

NAUČNA REVIJA

ISSN 2490-3167

God. IV. vol. 2

Broj 6; 2019.

**EVROPSKI UNIVERZITET „KALLOS“ TUZLA
TUZLA 2019**

**NAUČNA REVIIJA
Revija za zdravstvene i tehničke nauke**

Izdavač: Evropski univerzitet „Kallos“ Tuzla
Adresa: Tuzla, M. Tita 2a-2b
Telefon: 00387 35 299091
E- mail: kallos.evropski@gmail.com

**ISSN 2490-3167
Broj 6; 2019. God. IV, vol.2**

**Glavni i odgovorni urednik
Rudika Gmajnić**

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

Sekretar odbora
Almina Kuduzović

Naučni odbor
Šaćira Mešalić, Halid Žigić, Adi Rifatbegović, 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), Istvan Laslo Gal (Mađarska), Akademik Zdravko Ebling (Hrvatska), Akademik Kadrija Hodžić (Bosna i Hercegovina), Akademik Pantelija Dakić (Bosna i Hercegovina), Akademik Branislava Peruničić (SAD)

Tehnički urednici
Jerko Glavaš, Bruno Mandić, Juraj Rašić

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 izvještaji.

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

UVODNIK

Poštovani čitaoci!

Predstavljamo i s velikim zadovoljstvom pred Vas stavljamo novi broj „Naučne revije“, naučnog časopisa Evropskog univerziteta „Kallos“ Tuzla, specijalizirane revije za zdravstvene i tehničke nauke. Časopis se izdaje sa ciljem da naučna riječ prati nastavne procese na Univerzitetu. Nastavnici i suradnici Univerziteta, ali i eminentni stručnjaci ostalih institucija iz zemlje i inostranstva u reviji prezentiraju svoja naučna dostignuća, pišu stručne osvrte, komentiraju, polemiziraju. Na taj način otvara se velik prostor za razmjenu naučne misli, kao i potpuna sloboda u prezentaciji vlastitih ili najnovijih svjetskih naučnih saznanja.

Koncepcija časopisa je prezentira tematiku iz oblasti prirodnih nauka, uglavnom medicinskih i tehničkih oblasti. Tako profiliran ima pretenziju da u kontinuiranom izlaženju postane značajno mjesto za razmjenu naučnih misli u regiji.

U skladu sa standardima uređivanja modernih naučnih časopisa, i naša revija donosi radove iz kategorija originalnih naučnih radova, preglednih stručnih radova, osvrta, prikaza knjige, pisma uredništvu.

Radovi koje objavljujemo su vrlo pažljivo recenzirani. Aktualna tematika omogućava čitaocima da se upoznaju sa modernim razmišljanjima. Radovi su napisani tako da mogu da posluže kao osnova za buduća naučna razmatranja, ali mogu da služe i studentima kao dodatna literatura u izučavanju studijskih programa u toku studiranja na Univerzitetu.

Zbog izuzetnog značaja i potrebe da potičemo pisanje naučnih i ostalih radova ponavljamo Uputstva o pisanju radova koja mogu značajno pomoći mladim istraživačima i usmjeriti ih u pravcu aktualnih svjetskih načina pisanja radova.

Nadamo se da će „Naučna revija“ postati neizostavno štivo i mjesto stvaranja i prezentiranja znanja, kao i učenja i unapređenja nauke. Na taj način promoviramo jednu od osnovnih misija Univerziteta: *znanje za sve od svih*.

Pozivamo sve naše saradnike 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. dr. sc. Rudika Gmajnić, primarijus
Redoviti član Hrvatske akademije medicinskih znanosti*

