jedna od promjena sa najvišim nivom maligne transformacije (17, 23).

Promjena može biti locirana na obraznoj sluznici, mekom nepcu a rijede na jeziku.

Dikshit (2006) je u svojoj studiji našao da je eritroplakija češća kod pacijentica sa diabetes melitusom (14). Druge studije su pušenje i alkoholizam svrstale u etiološke faktore nastanka eritroplakije iako je za bolje razumjevanje eritroplakije potrebno raditi višeistraživanja (16).

Klinička slika



Lezija kod eritroplakije je intenzivno crvene boje sa hrapavom i mutnom površinom. Boja lezije nije homogena i zavisi od debljina epitela lezije. Na pritisak ne blijedi.

Slika 3. Eritroplakija lokalizirana na bukalnoj sluznici

Ponekad na leziji mogu da se nađu i bijele tačke pa se takva lezija označava kao pjegava eritroplakija. Rub lezije nije ograničen. Pacijenti kod kojih se javljaju ove lezije su stariji od 50 godina, te su uz to pušači i/ ili konzumiraju alkohol.

Patohistologija

Patohistološkom analizom pokazano je da većina eritroplakija 80-90%, ako ne i sve, pokazuju jaku epitelnu displaziju, rak in situ ili invazivni rak, često bez znakova dobroćudne keratoze.

Diferencijalna dijagnoza

U dijagnozi u obzir dolaze crvene lezije nastale kao posljedica infekcije, ili fizikalne iritacije. Ako nakon uklanjanja uzroka lezije za koju smatramo da je eritroplakija dođe do ozdravljenja onda znamo da nije bila u pitanju prekanceroza.

Terapija

Doktori bi trebali eliminisati faktore koji mogu biti uzroci eritroplakija a potom procijeniti stanje pacijenta za 10-14 dana. Ako lezija još postoji biopsija i uputa stručnjaku oralne medicine je neophodna (15). Tada se obično radi hirurška terapija sa radikalnom ekscizijom in toto uz PHD. Hirurško odstranjenje je tretman izbora i po studijama koje su vršili Villa, Reichart i Hashibe (16). A Neil (2012) je rekao da je zlatni standard u liječenju eritroplakije totalna ekscizija da bi se dobila totalna histopatološka dijagnoza (20).

Lihen planus (Lichen planus)

Lihen planus je imunološki posredovana mukokutana, neinfekciozna, inflamatorna bolest koju karakterizira destrukcija bazalnog sloja T-limfocita. Klinički ovu bolest prepoznajemo po pojavi bijelih oralnih lezija, koje ne moraju biti lokalizirane samo u usnoj šuljini nego mogu da se jave i u genitalnom području te regionu zglobova.

Epidemiologija

Ovo je često oboljenje, od kojeg oboljevaju sredovječne i starije osobe (dva puta češće žene).

Za lihen je Albrech (1992) otkriveno da je prevalenca bolesti bila 1,0% kod pacijenta oboljelih od dijabetes melitusa u odnosu na 0,0% u kontrolnoj (zdravoj) grupi.⁹ Kod pacijenta koji su liječeni insulinom pokazala se velika učestalost pojave lihen planusa. Pušači su češće pogođeni ovim promjenam, a lihen pokazuje veću frekvencu povezanu sa kandidijazom (9).

Bombeccari (2011) u istraživanju u kojem su u toku 7 godina pratili pacijente sa lichenom planusom otkrio da su oni u značajnom porastu rizika za razvoj planocelularnog karcinoma. I naglašava da pomno praćenje pacijenata može smanjiti smrtnost kod ove vrste karcinoma koji se razvio iz oralnog lihen planusa (12).

Međuzavisnost dijabetes melitusa i oralnog lihen prisutna je kod pacijenta sa dodecenijskim i postdecenijskim djiabetes melitusom u iznosu od 10,71%. (1).

Lisi i Calandra ukazuju na povećanu incidencu atroficnog i sklerotizirajućeg lihen kod dijabetes melitusa. Lichen sclerosus i atrophicus su u koleraciji sa koleraciji sa dijabetes melitusom kod pacijenata preko 50. godine života. Ovi oblici lihen također predstavljaju stanja koja mogu maligno alterirati (1).

Grinspan nalazi koleraciju između oralnog lihen i dijabetes melitusa (1).

Etiologija

Etiologija lihen planusa je još uvijek nepoznata iako postoje dokazi da dominacija T-limfocita u infiltratu ukazuje na imunopatološku reakciju koja dovodi do oštećenja pločasto-slojevitog epitela (5). Iako je antigen nepoznat, pronađeno je da neki lijekovi uzrokuju pojavu lihen planusa iako rijetko. To su antihipertenzivi, soli zlata, nesteroidni inflamatorni lijekovi, antimalarici. Također se smatra da se javlja kao posljedica korištenja lijekova u terapiji dijabetesa i hipertenzije. Lichen planus javlja se kao reakcija na zlato ili amalgam, kod transplantacije organa, HIV infekcija i hepatitisa C.

Nastanku bolesti pogoduje stres, genetička predispozicija (HLA A₃, A₂₈, B₆, B₅ DR₃, DRW₉), gastrointestinalni poremećaj, mehaničke ozljede sluznica, galvanizam i sl (7).

Autoimuni procesi se odvijaju na bazalnoj membrani gdje dolazi do depozicije IgM na bazalnoj membrani. Prema kriterijima koje je postavila SZO 1978. godine, oralni lihen se ubraja u prekancerozne lezije, što zahtijeva veću pozornost i odgovarajući pristup oboljelim sa dijagnozom ove bolesti kako bi bilo moguće što ranije detektovati maligne transformacije lezije. Prema tome, da bi se bar donekle utvrdio potencijal maligne transformacije lezije oralnog lihen i da bi se odgovorilo na pitanje stvarnog rizika, potrebno je razmotriti i molekularno – genetičku osnovu takvih promjena (Biočina- Lukenda, 2003).

Klinička slika

Lichen planus se u usnoj šupljini manifestuje eflorescencama u obliku papule (primarna eflorescencija). Promjene su simetrične i najčešće lokalizirane u bukalnoj regiji, dorzumu jezika i gingivi, rijetke na nepcu. U slučaju da su prisutne ulceracije i erozije bolesnici se žale na bol, u protivnom su lezije asimptomatske.

Klinički se mogu razlikovati različite forme oralnog lichen planusa : retikularna, erozivna (ulcerativna), plakozna, papulozna, eritematodna (atrofična). Bermejo (2010) je otkrio da su crvene kliničke forme bile najčešće u dijagnozi lichen planusa (čak 64,2% slučajeva) . Lezije su bile asimptomatične u 28,9% slučajeva (11).



Slika 4. Lichen planus na sluznici obraza i na jeziku

Retikularna – ovo je najčešća forma lichen planusa, koju karakteriziraju keratolitične linije raspoređene u obliku mrežice (Wickhamove strije). A može se javiti i u obliku prstenastih lezija. Ovo je najčešća i najprepoznatljivija forma lichen planusa. Najčešće se javlja obostrano, na sluznici obraza i jezika, rijetke na usnama, gingivi ili nepcu. Na jače keratiniziranim područjima sluznice mogu se pojaviti bjelkaste izdignute lezije ili papule, obično promjera 0,5-1,0mm, a takođe se mogu javiti i veće lezije na sluznici obraza, jeziku i gingivi i tada ih je teško razlikovati od leukoplakije (3).

Erozivna – na oralnoj sluzokozi se javljaju erozije i ulceracije nepravilnog oblika , bolne, prekrivene fibrinskim eksudatom. Ograničene crvenim prstenom, koji odgovara zoni inflamacije, čije spoljne granice čini lihenoidna mreža (5). Bol je izražena kod ove forme lichen planusa. Ova forma je najčešće lokalizovana na obraznoj sluznici, gingivi, jeziku, nepcu. Ako je ograničen na gingivu, erozivni lichen planus ima oblik deskvamativnog gingivitisa (8). Deskvamativni gingivitis

što ga uzrokuje lihen planus može biti praćen s karakterističnim Wickhamovim strijama, što olakšava postavljanje dijagnoze, a one mogu biti prisutne i bez drugih znakova bolesti (3).

Plankozna – slična je leukoplakiji, manifestuje se formiranjem bijelih homogenih plakova koji su ograničeni zonom infalmirane sluzokože. Zahvata sve dijelove usne šupljine osim poda.

Papulozna – manifestuje se pojavom bula na sluzokoži zahvaćenoj lihen planusom. Bule su velike, bistrog sadržaja i brzo prskaju. Klinička slika nakon prskanja bula je ista kao i kod erozivne forme (5).

Atrofična - manifestuje se crvenim atrofičnim površinama najčešće lokaliziranim na dorzalnoj strani jezika i gingivi. Sluznica jezika na mjestima je atrofična, izgleda kao polirana. Promjene na pripojnoj gingivi su posljedica atrofičnih promjena koje ovu gingivu čine sklonom oštećenjima.

Bulozna i plakozna forma su veoma rijetke. Lihen planus u usnoj šupljini traje duži vremenski period sa nepredvidljivim tokom pogoršanja ili remisija bolesti. Rizik za malignu transformaciju ima najviše erozivna forma (0.4-2,5%). A sve forme lihena mogu biti u korelaciji sa dijabetes melitusom (1).

Patohistologija

Patohistološki za dijagnozu lihena važne su tri karakteristike :

- područja hiperparakeratoze ili hiperortokeratoze, često sa zadebljanjem sloja granuliranih stanica i nazubčanim izgledom epitelnih produžetaka (kao zupci pile)
- likvefakcijska degeneracija ili nekroza stanica bazalnog sloja koji je često nadomješten vrpčastim nakupinama eozinofila,
- guste nakupine limfocita ispod bazalne membrane (u obliku trake).

Unutar epitela i lamine proprije nalaze se Civatteova tjelašca. Civatteova tjelašca – diskeratotični keratinociti u preranoj keratinizaciji u papilarnom dermisu. A sastavljeni su od mreže filamenata nastalih od unutrstaničnih tonofilamenata (6). Vrpčasti subepitelni infiltrat limfocita sadržava pretežno limfocite T. Omjer limfocita T4 i T8 u epitelu i lamini propriji u lihenoidnim lezijama viši je nego u normalnoj ili leukoplastičnoj sluznici (3).

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu : anamneze, kliničkog oralnog pregleda, kliničkog pregleda kože, mikrobiološke analize, citološke analize, patohistološkog nalaza, histohepijske analize, imunohistohepijske analize te laboratorijskih nalaza (1).

Već na temelju anamneze i kliničke slike može se dijagnosticirati najveći broj slučajeva oralnog lihen planusa. Međutim potrebno je raditi biopsiju kod postavljanja konačne dijagnoze.

Patohistološki nalaz je karakterističan po ortohiperkeratozi, proširenju granuloznog sloja Wickhamove strije, nestanak bazalnog sloja, akantozu u obliku zubaca pile i infiltratu u donjem dermisu (6).

Elektronskim mikroskopom može se uočiti degeneracija hemidezmozoma u bazalnom sloju, Civatteova tjelašca, povećan broj Langerhansovih stanica. Unutar epidermisa uočeni su limfociti, histiocit, te likvefakcijska degeneracija bazalne membrane.