Sadržaj

1. UVODNIK	3
------------------	---

Originalni naučni radovi

2. Srđan Mijatović, Aleksandra Mijatović: BUBREŽNE KOLIKE U SLUŽBI HITNE MEDICINSKE POMOĆI BIJELEJINA	6
3. Edin Kaletović, Mithat Tabaković: FAKTORI EKSTRAKCIJA TRAJNIH ZUBA KOD ODRASLIH PACIJENATA	22
4. Almir Šabović, Nermin Taletović: HIDROGEOLOŠKE KARAKTERISTIKE “SPREČKOG BASENA” UZVODNO OD JEZERA MODRAC.....	29
5. Sadija Smajlović, Ranka Kubiček, Jasminka Sadadinović: SPEKTROMETRIJSKO ODREĐIVANJE NITRITA U MESNIM PROIZVODIMA	35
6. Ina Stašević, Martina Popović, Darko Ropac: ZNAČAJ SAMOPREGLEDA U PREVENCIJI RAKA DOJKE	49
7. Hasam Osmić, Edisa Đedović: TEHNIKA TRETMANA KARCINOMA PROSTATE UPOTREBOM 3 – DIMENZIONALNE KONFORMALNE RADIOTERAPIJE SA SEDAM FOTONSKIH POLJA	60
8. Edin Kaletović, Mithat Tabaković: UTICAJ MOTIVIRANOSTI NA ORALNO ZDRAVLJE I VAĐENJE ZUBA	68

Pregledni radovi

9. Ivan Štefanac: ALERGIJSKE BOLESTI DIŠNOG SUSTAVA I KOŽE	76
10. Ivan Štefanac, Milanka Mrčela: HEDGEHOG SIGNALNI PUT I NJEGOVA ULOGA U NASTANKU TUMORA	80
11. Halida Mahmutbegović: KLINIČKA UPOTREBA BETA-BLOKATORA	84
12. Edina Muratović: NESPECIFIČNI I SPECIFIČNI BAKTERIJSKI UZROČNICI UPALE KOD CERVICALNE INTRAEPITELNE NEOPLAZIJE	91
13. Amra Dervišević, Alen Tvica: PRIMJENA BOTULINUM TOKSINA U LIJEČENJU GLAVOBOLJA	98

Stručni radovi

14. Hrštić Edin, Džinović Eda, Hodžić Emina, Hrštić Aida, Osmanović Salih, Osmanović Edin, Harisa Šarić: STANJE I MOGUĆNOSTI ORALNOG ZDRAVLJA TRUDNICA I PRENATALNOG RAZVOJA ČOVJEKA.....	108
15. UPUTSTVO / UPUTA AUTORIMA.....	120
16. Mithat Tabaković: KAKO NAPISATI NAUČNI RAD	123

Srdan Mijatović¹, Aleksandra Mijatović²

BUBREŽNE KOLIKE U SLUŽBI HITNE MEDICINSKE POMOĆI BIJELJINA

SAŽETAK

Bubrežne kolike su bolna stanja koja nastaju uslijed pokretanja kamena u bubregu. Bol je jakog karaktera, obično promjenjive jačine, sa naletima boli koji se javljaju nakon nekoliko sekundi ili minuta. Bubrežne kolike javljaju se iznenada, ponekad tokom noći ili ranim jutarnjim satima. Lokalizovane su u lumbalnom dijelu sa širenjem duž uretera ka preponama i polnim organima. Mogu biti praćeni mučninom, povraćanjem, osjećajem nadutosti i učestalim mokrenjem. Bol nestaje sa izbacivanjem konkrementa.

Cilj istraživanja je da se prikaže incidenca bubrežne kolike i ostalih problema u patologiji urinarnog trakta, izbor terapije i razloge za upućivanje na hirurški tretman odnosno bolničko liječenje. Sprovedena je retrospektivna analiza podataka iz protokola Službe hitne medicinske pomoći Bijeljina za 1.1-31.12.2018.godine u koju su uključeni svi pacijenti liječeni pod dijagnozom bubrežne kolike.

Od ukupnog broja pacijenata (38.813) u posmatranom periodu, kod 333 (0,86%) pacijenata je postavljena dijagnoza bubrežne kolike. Od ukupnog broja bubrežna kolika je dijagnostikovana kod 333 pacijenta i to 206 muškaraca (61,86%) i 127 žena (38,14%). Najviše pacijenata je bilo u dobnoj skupini od 30-40 godina (23,72%). Sa simptomima bubrežne kolike najviše se javilo tokom marta 2018.godine njih 35 (10,51%). U odnosu na dijagnozu bili su zastupljeni: infekcija urinarnog trakta 45 (13,51%), kalkulus u urinarnim putevima 235 (70,57%), suženje uretera 28 (8,41%), tumori urinarnog sistema 5 (1,50%), ostalo 20 (6,01%). U izboru terapije bili su zastupljeni: analgetici i spazmolitici 96 (28,83%), analgetici 34 (10,21%), spazmolitici 25 (7,51%), spazmolitici i infuzioni rastvori 33 (9,91%), analgetici i infuzioni rastvori 63 (18,92%), analgetici u kombinaciji sa spazmoliticima i infuzionim rastvorima 73 (21,92%) i opioidni analgetici 9 (2,70%). U Službi hitne medicinske pomoći je zbrinuto 305 pacijenata (91,59%), a na bolničko liječenje je upućeno 28 pacijenata (8,41%).

Sprovesti kontinuiranu edukaciju zaposlenih sa ciljem pravovremenog postavljanja dijagnoze i liječenja. Značaj pomak u liječenju bubrežnih kolika bi nastao kada bi Službe hitne medicinske pomoći bile opremljene sa ultrazvučnim aparatom i mogućnošću da se tokom 24h mogu uraditi biohemijske analize. Pored navedenih teškoća nizak je procenat pacijenara upućenih na bolničko liječenje.

Ključne riječi: bubreg, kolika, urgentni tretman, liječenje, dijagnoza.

¹ Srdan Mijatović, Služba hitne medicinske pomoći, Dom zdravlja Bijeljina

² Aleksandra Mijatović, Služba porodične medicine, Dom zdravlja Bijeljina

RENAL COLIC IN URGENT MEDICAL HELP BIJELJINA

SUMMARY

Renal colic is a painful condition that occurs due to kidney stones. The pain is of a strong character, usually variable in strength, with pain hits that occur after a few seconds or minutes. Kidney colitis occurs suddenly, sometimes during the night or early morning hours. They are localized in the lumbar region with the spread along the ureter to the overburden and full organs. They can be accompanied by nausea, vomiting, feeling sick and frequent urinating. Pain disappears with the elimination of the concretion.

The aim of the research is to present the incidence of kidney colic and other problems in the pathology of the urinary tract, the choice of therapy and the reasons for referring to surgical treatment or hospital treatment.

A retrospective analysis of data from the protocol of the Emergency Medical Service of Bijeljina was conducted for 1.1-31.12.2018, in which all patients treated under the diagnosis of kidney colic were involved.

Results: Out of the total number of patients (38.813) in the observed period, in 333 (0,86%) of patients, a diagnosis of renal colic was made. Out of the total number of kidney stones was diagnosed in 333 patients, 206 men (61.86%) and 127 women (38.14%). Most patients were in the age group of 30-40 years (23.72%). The symptoms of kidney colic were most commonly reported during March 2018 of 35 (10.51%). In relation to the diagnosis, there were: urinary tract infection 45 (13.51%), calculus in urinary tract 235 (70.57%), narrowing of ureter 28 (8.41%), urinary tract tumors 5 (1.50%), the rest 20 (6.01%). The choice of therapy included: analgesics and spasmolytics 96 (28.83%), analgesics 34 (10.21%), spasmolytics 25 (7.51%), spasmolytics and infusion solutions 33 (9.91%), analgesics and infusion solutions 63 (18.92%), analgesics in combination with spasmolytics and infusion solutions 73 (21.92%) and opioid analgesics 9 (2.70%). 305 patients (91.59%) were treated in the Emergency Medical Service, and 28 patients (8.41%) were hospitalized.

Conduct continuous education of employees with the goal of timely diagnosis and treatment. The significance of shifting in the treatment of kidney stones would arise when Emergency Medical Services were equipped with an ultrasound apparatus and the ability to conduct biochemical analysis within 24 hours. In addition to the mentioned difficulties, a low percentage of patients are referred to hospital treatment.

Keywords: kidney, colic, urgent treatment, treatment, diagnosis.

1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA

Bubrezi su parni organi, koji predstavljaju centralni dio urinarnog sistema. Smješteni su u retroperitonealnom prostoru na zadnjem zidu abdomena, i nalaze se sa obje strane kičmenog stuba (u visini 12. grudnog i 1. i 2. slabinskog pršljena). Desni bubreg, potisnut jetrom, postavljen je malo niže u odnosu na lijevi.