Direktnim imunofluorescentnim nalazom subepidermalno se vide depoziti IgM, rjeđe IgG, IgA i C3 (7). U zoni bazalne membrane nalazi se nepravilna vrpčasta nakupina fibrinogena, te velik broj citoidnih tjelašaca u papili epitela ili peribazanom području sluznice (3).

Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnoj dijagnozi u obzir dolaze :

- lezije uzrokovane lijekovima,
- kontaktna preosjetljivost na živu,
- multiformni eritem,
- lupus eritematosus,
- leukoplakija,
- pemfigoid sluznica,
- kandidijaza,
- rak pločastih stanica.

Terapija

Terapija lihen planusa zavisi od forme oboljenja, međutim za sve forme potrebno je: poboljšati oralnu higijenu, eliminisati ispune koji mogu uticati na nastanak bolesti, isključiti ili zamjeniti lijekove koji mogu izazvati ovo oboljenje, prekinuti pušenje, ukloniti uzroke traume (protetske radove, destruirane zube), galvanizam, sanirati kserostomiju, te sanirati kandidijazu (1).

U zavisnosti od forme i težine lihena planusa terapija obuhvata primjenu : lokalnih antiseptika, lokalnu ili sistemsku primjenu kortikosteroida, antibiotika, imunosupresiva , fungicida, vitamina i sredstava za smirenje.

ZNAČAJ SAMOPREGLEDA U PREVENCIJI RAKA DOJKE

Ina Stašević^{1,2}, Martina Popović¹, Darko Ropac³¹Visoka tehnička škola, Bjelovar, RH, Studij sestrinstva²Evropski univerzitet, Brčko Distrikt, RBiH, Fakultet zdravstvenih nauka
Sestrinstvo – doktorski studij³Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb, RH

SAŽETAK

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest u žena, a gotovo svaka osma žena obolijeva od ove bolesti. To je drugi po redu vodeći uzrok smrti od raka u žena (nakon raka pluća). Epidemiološka istraživanja utvrdila su veći broj rizičnih čimbenika za obolijevanje od raka dojke. Ranim otkrivanjem raka dojke prognoza bolesti značajno se poboljšava. Najbitniju ulogu u ranom otkrivanju raka dojke imaju same žene. Jedna od najboljih metoda ranog otkrivanja raka dojke su redoviti samopregledi. U prvom dijelu rada izvršena je kratka analiza pojavnosti raka dojke u Republici Hrvatskoj. U drugom dijelu izvršeno je prikupljanje podataka anketom ispitanica. Istraživanjem je obuhvaćen slučajni uzorak od 150 žena u dobi od 30 do 63 godine čije prebivalište je na području Bjelovarsko-bilogorske županije (Hrvatska). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u 2013. godini incidencija iznosi 115,3/100.000, dok je mortalitet 44,8/100.000. U fazi otkrivanja karcinoma dojke njih 48,6% nalazi se još uvijek lokalizirano, dok se 30,7% proširilo u regionalne limfne čvorove, a 5,4% pokazuje prisutnost udaljenih metastaza (za 18,3% nije poznato). Jedna od značajnih mjera u ranom otkrivanju raka dojke je samopregled dojki. Na pitanje obavljate li samopregled dojke 123 (82%) ispitanica odgovorilo je s pozitivnim odgovorom, dok njih 27 (18%) s negativnim odgovorom. Na pitanje koliko često obavljate samopregled dojki najčešći odgovor bio je jednom mjesečno (83 %) i rijetko (17%). Iz dobivenih rezultata je zaključeno da je u području edukacije žena u pogledu samopregleda dojki još uvijek veliko područje rada zdravstvenih djelatnika.

KLJUČNE RIJEČI: samopregled dojke, rak dojke

SIGNIFICANCE SELF-EXAMINATION IN BREAST CANCER PREVENTION

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy in women, and nearly one in eight women is affected by this disease. It is the second leading cause of cancer death in women (after lung cancer). Epidemiological studies have found a higher number of risk factors for breast cancer. Early detection of breast cancer prognosis is significantly improved. The most important role in the early detection of breast cancer are the women themselves. One of the best methods of early detection of breast cancer is regular self examination. In the first part of the paper there is a brief analysis of the incidence of breast cancer in the Republic of Croatia. The second part is performed data collection survey respondents. The survey covered a random sample of 150 women aged 30-63 years whose residence is in the area of Bjelovar County (Croatia). According to the Croatian Institute for Public Health in 2013, the incidence was 115.3/100,000, while the mortality rate 44.8/100,000. In the phase detection of breast cancer 48.6% is still localized, while 30.7% spread to regional lymph nodes, and 5.4% showed the presence of distant metastases (18.3% did not know). One of the significant measures in the early detection of breast cancer is breast self-examination. Asked whether perform breast self-examination 123 (82%) of respondents responded positive, while 27 of them (18%) with a negative response. Asked how often they perform breast self-examination the most common answer is once a month (83%) and rarely (17%). From the results it was concluded that in the field of education of women regarding breast self-examination is still a large area of work of health care professionals.

Key words: breast self-examination, breast cancer

UVOD

Rak je značajan javnozdravstveni problem stanovništva Hrvatske. Rak dojke najčešća je zloćudna bolest u žena, a gotovo svaka osma žena obolijeva od ove bolesti. To je drugi po redu vodeći uzrok smrti od raka u žena (nakon raka pluća). Iako se rak može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, ova bolest se rijetko javlja u žena do 35 godina starosti. U približno 75% slučajeva novo otkrivenih karcinoma dojke, žene su starije od 50 godina (Šamija, 2007). Epidemiološka istraživanja utvrdila su nekoliko rizičnih čimbenika za obolijevanje od raka dojke, kao što su dob, nasljeđe, prehrana i način života, reproduktivna aktivnost, socioekonomski status i rasna pripadnost (Helmrich, 1983; Clark, 1995). Važne su i

antropometrijske značajke: indeks i porast tjelesne mase, opseg struka, omjer struka i bokova (Mc Pherson, 2000; Šamija, 2000).

Rak dojke nastaje kad normalne žljezdane stanice dojke promijene svoja svojstva te počnu nekontrolirano rasti i umnožavati se, formirajući nakupine istovrsnih stanica. Te nakupine stanica, novostvorenog tkiva, zovu se tumori. Tumori mogu biti dobroćudni i zloćudni. Rak je vrsta zloćudnog tumora. Glavna karakteristika im je širenje u okolna tkiva (infiltrativnost), te metastaziranje, tj. putovanje stanica iz jednog dijela tijela u drugi putem krvi ili limfe. Žene čije su majke i sestre bolovale od raka dojke imaju četiri puta veću šansu da i same obole od te bolesti, a rizik se povećava ako je veći broj članova obitelji imao karcinom dojke (Evans, 1994). Većina oboljelih od raka dojke u početku ima asimptomatsku kvržicu, koja se obično otkrije slučajno (Pegg, 2011).

Ranim otkrivanjem raka dojke prognoza bolesti značajno se poboljšava. Najbitniju ulogu u ranom otkrivanju raka dojke imaju same žene. Jedna od najboljih metoda ranog otkrivanja raka dojke su redoviti samopregledi (Mant, 1987, 1991). Nakon 25. godine života sve bi žene jednom mjesečno trebale pregledati dojke i to neposredno poslije mjesečnice, odnosno od petog do desetog dana ciklusa. Svaka bi žena trebala znati točan raspored struktura u dojkama i dobro upoznati sve kvržice kako bi među njima mogla napipati svaku novu promjenu. Samopregled dojki neosporno je važan dio zdravstvenog odgoja i kulture žena, a uloga u ranom otkrivanju promjena u dojkama nepobitno velika (Austoker, 1994; Thomas, 2002).

Žene koje su ušle u menopauzu trebaju obavljati samopregled jednom mjesečno uvijek isti dan. Temeljitim i redovitim samopregledom žena će se naviknuti na normalan izgled svojih grudi te brže i bolje zapaziti bilo kakve promjene.

Svim ženama starijim od 50 godina preporučuje se da redovito, jednom godišnje, učine mamografski pregled dojke, kako bi se pravovremeno uočile moguće promjene u tkivu dojke (Moss, 2006). Isto tako preporučuje se ultrazvučni pregled dojki jednom godišnje nakon 35. Godine (Bleyer, 2012).

Najveći broj karcinoma dojke javlja se u gornjem vanjskom kvadrantu i izdancima žljezdanog tkiva usmjerenim prema aksili (pazušnoj jami). Zloćudni tumori dojke najčešće su epitelnog porijekla. Mogu nastati iz epitela kanalića (90%) ili epitela režnjića (10%), a oba se dijele na one koji nisu probili bazalnu membranu (neinfiltrirajući, in situ) i na one koji su probili bazalnu membranu (infiltrirajući) (Nelson, 2009).

U liječenju raka dojke na prvome je mjestu operativni zahvat, pri čemu opsežnost zahvata ovisi o veličini i proširenosti tumora, infiltraciji kože, pokretljivosti tumora prema prsnim mišićima kao i odnosu između veličine tumora i veličine dojke. Zatim slijede radioterapija, kemoterapija, hormonska terapija i biološka terapija, ili njihove kombinacije.

METODE I ISPITANICE

U prvom dijelu rada izvršena je kratka analiza pojavnosti raka dojke u Republici Hrvatskoj. U drugom dijelu izvršeno je prikupljanje podataka anketom ispitanica. U radu je korišten strukturirani upitnik kojim su prikupljeni podaci o ispitanicama: dob, učestalost ginekoloških pregleda, pojava menarhe, redovitost menstruacijskog ciklusa, bolnost menstruacijskog ciklusa, primjena kontracepcije, broj trudnoća i poroda, dojenje, samopregled dojke, obiteljski rizik za pojavu raka dojke, rak dojke. Ispitanice su informirane o svrsi istraživanja, o strukturi upitnika, te o anonimnosti ankete, nakon čega su dale pisani pristanak.

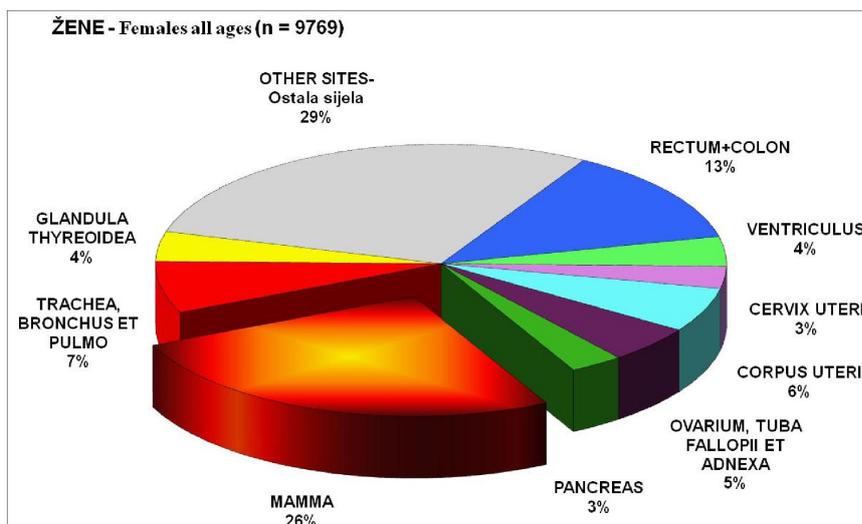
Istraživanjem je obuhvaćen slučajni uzorak od 150 žena u dobi od 30 do 63 godine čije prebivalište je na području Bjelovarsko-bilogorske županije. Upitnik su ispunjavale prigodom dolaska u ordinaciju odabranog liječnika primarne zdravstvene zaštite.

REZULTATI

Stanje u Hrvatskoj

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo – HZJZ u 2015. godini obavljeno je 512.100 preventivnih pregleda u primarnoj zdravstvenoj zaštiti žena. Stopa je 541,7/1.000 žena fertile dobi (HZJZ-Zdravstveno-statistički ljetopis, 2016). Obavljeno je i 23.322 preventivnih pregleda dojki, od čega je bilo 7,2% onih s patološkim nalazom, što je pad u odnosu na prethodnu godinu kad ih je bilo 12%. Među razlozima zbog kojih su žene najčešće dolazile u ginekološku ordinaciju, a struktura se ne mijenja već godinama, na novotvorine se odnosi 6,3% (ovo se odnosi na sve novotvorine reproduktivnog sustava).

Najnoviji podaci o raku u Hrvatskoj odnose se na 2013. godinu (HZHZ, Bilten br. 38, 2015). Pet najčešćih sijela raka u žena su: dojka (26%), kolon (8%), traheja, bronh i pluća (7%), tijelo maternice (6%) i rektum, rektosigma i anus (5%), čine 52% novih slučajeva raka u žena. Nakon 30. godine života među ženama najčešći je rak dojke. Incidencija iznosi 115,3/100.000, dok je mortalitet 44,8/100.000. Najčešća sijela raka kod žena u 2013. prikazana su na Slici 1, dok su novi slučajevi raka prikazani u Tablici 1.



(Izvor: Incidencija raka u Hrvatskoj, HZJZ, Bilten 38, 2015)

Slika 1. Najčešća sijela raka među ženama u Hrvatskoj u 3013. godini

ŽENE	Broj novih slučajeva	Postotak	Stopa incidencije	Standardizirane stope (svijet)	Kumulativne stope (0-74)
Sva sijela	9769	100,0	440,3	216,0	23,8
Dojka	2557	26	115,3	62,0	7,1

Tablica 1. Novi slučajevi raka u Hrvatskoj 2013. godine

U fazi otkrivanja karcinoma dojke njih 48,6% nalazi se još uvijek lokalizirano, dok se 30,7% proširilo u regionalne limfne čvorove, a 5,4% pokazuje prisutnost udaljenih metastaza (za 18,3% nije poznato).

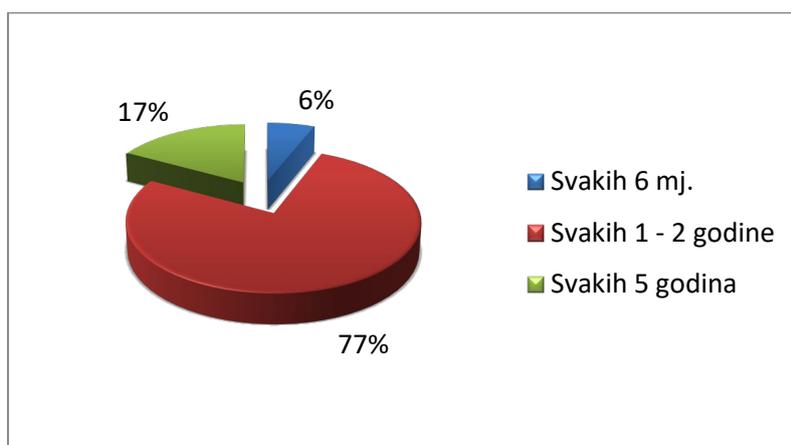
Rezultati anketiranja ispitanica

Među 150 ispitanica u dobi 30 – 39 godina bilo je njih 29, u dobi od 40 – 49 godina 31, od 50 – 59 njih 56, te u dobi od 60 i više godina ukupno 34 ispitanice.

Na pitanje koliko često idete na ginekološki pregled od ukupno 150 ispitanih žena njih 9 (6%) odgovorilo je da ide svakih 6 mjeseci, 116 (77%) žena ide svakih 1 – 2 godine, a njih 25 (17%) to čini svakih 5 godina ili više, a razdioba po dobnim skupinama prikazana je u Tablici 1 i Slici 1.

UČESTALOST	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 63	UKUPNO
Svakih 6 mj.	1	2	4	2	9 (6%)
Svakih 1 – 2 god	28	26	43	19	116 (77%)
Svakih 5 god	0	3	9	13	25 (17%)

Tablica 1. Učestalost ginekoloških pregleda prema dobnim skupinama



Slika 1. Udio žena prema učestalosti ginekoloških pregleda

Što se tiče pojave menarhe, koja je od značaja za kasniju mogućnost nastanka karcinoma dojke, podaci dobiveni anketiranjem ispitanici prikazani su u Tablici 2. Njih 45 (30%) je dobilo menstruaciju do 10. godine, 48 (32%) žena dobilo je prvu menstruaciju s 12 godina, a 57 (38%) ispitanica s 14 i više godina.

DOB (god)	30 - 39	40 - 49	50 – 59	Više od 60	UKUPNO
Do 10.	7	9	22	7	45
Sa 12	13	10	18	7	48
Sa 14	9	12	16	20	67

Tablica 2. Pojava menarhe prema dobnjoj skupini

Od značaja je dužina trajanja menstruacije. Od ukupno 150 ispitanica njih 87 (58%) je ušlo u menopauzu, 24 (16%) se žali da ima neredovite cikluse, dok 39 (26%) kaže da su im

menstruacijski ciklusi uredni (Tablica 3). Ocjenjujući na skali za procjenu boli od 1 do 10 (najveća bol) od ukupno 63 žene koje imaju menstruaciju njih 6 (10%) odgovorilo je da im ciklusi nisu jako bolni (ocjena 1 ili 2), te da ne moraju koristiti lijekove za ublažavanje boli. 14 njih (22%) odgovorilo je da ima slabe bolove (ocijene 3, 4), a njih 29 (46%) odgovorilo je da ima jake bolove (ocjenom 5) i da pretežno koriste lijekove za suzbijanje boli. 14 (22%) žena koristi lijekove za suzbijanje boli jer imaju vrlo jake bolove (ocjena 6, 7). Rezultati su prikazani u Tablici 4.

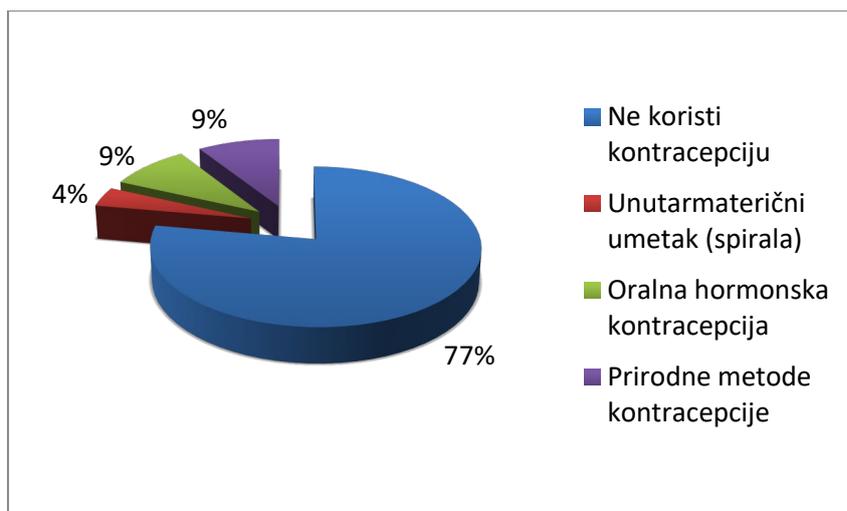
Menstruacijski ciklus	30 - 39	40 - 49	50 - 59	Preko 60
Redovit	29	10	0	0
Neredovit	0	20	4	0
Menopauza	0	1	52	34

Tablica 3. Učestalost redovitosti menstruacijskih ciklusa prema dobi

BOL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
BROJ	2	4	9	5	29	11	3	0	0	0
%	3,2	6,3	14,3	7,9	46,0	17,5	4,7			

Tablica 4. Bolnost menstruacijskih ciklusa (ocjena boli na skali za procjenu boli)

Što se tiče primjene kontracepcije rezultati su prikazani na Slici 2. Među ispitanicama njih 116 (77%) odgovorilo je kako ne koristi kontracepciju, 6 (4%) žena koristi unutarmaterični umetak (spiralu), 14 (9.5%) žena koristi oralnu hormonsku kontracepciju (pilule), dok ostalih 14 (9.5%) koristi prirodne metode kontracepcije. Žene koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju odgovorile su da je koriste 5 godina i više.



Slika 2. Udio korištenja kontracepcije

Što se tiče broja trudnoća i poroda odgovori ispitanica prikazani su u Tablici 5. Od 150 ispitanica 6 (4%) je odgovorilo da nisu nikada bile u drugom stanju, 23 (16%) njih bile su jednom u drugom stanju, 86 (57%) imalo je dvije trudnoće, 27 (18%) je imalo tri trudnoće, dok je njih 8 (5%) imalo četiri i više trudnoća. Od toga 21 ispitanica imalo je jedan porođaj, 81 imalo je dva porođaja, 26 imalo je tri porođaja, dok njih 6 četiri i više poroda.

	0	1	2	3	4 i više
Broj trudnoća	6 (4%)	23 (16%)	86 (57%)	27 (18%)	8 (5%)
Broj poroda	-	21	81	26	6

Tablica 5. Broj trudnoća i poroda

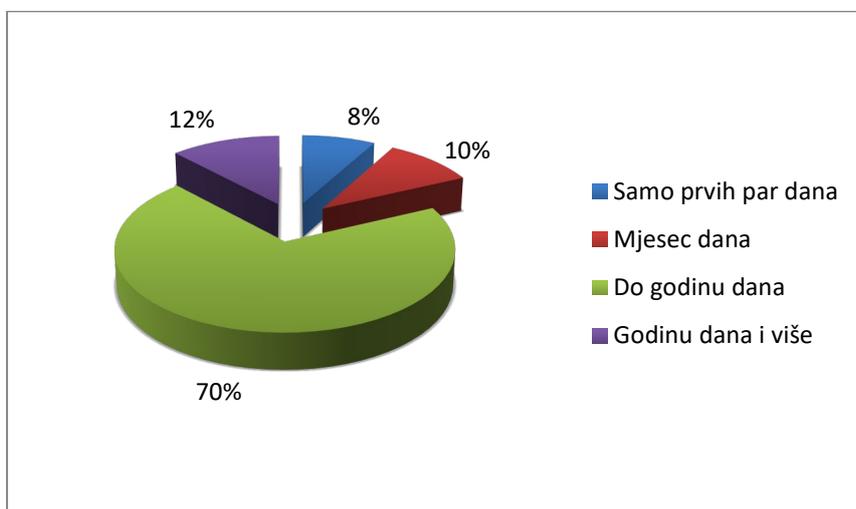
Za razvoj karcinoma dojke važna je činjenica da li su žene rodile te nakon toga dojile svoje dijete. Rezultati anketiranja prikazani su u Tablici 6. Njih 94 od 144 (65,3%) odgovorilo je pozitivno, dok njih 13 (9%) nije dojilo zato što to nisu željele. Njih 39 (27,1%) željelo je dojit, ali su imale problema s dojkama pa su odustale od dojenja.