Ima oblik šupljeg zrna pasulja, čija je konkavna ivica okrenuta ka kičmenom stubu. Bubreg odraslog čovjeka teži oko 140-150 grama i ima veličinu stisnute pesnice. Medijalna strana ovog organa sadrži ulazni otvor ili bubrežni hilus, koji vodi u bubrežnu duplju (sinus renalis), a kroz koji prolaze krvni i limfni sudovi, nervi i mokraćovod.

Bubreg je sprijeda pokriven parijetalnim peritoneumom, a osim toga sa svih strana ga okružuju tri omotača: bubrežna fascija (koja oblaže i nadbubrežnu žlijezdu), masna čahura (capsula adiposa) i fibrozna čahura (capsula fibrosa).

Grada

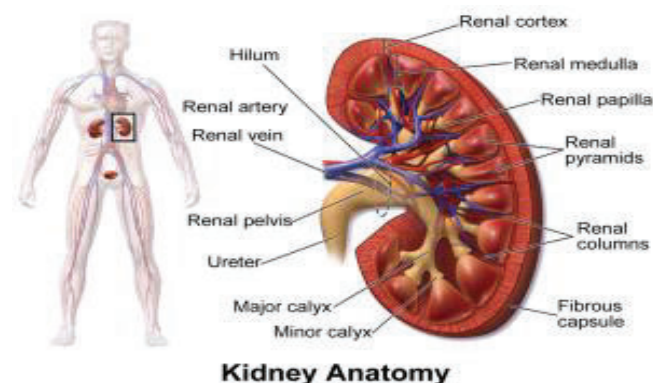
Ukoliko se bubreg rasiječe od vrha do dna, makroskopski se mogu uočiti dvije karakteristične zone: spoljašnja zona ili kora (cortex renis) i unutrašnja zona ili srž (medulla renis). Korteks je tamnije boje i ima zrnastu strukturu, a medula je prugasta i svijetlija.

Glavni dio srži ljudskog bubrega čini 10-18 renalnih (Malpigijevih) piramida, čije su baze okrenute ka spoljašnjoj ivici, a vrhovi prema hilusu. Sa baze renalnih piramida u koru se projektuju prugaste strukture ili medularni zraci (Ferajnovе piramide). Od jedne piramide izrasta 400-500 medularnih zraka, a one se tretiraju kao dio kore bubrega (zajedno sa pravim kortikalnim

parenhimom). Vrhovi piramida (papile) sadrže tzv. rešetkasto polje sa 10-20 papilarnih otvora, putem kojih se mokraća iz srži izliva u male bubrežne čašice (calyces renales minores). Spajanjem dvije-tri male čašice nastaju velike bubrežne čašice (calyces renales majores), a one se otvaraju u bubrežnu karlicu i mokraćovod.

Kora bubrega sastoji se od parenhima između renalnih piramida i kapsule (bubrežni labirint), kao i dela parenhima koji prodire između piramida (Bertinijeve kolumne).

Bubreg se može podijeliti na manje morfološke cjeline: lobuse i lobuluse. Lobus čini jedna Malpigijeva piramida sa delom kore iznad njene baze i delovima susednih kolumni, a lobulus čini jedan medularni zrak i dijelovi labirinta koji ga okružuju.



Uloga bubrega

Osnovna funkcija ovih organa je formiranje konačne mokraće, ali pored toga oni imaju višestruku ulogu u održavanju homeostaze u organizmu. To podrazumijeva:

- regulaciju ravnoteže vode i elektrolita,
- regulaciju osmolarnosti tjelesnih tečnosti i koncentracije elektrolita,
- regulaciju acido-bazne ravnoteže,

- izlučivanje otpadnih produkata metabolizma i štetnih hemikalija,
- regulaciju arterijskog pritiska,
- sekreciju različitih hormona,
- sintezu glukoze i sl.

Urin je krajnji produkt rada urinarnog trakta (proizvod djelovanja bubrega tokom procesa filtracije krvi). Mokraćom se iz organizma odstranjuju svi u vodi rastvorljivi produkti metabolizma: urea, mokraćna kiselina, kreatinin, sulfati, fosfati, elektroliti, otrovne materije, lekovi i kontrastna sredstva. Normalan sastav urina čini: voda (95%) i organska jedinjenja.

Mokrenje je fiziološka funkcija pri kojoj se iz organizma izlučuje mokraćna, preko urogenitalnog sistema. Centar za mokrenje se nalazi u slabinskom delu kičmene moždine (3 i 4 segment).