DOJENJE	30 - 39	40 -49	50 -59	Više od 60	UDIO (%)
DA	17	16	41	20	94 (65,3)

NE (nisam htjela)	4	5	3	1	13 (9,0)
NE (nisam mogla)	8	10	9	12	39 (27,1)

Tablica 6. Udio žena koje su prakticirale dojenje prema dobi

Na pitanje koliko ste dugo dojili njih 9 (8%) je odgovorilo samo prvih par dana, 11 (10%) ih je odgovorilo samo mjesec dana, 78 (70%) ih je odgovorilo do godinu dana, dok je njih 13 (12%) dojilo svoje dijete duže od godinu dana. (Slika 3)



Slika 3. Udio žena prema dužini dojenja

Najčešći problemi kod žena koje nisu mogle dojiti bili su:

- Zato što bradavice nisu dovoljno istaknute
- Zbog premalo mlijeka
- Zbog boli pri dojenju
- Zastoj mlijeka
- Upala dojke – mastitis

Jedno od ključnih pitanja u ovom istraživanju bilo je o samopregledu dojke. Njih 123 (82%) odgovorilo je pozitivno, dok je njih 27 (18%) odgovorilo negativno (Tablica 7).

Samopregled	30 - 39	40 - 49	50 - 59	Preko 60	UDIO (%)
DA	27	29	45	22	128 (82)
NE	2	2	11	12	27 (18)

Tablica 7. Učestalost samopregleda dojki prema životnoj dobi

Na pitanje koliko često obavljate samopregled dojki najčešći odgovor bio je jednom mjesečno (83%) i rijetko (17%). Ispitanice koje su odgovorile rijetko najviše spadaju u stariju životnu dob. (Tablica 8)

Učestalost samopregleda	30 - 39	40 - 49	50 - 59	Preko 60	UDIO (%)
Jednom mjesečno	27	0	38	8	73 (77,7)
Rijetko	0	0	7	14	21 (22,3)

Tablica 8. Učestalost samopregleda dojke prema životnoj dobi

Među ispitanicama njih 97 (65%) bilo je na pregledu kod liječnika zbog dojki. Na mamografiji bilo je 48 (50%) ispitanica, a na ultrazvuku njih 81 (84%).

Na pitanje „Da li ste do sada dobili poziv za pregled dojki od strane Ministarstva zdravstva?“ 52 (35%) ispitanice odgovorile su pozitivnim odgovorom, a njih 48 (92,3%) se odazvalo pozivu.

Što se tiče mogućeg genetskog opterećenja, na pitanje o činjenici da li je u obitelji bilo oboljelih od raka dojke njih 26 (18%) odgovorilo je potvrdno. Što se tiče rodbinskih odnosa njih 13 odgovorilo je da je baka imala rak dojke, njih 5 majka, njih 3 teta a njih 5 sestra. Među svim ispitanicama njih 3 (2%) boluje od raka dojke.

RASPRAVA

Najčešće sijelo raka u žena u Hrvatskoj je dojka. Godišnje se otkrije nešto više od 2.500 novih slučajeva, od čega je gotovo polovica u početnoj fazi (in situ). Incidencija raka dojke

iznosi 115,3/100.000, dok je mortalitet 44,8/100.000 (Ljetopis HZJZ, 2015). Zbog relativno kasnog otkrivanja raka dojke svakodnevno u prosijeku umre jedna žena. Rak dojke pojavljuje se u žena već prije tridesete godine života, što ukazuje na potrebu ranog skrininga (Ebling, 2007).

U rizičnoj su skupini:

- Žene u čijim je obiteljima bilo raka dojke (majka, sestra),
- Nerotkinje i one koje su rodile poslije 35. godine,
- Žene s produženom menstrualnom aktivnošću (kojima je menstruacija nastupila prije 12. godine i koje imaju menstruaciju trideset i više godina),
- Žene kojima je, zbog karcinoma, već operirana dojka imaju 4 do 5 puta veći rizik od razvoja karcinoma u drugoj dojci,
- Žene s benignim proliferativnim bolestima dojke,
- Žene koje su imale udarac u dojku (tjelesna trauma).

Rak dojke je u početnom stadiju obično bezbolan i asimptomatičan. Stoga u ranom otkrivanju raka dojke osobitu pažnju treba obratiti na:

- Pojavu kvržice (čvora), a koja ne boli, čvrsta je do tvrda, nije pomična i ima nepravilne rubove (koju više od 80% pacijentica otkrije samopregledom)
- Otvrdnuća ili tvrda mjesta na dojci
- Novonastale promjene u veličini i obliku dojke (usporedba jedne prema drugoj)
- Novonastalo raznoliko ponašanje dojki prilikom podizanja ruke ili bolovi (koji nisu povezani s početkom mjesečnice)
- Zadebljanje ili izbočenje jedne dojke
- Iznenada nastalo crvenilo jedne dojke koje ne nestaje, ili koža plavičaste boje
- Uvlačenje kože ili izgled narančine kore (zadebljana koža s vučenim mjestima)
- Promjene na koži i bradavici
- Iscjedak iz bradavice (vodenasti, gnojni ili sukrvavi, svjetlocrveni i smeđecrveni (u 3-5% slučajeva radi se o raku u izvodnim kanalima))
- Svrbež i pečenje u okolini bradavice
- Malaksalost nepoznatog uzroka i bolovi u kostima

Primjenom strukturiranog upitnika izvršeno je anketiranje 150 žena u dobi od 30 – 63 godine. Podijeljene su po starosti u desetogodišnja razdoblja tako da je u prvoj skupini bilo njih 19,3%, u drugoj 20,6%, u trećoj 37,3%, te u četvrtoj najstarijoj skupini 22,7%.

U cilju ranog otkrivanja raka dojke značajna je učestalost odlaska na ginekološki pregled. Samo 6% ispitanica na pregled ide svakih 6 mjeseci, dok njih 77% ide svakih 1 – 2 godine. Čak 17% to čini vrlo rijetko, svakih 5 godina ili više, pri čemu je 2/3 upravo u najstarijoj dobnoj skupini. Preporuča se barem jednom godišnje posjet ginekologu, jer se redovitim ginekološkim pregledima može povećati udio rano otkrivenog raka ženskih spolnih organa. Ranim otkrivanjem može se rak efikasno izliječiti i spriječiti njegovo metastaziranje.

Pojava prve menstruacije je među prvim znakovima ulaska u pubertet. Djevojčice koje stupaju u preuranjeni pubertet imaju veći rizik od raka dojke, jer je tkivo dojke ranije izloženo utjecaju spolnih hormona nego što je uobičajeno. Stoga je ranija pojava menarhe od značaja za kasniju mogućnost nastanka karcinoma dojke. Njih 30% dobilo je menarhe do 10. godine, a idućih 32% s 12. godina života. Žene koje su prvu menstruaciju dobile ranije (prije dobi od 12 godina) i koje ulaze u menopauzu kasnije (nakon dobi od 55 godina) imaju nešto veći rizik od nastanka raka dojke. Većina ispitanica u dobi iznad 50 godina nema više menstruaciju. Kod mlađih ispitanica koje imaju menstruacijski ciklus 46% je odgovorilo da ima jake bolove (ocjena 5) i da pretežno koriste lijekove za suzbijanje boli, a 22% ispitanica koristi lijekove za suzbijanje boli jer imaju vrlo jake bolove (ocjena 6 i 7).

Oralna hormonska kontracepcija ne potiče nastanak karcinoma dojke, ali može ubrzati razvitak postojećeg (Chilvers, 1990; Hass 2004). Ženama s karcinomom dojke ova se vrsta kontracepcije ne preporučuje. Prema SZO žene koje su liječile karcinom dojke, a prošlo je više od 5 godina u kojima nije bilo znakova povrata bolesti, smiju koristiti oralnu hormonsku kontracepciju uz liječničku kontrolu, ukoliko druge metode nisu dostupne ili podnošljive. 77% ispitanica odgovorilo je kako ne koristi kontracepciju, dok njih 9.5% koristi oralnu hormonsku kontracepciju.

Tijekom trudnoće dolazi do snažnih hormonskih promjena. Kao prvo prestaju menstruacije i mijenja se razina hormona estrogena i progesterona. Žene koje nemaju djecu, ili se odluče za prvu trudnoću nakon dobi od 30 godina, imaju nešto veći rizik od nastanka raka dojke (Kelsey, 1993). Među ispitanicama 4% je odgovorilo da nisu nikada bile u drugom stanju, 16% njih bile su bile jednom u drugom stanju, 57% imalo je dvije trudnoće, 18% je imalo tri trudnoće, dok je 5% imalo četiri i više trudnoća.

Neka istraživanja su pokazala da dojenje može smanjiti rizik od nastanka raka dojke (Byers, 1985). To je točno za one žene koje doje duže od 18 mjeseci. Dojenje smanjuje ukupan broj menstrualnih ciklusa u životu žene zato što je tada manja izloženost hormonima što je glavni razlog smanjenja rizika. Među ispitanicama 65,3% dojilo je svoju djecu, 9% nije željelo dojeti, a 27,1% nije dojilo zbog nekog problema s dojkama. Većina njih, čak 70%, dojilo je do godinu dana, dok je njih 12% dojilo svoje dijete duže od godinu dana.

Jedno od ključnih pitanja u ovom istraživanju bilo je o samopregledu dojke. Njih 82% odgovorilo je pozitivno, dok je njih 18% odgovorilo negativno. Poražavajuća je činjenica je su kao razlog nevršenja samopregleda dojki sve one navele da ne znaju kako to činiti. Rak dojke je u velikom postotku izlječiv, ako se na vrijeme otkrije. Najjednostavniji oblik kontrole je samopregled dojke. Počevši od 18. godine svaka žena treba redovito obavljati samopregled dojke. Važno ga je raditi jednom mjesečno, čak i za vrijeme trudnoće (Semiglazov, 1992). Ako žena nema mjesečnicu, sama treba odrediti dan u mjesecu kada će to napraviti. Važnost samopregleda dojke je u upoznavanju građe zdrave dojke. Redovitim samopregledima žena će naučiti kakva je građa dojke pod prstima tako da će lako prepoznati promjene u smislu mogućih promjena (Bennett, 1983). Velika većina ispitanica obavlja samopregled dojke jednom mjesečno. Međutim, 17% njih obavlja to rijetko i to upravo one koje spadaju u stariju životnu dob.

Među ispitanicama njih 65% bilo je na pregledu kod liječnika zbog dojki. Na mamografiji bilo je njih 50%, a na ultrazvuku njih 84%. Glavna svrha probirne mamografije jest otkrivanje klinički okultnog karcinoma dojke, koji je mali i u ranoj fazi razvoja. Uspješan program probira treba prekinuti rast raka dojke prije nego dođe do metastaziranja. Za žene koje imaju u obitelji rak dojke (baka, majka, sestra, teta), smatra se da treba započeti probir u dobi 10 godina prije od dobi u kojoj je njihovoj rođakinji dijagnosticiran rak.

Dva poznata gena odgovorna su za većinu dominantno nasljednih slučajeva raka dojke. To su: BRCA 1 (Breast cancer 1) i BRCA 2 (Breast cancer 2). [11] Stoga obiteljska anamneza raka dojke povećava vjerojatnost obolijevanja. Žene s anamnezom raka dojke u majke ili sestre 2 do 3 puta su rizičnije nego žene bez takve obiteljske anamneze. Ako žena ima u anamnezi dva slučaja raka dojke prvih srodnika, rizik je peterostruk. Rizik je nešto manji od dva ako je riječ o drugom stupnju srodnosti. Ako su i majka i sestra imale rak dojke, rizik je još veći, posebice ako je rak u njih bio dijagnosticiran u mlađoj dobi. Čak i žene koje u anamnezi imaju rak dojke u oca ili brata imaju veći rizik obolijevanja (Gui, 2001). Što se tiče mogućeg genetskog opterećenja, na pitanje o činjenici da li je u obitelji bilo oboljelih od raka dojke njih

18% odgovorilo je potvrdno. Što se tiče rodbinskih odnosa njih 13 odgovorilo je da je baka imala rak dojke, njih 5 majka, njih 3 teta a njih 5 sestra. Među svim ispitanicama njih 3 (2%) boluje od raka dojke.

Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke

U vezi poziva za pregled dojki 35% ispitanica odgovorilo je pozitivno, a od pozvanih 92,3% se odazvalo tom pozivu.

Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ šalje pozive za mamografsko snimanje ženama u dobi od 50 do 69 godina na kućnu adresu s točno određenim terminom i lokacijom mamografske jedinice. Uz pozivno pismo, žene dobivaju kupovnicu za mamografsko snimanje, anketni upitnik koji trebaju ispuniti te odgovarajuću edukativnu brošuru. Uz navedeno se u dopisu nalazi prazna frankirana koverta s otisnutim imenom i adresom koja služi za slanje RTG slika i mamografskog nalaza ženama na kućnu adresu. Pri pozivanju poštuje se princip pozivanja žena u najbližu mamografsku jedinicu. U Zagrebu je u Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke 2011. godine bilo uključeno 14 mamografskih jedinica koje se nalaze unutar bolnica, domova zdravlja te Zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“. [20]

ZAKLJUČAK

Na području Bjelovarsko Bilogorske županije izvršeno je anketiranje 150 žena s ciljem utvrđivanja učestalosti samopregleda dojki kao i drugih osobina vezanih za dojenje i porod. Većina ispitanica, njih 77%, na ginekološki pregled odlazi svake dvije godine. Zanimljivo da relativno veliki udio ispitanica u životnoj dobi od 60 i više godina na ginekološki pregled odlazi svakih pet godina, što je rizično s obzirom na povećanu mogućnost razvoja patološkog procesa. Čak 17% ispitanica na pregled odlazi svakih pet godina.

Veliki udio ispitanica (62%) izjavilo je da su menarhu dobile u dobi do 12 godine života. Žene koje su prvu menstruaciju dobile ranije i koje ulaze u menopauzu kasnije (nakon dobi od 55 godina) imaju nešto veći rizik od nastanka raka dojke, a uzrok je duža izloženost djelovanju hormona estrogena i progesterona.

Oralna hormonska kontracepcija ne potiče nastanak karcinoma dojke, ali može ubrzati razvitak postojećeg. Od ukupno 150 žena njih 116 (77%) odgovorilo je kako ne koristi kontracepciju, 6 (4%) žena koristi unutarmaterični umetak (spiralu), 14 (9.5%) žena koristi oralnu hormonsku kontracepciju (pilule), dok ostalih 14 (9.5%) koristi prirodne metode kontracepcije. Žene koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju odgovorile su da je koriste pet godina i više.

Za nastanak raka dojke ima određeni značaj broj poroda, odnosno životna dob prvorođene te dužina dojenja. Većina ispitanica imala je dva poroda (55%), a njih 65% je dojilo. Među onima koje su dojile njih 70% dojilo je do godinu dana.

Jedna od značajnih mjera u ranom otkrivanju raka dojke je samopregled dojki. Na pitanje obavljate li samopregled dojke 123 (82%) ispitanica odgovorilo je s pozitivnim odgovorom, dok njih 27 (18%) s negativnim odgovorom. Žalosno je što te ispitanice ne znaju kako to činiti. Na pitanje koliko često obavljate samopregled dojki najčešći odgovor bio je jednom mjesečno (83 %) i rijetko (17%). Ispitanice koje su odgovorile rijetko najviše spadaju u stariju životnu dob. Od ukupno 150 žena njih 97 (65%) bilo je na pregledu kod liječnika. Na mamografiji bilo je 48 (50%) žena, a na ultrazvuku njih 81 (84%).

Među ispitanicama njih 26 (18%) odgovorilo je da je u obitelji bilo raka dojke, a njih 3 (2%) boluje od raka dojke.

Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da je u području edukacije žena u pogledu samopregleda dojki još uvijek veliko područje rada zdravstvenih djelatnika.

LITERATURA

1. [Austoker J. Screening and self examination for breast cancer. BMJ 1994; 16: 168-174.](#)
2. Bennett SE, MD, Lawrence RS, Fleischmann KH, Gifford CS, Slack WV. Profile of women practicing Breast self – examination. JAMA 1983; 249(4): 488-491.
3. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. N Engl J Med 2012; 367(21): 1998-2005.
4. Chilvers CE, Deacon JM. Oral contraceptives and breast cancer. Br J Cancer 1990; 61(1): 1-4.
5. Clark GM. Prognostic and predictive factors for breast cancer. Breast Cancer 1995; 2(2): 79-89.
6. Ebling Z, Strnad M, Šamija M. Nacionalni program prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj. Medicinski vjesnik 2007; 39(1-4): 19-29.
7. Evans DG., Fentiman IS., McPherson K., Asbury D., Ponder BA., Howell A., Familial breast cancer. BMJ. 1994 Jan 15;308(6922):183-187.
8. Gui GP, Hogben RK, Walsh G, et al. The incidence of breast cancer from screening women according to predicted family history risk: Does annual clinical examination add to mammography? Eur J Cancer 2001; 37(13): 1668-73.
9. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, et al.: Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. Ann Intern Med 2004; 140 (3):184-8.

10. Helmrich SP, Shapiro S, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. Risk factors for breast cancer. *Am. J. Epidemiol* 1983; 117(1): 35-45.
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2015). *Zdravstveno-statistički ljetopis*. Zagreb.
12. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15(1): 36-47.
13. Mant D, Vessey MP, Neil A, McPherson K, Jones L. Breast self examination and breast cancer stage at diagnosis, *Br J Cancer* 1987; 55(2): 207-211.
14. [Mant D. Breast self examination. *Br Med Bull* 1991; 47\(2\): 455-461.](#)
15. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer – epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 2000; 9: 624-628.
16. Moss SM, Cuckle H, Evans A, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9552): 2053-60.
17. Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(10): 727-37.
18. Pegg DJ. (2011). *Breast Cancer Screening and Prevention*. Nova Science Publishers, New York.
19. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, et al. The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5-years USSR/WHO randomized study in Leningrad). *Eur J Epidemiol* 1992; 8(4): 498-502
20. Šamija M. i sur. (2000). *Onkologija*. Medicinska naklada, Zagreb.
21. Šamija M, Juzbašić S, Šeparović V, Vrdoljak VD. (2007). *Tumori dojke*. Medicinska naklada, Hrvatsko onkološko društvo – HLZ, Zagreb.
22. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(19): 1445-57.

Hasan Osmić¹, Edis Đedović^{2,3}

Kontakt autor: Hasan Osmic, MD, MSc, Klinika za onkologiju I radioterapiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Bosna I Hercegovina; Adresa: Ulica prof. dr Ibri Pasica, Bosna I Hercegovina; Tel.: +38735303486. Fax: +38735303389. E-mail: hasan.osmic@ukctuzla.ba

Tehnika tretmana karcinoma prostate upotrebom 3 – dimenzionalne konformalne radioterapije sa sedam fotonskih polja

1 Klinika za onkologiju i radioterapiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Bosna i Hercegovina

2 Služba za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Bosna i Hercegovina

3 Odsjek za fiziku, Univerzitet u Tuzli, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Cilj: U ovom radu predstavljena je tehnika planiranja 3 – dimenzionalnog konformalnog radioterapijskog tretmana karcinoma prostate sa 7 fotonskih polja. Cilj je postići što bolju raspodjelu doze za ciljni volumen i istovremeno maksimalno poštediti organe od rizika.

Metode: na CT simulatoru izvršena je simulacija pacijenta, a na FOCAL sistemu za planiranje ocrtan je ciljni volumen i organi od rizika. Potom je načinjen 3 – dimenzionalni konformalni radioterapijski plan na XiO sistemu za planiranje korištenjem šest djelimično opozitnih polja zračenja: APOL – PAOD, APOD – PAOL i LLAT – DLAT, te jednog direktnog polja AP. Za sva polja zračenja i u sve tri faze dodataje margina od 1 cm u odnosu na veličinu ciljnog volumena, a energija svih polja je 15 MV. Za podešavanje oblika polja

prema ciljnom volumenu korišten je sistem multilif kolimatora. Evaluacija radioterapijskog plana izvršena je kvalitativno – vizuelnim pregledom izodoznih linija koje predstavljaju 95 % propisane doze i kvantitativno – analizom DVH: analizom doza za ciljni volumen i organe od rizika i računanjem indeksa homogenosti i konformnosti.

Rezultati: *kvalitativnom analizom 95 % izodozne linije za sva tri ciljna volumena može se utvrditi da ona dobro fituje konturu ciljnog volumena. Na osnovu podataka sa DVH za svaki od ciljnih volumena izračunati su: indeks homogenosti čija je vrijednost oko 1 za sva tri ciljna volumena; indeks konformnosti za prva dva ciljna volumena ima vrijednost 1 i 0.82, respektivno, dok je za ciljni volumen u trećoj fazi njegova vrijednost 0.34. u pogledu organa od rizika za rektum su dobijene vrijednosti: $V70 = 2.84$, $V65 = 23.24$, $V60 = 38.58$, $V50 = 64.21$; za bešiku: $V70 = 10.39$, $V65 = 24.18$; za femure: desni - $V50 = 0$, $D_{max} = 45.98$, lijevi - $V50 = 0$, $D_{max} = 46.80$.*

Zaključak: na osnovu dobijenih rezultata uočljiva je prednost tehnike zračenja rektuma primjenom 3 – dimenzionalne konformalne radioterapije sa sedam polja u pogledu postizanja homogene raspodjele propisane doze na ciljni volumen i zaštite okolnog tkiva (HI vrijednosti oko 1), konformnije isporuke doze na ciljni volumen (CI vrijednosti oko 1 za slučaj 95 % propisane doze) kao i poštete organa od rizika.

KLJUČNE RIJEČI:

Karcinom prostate, 3 – dimenzionalna konformalna radioterapija, ciljni volumen, organi od rizika.

SKRAĆENICE:

CT – computer tomography, DVH – dose volume histogram, MRI – Magnetic resonance imaging, MLC – multi leaf collimator, 3DCRT – tree dimensional conformal radiotherapy, AP – anterior-posterior, PA – posterior-anterior, LAT – lateral, PTV – planning treatment volume, QUANTEQ - Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic, HI – homogeneity index, CI – conformity index.