Osobine mokraće kod zdrave osobe:

- Količina: 1000-1500 ml u toku 24 sata,
- Boja: svijetlo žuta (pri većoj koncentraciji tamnija, pri manjoj svetlija, jer boja zavisi od količine i specifične težine mokraće),
- Izgled : bistra, prozirna,
- Miris: blag, nenapadan,
- Gustina (specifična težina): 1015-1025,
- Reakcija: slabo kisela od 4,5-8 pH (kiselija na bjelančevinastoj, a manje kisela na biljnoj ishrani),
- Belančevine: 0-150 mg u 24h uzorku,
- Glukoza: 0-2,5 mmola u 24h uzorku,
- Sediment: 0-2 eritrocita, 0-5 leukocita, nekoliko ćelija tubularnog epitela i hijalina cilindara,
- Bilirubin: negativan,
- Urobilinogen: 0,5-4,0 u 24-satnoj mokraći,
- Mikrobiološki: sterilan.

Određenim nazivima su označeni poremećaji u načinu mokrenja, količini i sadržaju mokraće:

- Dizurija: zajednički naziv za sve vrste poremećaja u stvaranju i izlučivanju mokraće,
- Anurija: potpuni prestanak stvaranja mokraće (trovanja, šok, hemoliza, politraume, opekotine, tumori i kamen urogenitalnog trakta),
- Oligurija: smanjeno stvaranje mokraće, manje od 500ml za 24h (bubrežna insuficijencija, dijareja, povraćanje),
- Poliurija: povećano stvaranje mokraće preko 2l za 24h (šećerna bolest, edemi, ascit, bubrežna insuficijencija),
- Polaksiurija: učestali nadražaj i mokrenje malih količina urina
- Nikturija: noćno mokrenje,
- Inkontinencija: nekontrolisano (bezvoljno mokrenje, nesposobnost zadržavanja mokraće),
- Retencija: zastoj mokraće u mokraćnoj bešici i bubrežnim kanalima zbog prepreke u oticanju,
- Proteinurija: povećana količina bjelančevina u mokraći (zapaljenja urogenitalnog sistema),
- Glikozurija: nalaz glukoze u mokraći (šćerna bolest, kada je tri dana za redom nivo šećera u krvi preko 10,5 mmol/l),
- Acetonurija (Ketonurija): prisustvo acetona (ketonsko tijelo) u urinu, (šećerna bolest, kada se tri dana za redom javlja glikozurija),
- Hematurija: nalaz krvi u mokraći (*Makrohematurija*: krv u mokraći vidljiva golim okom i *Mikrohematurija*: mikroskopski nalaz krvi u sedimentu mokraće. Javlja se kod mokraćnih kamenčića, upalnih procesa u bubrezima i mokraćnoj bešici, kod infektivnih

bolesti npr. šarlaha, difterije, upale krajnika, upale slepog creva, alergijskih bolesti, trovanjem živom, fosforom, povreda. Urin zdravih osoba ne sadrži krv, osim kod žena za vreme menstruacije. Hematuriju prati najčešće i hemoglobinurija, kada se u urinu nalazi krvni pigment, hemoglobin. Hemoglobinurija se javlja kod anemije, kod velikih fizičkih napora. Kod hemoglobinurije uvek se javlja i proteinurija. Kao da se javlja jedna lančana reakcija),

- Leukociturija: nalaz povećanog broja leukocita u sedimentu mokraće,
- Piurija: makroskopski vidljiv gnoj u mokraći,
- Cilindriurija: nalaz patoloških cilindara u mokraći,
- Bakteriurija: nalaz mikroorganizama u urinu,

Boja

1. Normalno: žuta boja. Boja može da varira u zavisnosti od unijete količine tečnosti – od svijetlo žute do tamno žute, a na nju utiču i povećana telesna temperatura, znojenje, povraćanje, proliv. Što je mokraća više koncentrovana, boja je tamnija, što se ne smatra uslovno patološkim,
2. Tamnosmeđi urin – ukazuje na prisustvo žučnih boja u urinu = Urobilinogen i sterkobilinogen izlučuju se urinom i fecesom. Kod zdravih ljudi ih rijetko dokazujemo jer su to male količine koje se izluče do 5 mg dnevno. Kod bolesti jetre (hemolitička žutica) su pozitivni i izrazito povišeni zbog čega je mokraća tamne boje,
3. Intenzivno žut urin – Bilirubin (žučna boja) se izlučuje u patološkim stanjima, kada ga oštećena jetra ne može metabolisati ili kada zbog

opstrukcije žuči ne može oticati. Takva mokraća je intenzivno žuta ili žuto smeđa sa karakterističnom žutom penom, stajanjem na vazduhu menja boju u zelenkastu zbog oksidacije bilirubina u biverdin. Pozitivan je kod ikterusa i svih jetrenih oboljenja,