Hasan Osmić¹, Edis Đedović^{2,3}

Corresponding author: Hasan Osmic, MD, MSc, Department of Radiotherapy, University Clinical Center Tuzla, City of Tuzla, Bosnia and Herzegovina. Mail address: Ulica prof. dr Ibre Pasica, Bosnia and Herzegovina. Phone number: +38735303486. Fax number: +38735303389. E-mail: hasan.osmic@ukctuzla.ba

The three dimensional conformal radiation therapy technique of prostate cancer with seven photon fields

1 Radiotherapy and Oncology Clinic, University Clinical Center Tuzla, Bosnia and Herzegovina

2 Department of medical physics and radiation protection, University Clinical Center Tuzla, Bosnia and Herzegovina

3 Department of Physics, University of Tuzla, Bosnia and Herzegovina

SUMMARY

Aim: In this paper the technique of the three dimensional conformal radiation therapy of a prostate cancer with seven photon fields was presented. The aim is to ensure as much as better isodose distribution of a prescribed dose for a target volume and, in the same time, maximally spares the organs at risk.

Methods: The CT simulation of a patient was performed on the Philips Briliance 64 CT simulator. Delineation of the planning treatment volumes and organs at risk has been done on the FOCAL planning system. A three dimensional conformal treatment plan was made on the XiO treatment planning system using six partially opposite fields: APOL – PAOD, APOD – PAOL and LLAT – DLAT, and an one direct AP field. The margins of 1 cm on the treatment planning volumes for all treatment fields were added. For all treatment fields, the photon beam energy of 15 MV has been used. For adjusting a shape of the treatment fields according to the treatment planning volumes, the system of the multi leaf collimators was used. The radiotherapy plan was evaluated qualitatively – a visual inspection of the 95 % isodose lines, and quantitatively – an analysis of DVH: a dose analysis for the target volumes

and organs at risk and calculating homogeneity and conformity index.

Results: *from the qualitative analysis of the 95 % isodose lines for every of the three treatment volumes it is evident that 95 % isodose lines are fitting the contours of the treatment volumes. On the basis of DVH's analysis for every of the three treatment volumes was calculated: homogeneity index with a value of about 1 for every of the three treatment volumes; conformity index with a value equal to 1 and 0.82 for the first and the second treatment volume, respectively, and the value equal to 0.34 for the third treatment volume. For organs at risk the following values were obtained: rectum $V70 = 2.84$, $V65 = 23.24$, $V60 = 38.58$, $V50 = 64.21$;*

bladder: $V70 = 10.39$, $V65 = 24.18$; femoral heads: right - $V50 = 0$, $D_{max} = 45.98$, left - $V50 = 0$, $D_{max} = 46.80$.

Conclusions: according to the obtained results: a homogeneity of the prescribed dose distributions in the treatment volumes and the protection of the organs at risk (HIs have the values of about 1), a conformity of the dose delivering to the treatment volumes (CI values are about 1 in the case of 95 % of the prescribed doses), the advantages of the using the three dimensional conformal technique with the seven treatment fields for a prostate cancer irradiation is evident.

KEY WORDS:

Prostate carcinom, 3 – three dimensional conformal radiotherapy, treatment volume, organ at risk.

ABBREVIATIONS:

CT – computer tomography, DVH – dose volume histogram, MRI – magnetic resonance imaging, MLC – multi leaf collimator, 3DCRT – three dimensional conformal radiotherapy, AP – anterior-posterior, PA – posterior-anterior, LAT – lateral, PTV – planning treatment volume, QUANTEQ - Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic, HI – homogeneity index, CI – conformity index.

UVOD

Najčešći karcinom kod muškaraca i drugi uzročnik smrti uzrokovane malignim oboljenjem je karcinom prostate [1]. Rizik za oboljenje od karcinoma prostate raste s godinama i najveći broj slučajeva oboljenja javlja se u dobi između 60 i 79 godina – jedna osmina ukupno oboljelih, dok je rizik kod muškaraca mlađih od 40 godina 1/10 000 [2]. Relativna stopa

preživljavanja nakon liječenja, uzimajući u obzir sve stadije oboljenja, iznosi 5 godina u 99% slučajeva, 10 godina u 98% slučajeva i 15 godina u 96% slučajeva [3].

Radioterapijski tretman karcinoma prosate podrazumijeva upotrebu jonizirajućeg zračenja (fotonskog snopa energije od 6 MV do 18 MV u zavisnosti od mogućnosti radioterapijskog aparata) u svrhu isporučivanja doze na ciljni volumen uz istovremenu poštedu okolnih struktura koje predstavljaju organe od rizika. U slučaju karcinoma prostate isporučuje se doza od 72 Gy do 79.2 Gy u jednakim dnevnim frakcijama od po 1.8 Gy/fr do 2 Gy/fr za niskorizični karcinom prostate, odnosno 75.6 Gy do 79.2 Gy u jednakim dnevnim frakcijama od po 1.8 Gy/fr do 2 Gy/fr za visokorizični karcinom prostate [4]. Organi od rizika su rektum, mokraćna bešika i femoralne kosti. U slučaju standardnog frakcionisanja (1.8 Gy/fr ili 2 Gy/fr) restrikcije za organa od rizika su: rektum - V75 < 15 %, V70 < 20 %, V65 < 25 %, V60 < 35 %, V50 < 50 %; bešika - V75 < 25 %, V70 < 35 %, V65 < 50 % R5; femoralne kosti - V50 < 5 % R6.

Kako su organi od rizika smješteni vrlo blizu tretmanskog volumena (rektum i bešika) i jednim svojim dijelom se nalaze u polju zračenja (rektum, bešika i femoralne kosti) pokazuje se neophodnim upotreba više polja zračenja kako bi se poštedjele okolne strukture od nepotrebnog ozračivanja. To je još više važno kada se uzme u obzir i značajan iznos propisane doze na tretmanski volumen u odnosu na restrikcije za rizične organe, kao i visoka relativna stopa preživljavanja pacijenata.

Standardna boks tehnika (četiri opozitna polja: AP – PA i RLAT – LLAT polje) neprikladna je sa stanovišta zaštite organa od rizika. U ovom radu predstavljena je i ukratko analizirana tehnika zračenja karcinoma prostate sa 6 opozitnih polja: APOD – PAOL, APOL – PAOD, RLAT – LLAT i jednog direktnog AP polja, kojom se postiže značajna pošteda organ od rizika, sukladno restrikcijama za te organe, kao i preciznija isporuka doze na definisani ciljni volumen.

METODE

PACIJENT

Za planiranje 3 – dimenzionalnog konformalnog radioterapijskog tretmana sa sedam polja zračenja odabran je pacijent kome je, na osnovu MRI nalaza, utvrđeno postojanje ekspanzivnog procesa desnog lobusa prostate bez direktnih MRI znakova ekstrakapsularne ekstenzije i bez infiltracije seminalnih vezikula i sa suspektnim fokusom patološkog supstrata i u lijevom lobusu navedene infiltracije. Pacijentu je propisan radioterapijski tretman u tri

faze sa dozom od: 46 Gy u 23 frakcije na PTV1, 20 Gy u 10 frakcija na PTV2 i 6 Gy u 3 frakcije na PTV3.

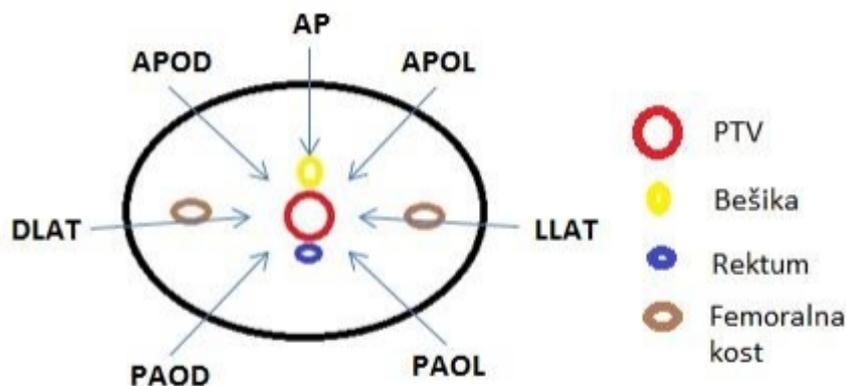
CT SIMULACIJA I KONTURISANJE TRETMANSKOG VOLUMENA

Simulacija pacijenta u standardnom, supinacijskom, položaju urađena je na CT simulatoru Philips Brilliance 64 primjenom standardnog CT - protokola za snimanje pelvisa – debljina slajsa 5 mm, pitch faktor 1, FOV 500, napon cijevi 120 kV i punjenje cijevi 200 mAs.

Po završetku CT simulacije urađeno je konturisanje planiranog tretmanskog volumena na dobijenom CT snimku, na FOCAL sistemu za planiranje radioterapijskog tretmana, za sve tri faze – PTV1, PTV2 i PTV3, kao i organa od rizika: rektum, bešika i femoralne kosti.

PLANIRANJE I ANALIZA RADIOTERAPIJSKOG TRETMANA

Na XiO sistemu za planiranje radioterapijskog tretmana načinjen je 3DCRT plan zračenja pacijenta. Pri planiranju korišteno je šest djelimično opozitnih polja zračenja: APOL – PAOD, LLAT – DLAT, APOD – PAOL, i jedno direktno AP polje. Uglovi gentryja za polja PAOD i PAOL podešeni su tako da se donje granice ovih polja, posmatrano u transverzalnoj ravni, poklapaju sa donjim granicama njima opozitnih polja, APOL i APOD respektivno. Geometrijski aranžman polja zračenja prikazan je na Slika 1.



Slika 1 Aranžman polja zračenja

Podešavanje oblika polja prema PTVu urađeno je pomoću MLCa na način da je na svaki PTV dodata margina od 1 cm. Za sva polja korištena je energija fotonskog snopa od 15 MV. Izocentar polja nalazi se u centru tretmanskog volumena, a tačka normiranja doze se poklapa sa izocentrom. Težinska raspodjela doza po poljima podešena je tako da

radioterapijski plan u cjelini, uzimajući u obzir sve tri faze, zadovoljava uslove pokrivenosti planiranog tretmanskog volumena propisanom dozom – 95 % izodozna kriva pokriva 95 % planiranog tretmanskog

volumena za svaki od tri PTVa, kao i restrikcije doza za organe od rizika (rektum, bešika, femoralne kosti) prema QUANTEQ i RTOG preporukama [5,6].

Evaluacija tretmanskog plana izvršena je kvalitativno – vizuelnim pregledom obuhvaćenosti tretmanskog volumena 95 % izodoznom krivom na svakom od slajsova CTa, i kvantitativno – analizom DVH - Dmax, D99%, D95%, D92%, HI i CI za sva tri PTVa, kao i analizom doza za organe od rizika i njihovim poređenjem sa preporukama. Dva objektivna parametra za evaluaciju radioterapijskog plana su indeks homogenosti, HI, i indeks konformnosti, CI.

Indeks homogenosti definiše se kao [7]

$$HI = \frac{D_{max}}{D_p} \times 100$$

gdje je Dmax predstavlja maksimalnu dozu, a Dp propisanu dozu za ciljni volumen. Ovaj indeks daje nam podatak o uniformnosti raspodjele doze na ciljnom volumenu. Vrijednost HI > 1 znači veću heterogenost doze u PTVu.

Indeks konformnosti definiše se kao [8]

$$CI = \frac{PTV_{PD}}{PIV}$$

gdje PTVPD predstavlja volumen planiranog ciljnog volumena pokriven propisanom dozom, a PIV iznos ciljnog volumena za koji je propisana doza. U slučaju kada je CI = 1 kažemo da je 100 % propisane doze isporučeno na planirani ciljni volumen. Veća vrijednost CI od 1 znači i lošiju konformnost doze za planirani ciljni volumen.

REZULTATI I DISKUSIJA

Za dobijanje 3DCRT plana koji bi zadovoljio zahtjeve u pogledu pokrivenosti PTVa odgovarajućim procentom propisane doze – najmanje 95 % propisane doze pokriva 95 % PTVa, te restrikcija doza za organe od rizika korišteno je šest djelimično opozitnih polja i jedno

direktno polje zračenja. Specifikacije svakog od polja – ugao gentryja i kolimatora kao i težinski iznos propisane doze, date su u Tabela 1. Za tri faze ukupno je načinjeno 21 polje zračenja (po 7 za svaku od faza). Specifikacije polja prikazane u Tabela 1 iste su za svaku

od faza s tim što su veličine i oblik polja prilagošeni različitim PTVovima (PTV1, PTV2 i

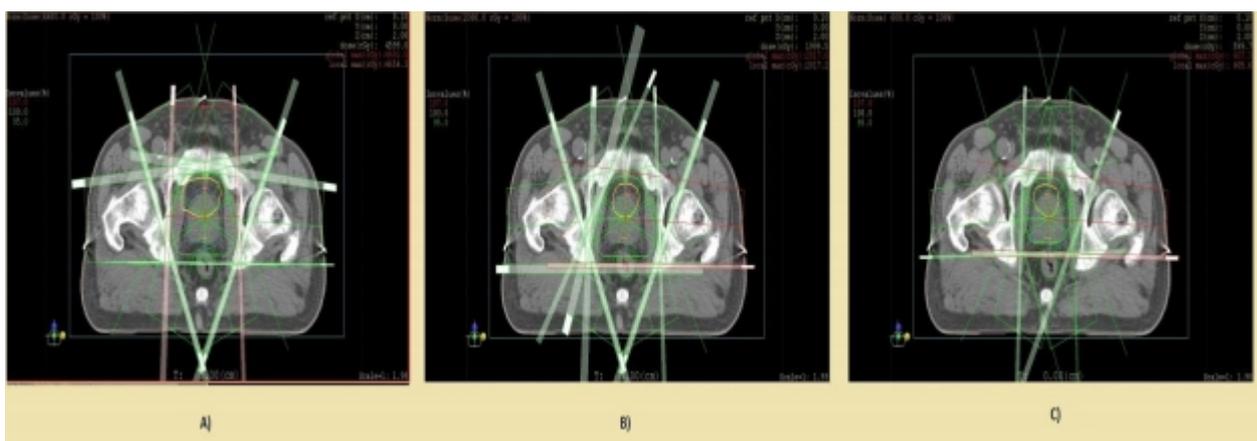
	<i>APOL</i>	<i>PAOD</i>	<i>APOD</i>	<i>PAOL</i>	<i>LLAT</i>	<i>DLAT</i>	<i>AP</i>
<i>Ugao gentryja</i>	<i>30</i>	<i>207</i>	<i>330</i>	<i>157</i>	<i>93</i>	<i>267</i>	<i>0</i>
<i>Ugao kolimatora</i>	<i>90</i>	<i>270</i>	<i>270</i>	<i>90</i>	<i>250</i>	<i>110</i>	<i>0</i>
<i>Težina (% D</i>	<i>17.4 %</i>	<i>14 %</i>	<i>17.4 %</i>	<i>14 %</i>	<i>16.3 %</i>	<i>16.3 %</i>	<i>4.6 %</i>

PTV3).

Tabela 1 *Specifikacije polja zračenja*

Na AP polja (APOL, APOD i AP) ide najveći iznos (težina – procenat propisane doze, Dp) propisane doze, ukupno 39.4 % ($72 \text{ Gy} \times 0.394 = 28.368 \text{ Gy}$) kako bi se više zaštitio rektum, koji je kao organ od rizika osjetljiviji od bešike. Korištenjem 4 opozitna polja APOL – PAOD i APOD – PAOL, te jednog direktnog AP polja utiče se na smanjenje doze koju primaju femoralne kosti, obzirom da na lateralna polja koja direktno zahvaćaju ove organe od rizika odlazi samo 32.6 % ($72 \text{ Gy} \times 0.326 = 23.472 \text{ Gy}$) ukupne propisane doze.

Ovakvom geometrijskom raspodjelom polja zračenja utiče se i na iznos volumena koji je obuhvaćen 95 % izodoznom linijom tako da 95 % izodozna linija vrlo dobro pokriva PTV s jedne strane, dok s druge strane zahvata vrlo malo tkiva, izvan konture PTVa, koje nije predviđeno za tretiranje. Oblik, geometrijski odnos polja zračenja u odnosu na PTV i organe od rizika, kao i pokrivenost PTVa 95 % izodoznom linijom u izocentru prikazan je na Slika 2.



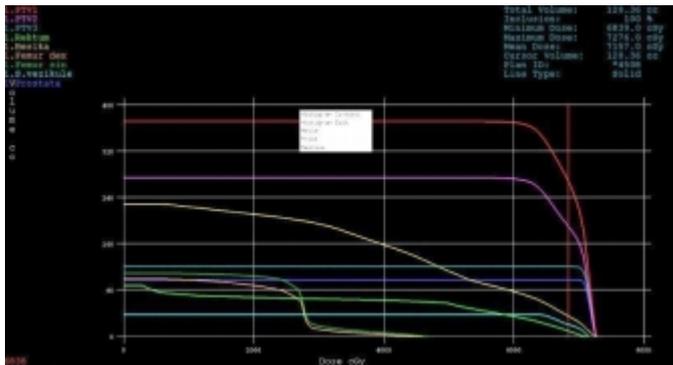
Slika 2 *Geometrijski aranžman svih sedam polja zračenja – A) faza 1, 46 Gy, 2 Gy/fr; B) faza*

2, 20 Gy, 2 Gy/fr; C) faza 3, 6 Gy, 2 Gy/fr.

Vizuelnom analizom može se primjetiti da, u sve tri faze, 95 % izodozna linija dosta dobro fituje konturu PTVa. Također se može vidjeti da je 100 % izodozna linija pomjerena više prema bešici što je i bio cilj ovakve geometrijske raspodjele i raspodjele težina po poljima kako bi se više poštedio rektum, koji je prema restrikcijama osjetljiviji organ od rizika u odnosu na bešiku.

Analizom DVH (

Slika 3) u slučaju objedinjenja sve tri faze, dobijeni su podaci za planirane ciljne volumene



(Tabela 2) na osnovu kojih su izračunate vrijednosti HI i CI za sva tri PTVa (Tabela 3). Slika 3 DVH za sve tri faze – objedinjeno

	<i>PTV₁</i>	<i>PTV₂</i>	<i>PTV₃</i>
<i>D_{max} (Gy)</i>	46.92	20.18	6.07
<i>PTV_{PD} (cc)</i>	371.64	226.31	40.28
<i>PIV (cc)</i>	371.64	274.25	120.36

	<i>PTV₁</i>	<i>PTV₂</i>	<i>PTV₃</i>
<i>HI</i>	<i>1.02</i>	<i>1.01</i>	<i>1.01</i>
<i>CI</i>	<i>1.00</i>	<i>0.82</i>	<i>0.34</i>

Tabela 2 Numeričke vrijednosti parametara dobijene analizom DVH
Vrijednosti HI i CI za sva tri PTVa predstavljene su u

Iz

Tabela 3 vidi se da su vrijednosti HI neznatno veće od 1 što sugerira da je, u slučaju sva tri PTVa, doza homogeno raspoređena na ciljni volumen. U slučaju vrijednosti CI ona je za PTV1 jednaka jedinici pa možemo reći da je 100 % propisane doze isporučeno ciljnom volumenu; u slučaju PTV2 vrijednost CI je nešto manja od 1, što je inače čest klinički slučaj [9], pa se može zaključiti da propisana doza sasvim ne pokriva planirani ciljni volumen; ovo je posebno slučaj kod PTV3 gdje je $CI = 0.34$. Međutim, u oba slučaja – PTV2 i PTV3, vrijednosti CI ako uzmemo PTV95% (iznos volumena PTVa pokriven sa 95 % propisane doze) su 265.0 i 120.36, respektivno. Koristeći ove vrijednosti u relaciji 2 dobijamo za CI vrijednosti 0.97 i 1.00 za PTV2 i PTV3, respektivno. Možemo dakle reći je i u ova dva ciljna volumena više od 95 % propisane doze isporučeno PTVu.

Analizom DVH za sve tri faze objedinjeno, dobijeni su podaci o dozama koje primaju organi od rizika i izvršeno poređenje sa preporučenim restrikcijama (Tabela 4).

Tabela 4 Rezultati DVH za organe od rizika i poređenje sa QUANTEQ i RTOG preporukama

Iz Tabela 4 može se zaključiti da: u slučaju rektuma restrikcije su zadovoljene za volumene koji primaju dozu 70 Gy i 65 Gy, dok su one prekoračene za iznose volumena koji primaju dozu od 60 Gy i 50 Gy; u slučaju bešike restrikcije su u potpunosti zadovoljene kao i u slučaju femoralnih kostiju.

Da bi se detaljnije i sa većom sigurnošću utvrdile prednosti tehnike sedam polja u odnosu na standardnu boks tehniku, kod radioterapijskog tretiranja karcinoma prostate, potrebno je izvršiti opsežnije istraživanje koje bi uključivalo veći broj pacijenata i poređenjem obje tehnike.

Ipak, iz priloženih rezultata, kvalitativne i kvantitativne analize radioterapijske tehnike zračenja karcinoma prostate sa sedam fotonskih polja, možemo zaključiti da:

□ Tehnika sedam fotonskih polja je pogodna i za vrlo zahtjevne slučajeve, kada je potrebno ozračiti daleko veći ciljni volumen. Korištenjem više polja, u slučajevima kada

je ukupna propisana doza veća od 72 Gy, moguće je zadovoljiti restrikcije za organe od rizika jer većim brojem polja se u značajnoj mjeri zaobilaze rizične strukture i smanjuje doprinos na njih.

□ Postiže se bolja homogenost doze na ciljni volumen (HI vrijednosti su vrlo blizu 1), a time i poštediti struktura izvan ciljnog volumena.