4. Crveni urin – ukazuje na prisustvo hemoglobina, što najčešće ukazuje na oštećenje bubrega, zbog koga se u urinu javlja krv (najčešće kamen u bubregu ili pesak), ali i na razne zapaljenjske procese, oštećenje mokraćnih kanala i bešike.

2. UVOD

Pod bubrežnom kolikom podrazumijeva se akutni napad bolova, koji se širi od slabinskog predjela koso naniže ka mokraćnoj bešici i polnim organima. Po svom intenzitetu, jako izraženi bolovi kod bubrežne kolike spadaju u najjače bolove u medicini uopšte. Bubrežne kolike su bolna stanja koja najčešće nastaju usljed pokretanja kamena u bubregu. Bol je žestokog karaktera, obično promjenjive jačine, sa naletima boli koje se javljaju nakon nekoliko sekundi ili minuta a pojačavaju se poslije mehaničke provokacije (kretanje, fizički rad). Bubrežne kolike javljaju se iznenada, ponekad tokom noći ili u ranim jutarnjim satima. Lokalizovane su u lumbalnom dijelu sa tendencijom širenja duž uretera ka preponama i polnim organima. Mogu biti praćeni mučninom, povraćanjem, osjećajem nadutosti, čestim mokrenjem. Javljaju se iznenada u vidu napada i traju od nekoliko sati do nekoliko dana a za to vrijeme imaju intermitentni karakter. Bol nestaje sa izbacivanjem konkrementa.

Bubrežna kolika je upadljivo najčešći simptom kalkulozne bolesti, koji primorava bolesnike da se obrate ljekaru. Rijedi uzroci

bubrežne kolike su: krvni koagulum i kod tumora renalnog parenhima ili gornjeg urotelijuma, otkinuti tkivni partikli kod tumora kanalikularnog sistema i odvaljene papile kod renalne papilarne nekroze.

Bubrežne kolike nastaju kao rezultat opstrukcije i uslijed spastičnih kontrakcija glatkih mišića, koja nastoji da savlada prepreku. Distenzija putova zbog staze urina doprinosi pojavi boli. Bolovi koji prate ureteralnu opstrukciju kod migrirajućeg kamena mogu biti različitog intenziteta, što zavisi od odnosa između veličine kamena i dijametra kanalikularnog sistema, sa jedne strane, i pokretljivosti kamena, sa druge strane. Kod dobre prolaznosti mokraćnih puteva sasvim mali konkrementi mogu da budu neprimjetno eliminisani. Međutim, ukoliko postoji disproporcija između veličine kamena i dijametra uretera, tada i mali kalkulusi mogu da izazovu izuzetno žestoke bolove.

Bolovi se prenose preko autonomnih vlakana oko gonadnih sudova, koji polaze od aorte, u blizini odvajanja bubrežne arterije. Prostaglandini su značajni za nastanak bubrežnih kolika. U prenošenju visceralnih bolova učestvuje autonomni nervni sistem, moguće je difuzno širenje jakog bola na oblasti sa istom autonomnom inervacijom. Zato porijeklo i uzrok boli nije uvijek jasan. Ponekad se bolovi šire prema stomaku i teško se diferenciraju od bolova zbog bolesti drugih trbušnih organa. Opisano i širenje bolova i na suprotnu stranu zbog renorenalnog refleksa.