	<i>Rektum</i>		<i>Bešika</i>		<i>Femuri</i>		
	<i>DVH</i>	<i>QUANTEQ</i>	<i>DVH</i>	<i>QUANTEQ</i>		<i>DVH</i>	<i>RTOG</i>
<i>V70 (%)</i>	<i>2.84</i>	<i>< 20</i>	<i>10.39</i>	<i>< 35</i>	<i>(desno)V50 (%)</i>	<i>0</i>	<i>< 5</i>
<i>V65 (%)</i>	<i>23.24</i>	<i>< 25</i>	<i>24.18</i>	<i>< 50</i>	<i>(desno)Dmax (Gy)</i>	<i>45.98</i>	<i>-</i>
<i>V60 (%)</i>	<i>38.58</i>	<i>< 35</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>(lijevo)V50 (%)</i>	<i>0</i>	<i>< 5</i>
<i>V50 (%)</i>	<i>64.21</i>	<i>< 50</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>(lijevo)Dmax (Gy)</i>	<i>46.80</i>	

□ Izodozna linija koja odgovara propisanoj dozi vrlo dobro fituje konturu ciljnog volumena ($CI = 1$ u slučaju PTV1), ili je to pak slučaj sa izodoznom linijom koja predstavlja 95 % propisane doze ($CI = 0.97$ i $CI = 1.00$ za PTV2 i PTV3, respektivno).

□ Obzirom da su bešika i femoralne kosti, kao organi od rizika, vrlo dobro pošteđeni u smislu restrikcije doza za ove organe, moguće je postići još bolji rezultat kako bi se pošteđio rektum na način da se AP i lateralnim poljima dodatno povećaju težine kako bi se smanjio doprinos iz PA polja, koja znatno doprinose dozi na rektum.

REFERENCE

1. Garnick MB (1993) Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 118(10):804–818
2. American Cancer Society (2008) American Cancer Society: cancer facts and figures 2008. American Cancer Society, Atlanta, GA
3. The American Cancer Society medical and editorial content team: Survival Rates for Prostate Cancer, Last Medical Review: December 18, 2017, American Cancer Society, Atlanta, GA
4. Gregory M.M. Videtic, Andrew D. Vassil: Handbook of treatment planning in Radiation Oncology, Demos Medical Publishing, New York, 2011.
5. QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic): *IJROBP*, 76 (2), Suppl, Mar 1, 2010
6. RTOG protocols: www.rtog.org; RTOG GU consensus: Lawton CAF et al., *IJROBP*, 2009.
7. Van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:731–6.

8. Collins SP, Coppa ND, Zhang Y, Collins BT, McRae DA, Jean WC. Cyberknife radiosurgery in the treatment of complex skull base tumors: Analysis of treatment planning parameters. *Radiat Oncol.* 2006;1:46.

9. Suk L., Yuan J. C. and Chul Y. K. Physical and Radiobiological Evaluation of Radiotherapy Treatment Plan. *InTech Open Access Science, Technology and Medicine book publisher, 2015.*

UPUTE AUTORIMA

Ovom uputom utvrđuju se način i uslovi publikovanja naučnih publikacija i utvrđuju se kriterijumi, način i postupak izbora naučnih publikacija za objavu u „Naučnoj reviji“.

Struktura

Članak u časopisu mora biti uređen na standardan način, sa navedenim osnovnim elementima članka kao što su: naslov, naziv ustanove, adresa. Naslov treba da što vjernije opiše sadržaj članka, prikladnim riječima za indeksiranje i pretraživanje, a ukoliko takvih riječi nema u naslovu, tada se pridoda podnaslov.

Pored naslova na jeziku na kojem je članak napisan, naslov se daje i na lokalnom i engleskom, odnosno nekom drugom svjetskom jeziku, a ovi naslovi ispisuju se ispred sažetka na odgovarajućem jeziku.

Tekući naslov članka se ispisuje u zaglavlju svake stranice članka radi lakše identifikacije, a sadrži prezime i inicijal imena autora (ako je autora više, preostali se označavaju sa "et al." ili "i dr"), naslove rada i časopisa i koaliciju (godina, volumen, sveska, početna i završna stranica).

Navodi se puno prezime i ime (svih) autora članka, ako ih ima, i srednji inicijali imena autora.

Prezimana i imena domaćih autora uvijek se ispisuju u originalnom obliku (sa dijakritičkim znakovima), nezavisno od jezika na kojem je članak napisan.

Naziv institucije (afilijacija) – navodi se pun naziv i sjedište institucije u kojoj je autor zaposlen, a eventualno i naziv institucije u kojoj je autor obavio istraživanje. U složenim institucijama navodi se i ukupna hijerarhija institucije.

Ako je članak napisalo više autora, a neki od njih su angažovani u različitim institucijama, mora se, posebnim oznakama ili na drugi način, naznačiti koju od navedenih institucija predstavlja svaki od navedenih autora (moguće je navesti i više institucija).

Afilijacija se ispisuje neposredno nakon imena autora, dok se funkcija i zvanje autora ne navode.

Kontakt podaci, adresa ili e-adresa autora daju se u napomeni pri dnu prve stranice članka, a ako je autora više, daje se samo adresa jednog autora.

Sažetak (apstrakt) članka je kratak informativni prelaz sadržaja članka koji čitaoci omogućava da brzo i tačno ocijeni njegovu relevantnost i koji sadrži termine koji se često koriste za indeksiranje i pretragu članka. Sastavni dijelovi sažetka su: cilj istraživanja, metodi, rezultati i zaključak. Sažetak može da bude strukturisan, tj. Da ima standardne i istaknute nazive pojedinih odjeljaka. Sažetak ima od 100 do 250 riječi i stoji između zaglavlja, koje čini naslov, imena autora i dr. i ključnih riječi, nakon kojih slijedi tekst članka.

Osim sažetka na maternjem jeziku članak mora imati sažetak i na engleskom jeziku, a samo izuzetno, umjesto na engleskom, sažetak može biti napisan na nekom drugom jeziku raširene upotrebe u datoj naučnoj disciplini.

Za sažetke na stranim jezicima mora se obezbijediti kvalifikovana lektura, odnosno gramatička i pravopisna ispravnost.

Rezime. Ukoliko je članak napisan na maternjem jeziku, sažetak na stranom jeziku daje se u proširenom obliku kao tzv. rezime. Rezime treba da bude u strukturisanom obliku, a njegova dužina može biti do maksimalno 1/10 dužine članka. Rezime se daje na kraju članka nakon odjeljka koji se odnosi na literaturu, a precizne instrukcije za izradu rezimea daju se u uputstvu autorima.

Ključne riječi su temini ili fraze kojih ne može biti više od deset, koje se daju neposredno nakon sažetka, odnosno rezimea, pisane na svim jezicima na kojima postoje sažeci i koje najbolje opisuju sadržaj članka za potrebe indeksiranja i pretraživanja i koje se dodjeljuju s osloncem na neki međunarodni izvor, kao što je popis, rječnik ili tezeaurus, koji je najšire prihvaćen u butar date naučne oblasti.

Tabelarni i grafički prikazi treba da budu dati na jednobrazan način, u skladu sa APA ili drugim odabranim standardom uređivanja i opremanja članaka.

Bibliografija. Citirana literatura obuhvata bibliografske izvore, kao što su članci, monografije i slično, i daje se isključivo u zasebnom odjeljku članka u vidu liste referenci.

Reference se navode na dosljedan način, redosljedom koji zavisi od standarda navođenja u tekstu, a koji je preciziran uputstvom autorima.

Reference se ne prevode na jezik na kojem je članak napisan, a sastavni dijelovi referenci, kao što su autorska imena, naslov rada, izvor itd., navode se u svim člancima objavljenim u časopisu na isti način, u skladu sa usvojenim standardom navođenja.

Prilikom navođenja referenci, preporučuje se upotreba punih formata referenci i koje podržavaju vodeće međunarodne baze namjenjene vrednovanju, kao i Srpski citatni indeks (SCIndeks), a koji su propisani uputstvima:

- a) Publication Manual od the American Psychological Association (APA),
- b) Council of Biology Editors Manual, Scientific Style and Format (CBE),
- c) The Chicago Manual of Style (Chicago)
- d) Harvard Style Manual (Harvard)
- e) Harvard Style Manual – British Standard (Harvard-BS),
- f) Modern Language Association Handbook for Writers of Research Papers (MLA) i
- g) The National Library of Medicine Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (NLM).

Pored uputstava iz stava 4. ovog člana, preporučuje se upotreba i užestručnih formata datih u uputstvima:

- a) American Chemical Society (ACS) Style Guide i
- b) American Institute of Physics (AIP) Style Manual.

Format ispisa referenci detaljno se opisuje u uputstvu autorima.

Postupak citiranja dokumenata preuzetih s interneta posebno se opisuje

Napomene autora se daju pri dnu strane u kojoj se nalazi komentarisani dio teksta i mogu da sadrže manje važne detalje, dopunska objašnjenja, naznake o korišćenim izvorima, ali ne mogu biti zamjena za citiranu literaturu.

Kategorizacija

Kategorizacija članaka je obaveza i odgovornost uredništva, a mogu je predlagati recenzenti i članovi uredništva, odnosno urednici rubrika.

Članci u časopisima se, po COBBISS ili nekom drugom oficijalno priznatom sistemu, razvrstavaju u naučne radove i stručne članke.

Originalan naučni rad je rad koji je organizovan po shemi IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion), u kome se prvi put publikuje tekst o rezultatima sopstvenog istraživanja ostvarenog primjenom naučnih metoda, koje su tekstualno opisane i koje omogućavaju da se istraživanje po potrebi ponovi, a utvrđene činjenice provjere.

Pregledni rad je rad koji donosi nove sinteze nastale na osnovu pregleda najnovijih djela o određenom predmetnom području, a koje su izvedene sažimanjem, analizom, sintezom i evaluacijom s ciljem da se prikaže zakonomjernost, pravilo, trend ili uzročno-posljedični odnos u vezi sa istraživanim fenomenima, tj. rad koji sadrži originalan, detaljan i kritički prikaz istraživačkog problema u kome je autor ostvario određeni doprinos.

Kratko ili prethodno saopštenje je originalni naučni rad, ali manjeg obima ili preliminarnog karaktera gdje neki elementi IMRAD-a mogu biti ispušteni, a radi se o sažetom iznošenju rezultata završenog izvornog istraživačkog djela ili djela koje je još u izradi.

Naučna kritika, odnosno polemika ili osvrt je rasprava na određenu naučnu temu, zasnovana isključivo na naučnoj argumentaciji, gdje autor dokazuje ispravnost određenog kriterijuma svoga mišljenja, odnosno potvrđuje ili pobija nalaze drugih autora.

Radovi klasifikovani kao naučni moraju imati bar dvije pozitivne recenzije.

Stručni rad je prilog u kome se nude iskustva korisna za unapređenje profesionalne prakse, ali koja nisu nužno zasnovana na naučnom metodu, odnosno naglasak je na upotrebljivosti rezultata izvornih istraživanje i na širenju znanja, a tekst mora biti prilagođen stručnom i naučnom nivou stručne javnosti kojoj je rad namjenjen.

Informativni prilog je uvodnik, komentar i slično.

Prikaz knjige, instrumenata, računarskog programa, slučaja, naučnog događaja i slično je prilog u kome autor ocjenjuje i dokazuje pravilnost/nepravilnost nekog naučnog ili stručnog rada, kriterijuma, postavke ili polazišta, uz poseban naglasak na kvalitet ocjenjivanog rada.

Napomene

Ako je članak u prethodnoj verziji bio izložen na skupu u vidu usmenog saopštenja, pod istim ili sličnim naslovom, podatak o tome treba da bude naveden u posebnoj napomeni, po pravilu pri dnu prve stranice članka.

Rad koji je već objavljen u jednom časopisu ne može se objaviti u drugom tj. preštampati niti se može objaviti pod sličnim naslovom i u izmjenjenom obliku.