Bolovi se javljaju u lumbalnoj regiji ili kostovertebralnom uglu u slučaju kada konkrement izaziva opstrukciju u predjelu pijeloureteralnog segmenta. Kada se kamen spusti u srednji dio uretera, bolovi se šire prema lateralnim dijelovima trbuha i lumbalnih regija. Tokom približavanja konkrementa mokraćnom mjehuru javljaju se poremećaji mokrenja (polakisurija, urgentia). Kod bubrežnih kolika mogu se pojaviti

akutne spastične krize, pri čemu bolovi mogu biti toliko jaki, da su praćeni pojavom sinkope. Kriza se završava popuštanjem bola, koji postaje tupi ili u cijelosti iščezava.

Uzrok bubrežne kolike jeste akutna prerastegnutost (distenzija) zida kanalikularnog sistema, što dovodi do pojave paroksizmalne bolne simptomatologije, vjerovatno na osnovu direktnog nadražaja vlakana koja provode bol. Kao i kod opstrukcije drugih cjevastih organa, tako i kod bubrežne kolike bolovi nastupaju ritmično u vidu grčeva, zbog periodične kontrakcije glatke muskulature izvodnih mokraćnih puteva. Ukoliko hiperperistaltika urinarnih puteva ne dovede do eliminacije kamena kao stranog tela u kanalnom sistemu, dolazi nakon izvesnog vremena do zamora i iscrpljenosti glatke muskulature urinarnih puteva iznad mesta prepreke, sa posledičnom atonijom tih puteva. Rezultat toga je prestanak bolova, što bolesnik oseća kao izrazito subjektivno olakšanje, ukoliko ne nastupe zapaljenske komplikacije. Međutim, pojava opstruktivne uropatije je neminovna posledica blokade uretera od strane zaglavljenog (inklaviranog) kamena, čiji je konačni rezultat, ukoliko se opstrukcija ne odstrani, definitivni gubitak bubrežne funkcije.

Bubrežna kolika je obično posljedica nekog patološkog procesa u tijelu. Postoji nekoliko bolesti koje mogu potaknuti razvoj bubrežne kolike:

- progresivni tumori bubrega,
- trauma do bubrega,
- kamenje u bubrezima ili ureteru - urolitijazu;
- maligne / benigne neoplazme usko postavljenih organa - rektuma, maternice, prostate, ali samo ako se širi u uretere,
- sužavanje uretralnog lumena - stezanje uretre,

- zatajenje bubrega – nefroptoza,
- benigni / maligni tumori mokraćnog mjehura,
- tuberkuloza bubrega,
- sužavanje ureteralnog lumena - stezanje uretera.

Klinička slika

Bubrežna kolika nastupa akutno, bez prodromalnih znakova. Riječ je o oštrom bolu u vidu probadanja, koji protiče u talasima. Početak bola je u predelu bubrežne lože (kostovertebralni ugao) i širi se naniže duž toka uretera. Kod kalkulusa lokalizovanog u pijelonu, kolika može da bude ograničena samo na ovaj predio. Bolovi kod visoko lokalizovanih ureteralnih konkremenata iradiraju kod muškaraca u funiculus spermaticus i testis, koji je retrahovan i jako bolno osjetljiv na dodir. U nekim slučajevima može ova „testalgija“ kod kolike da bude neprijatnija za bolesnika nego sama ureteralna kolika. Ako je uzrok kolike kamen u srednjem dijelu uretera, koža skrotuma na pogođenoj strani je hiperestetična, ali nedostaje bol na nivou testisa i krema-steri. Kod žena se bol širi ka labia maiora i mons pubis. Ako se kamen spustio do intramuralnog dela uretera ili se nalazi u samom orificijumu uretera, izostaju bolovi tipa kolike, bolesnik se tada žali na pečenje pri mokrenju, bolove u vidu probadanja, ima polakiuriju i imperativne nagone na mokrenje, što se često protumači kao sindrom cistitisa ili uretritisa i navede na primjenu antibiotske ili uroantiseptične terapije. Ovi bolovi se šire u prednju uretru sve do glansa odnosno klitorisa kod žena. Na osnovu viscero-visceralnih refleksa, u simptomatologiji bubrežne kolike saučestvuje i gastrointestinalni trakt, te se bolesnik žali na osjećaj mučnine, ponekada povraća, pati od opstipacije i meteorizma.

Osnovni simptom je akutna bol koji može biti intenzivan da dođe i do gubitka svijesti. Pored ovoga bubrežnu koliku karakteriše:

- širenje boli u preponu, perineum sa suprotne strane oboljelog bubrega,
- mučnina i povraćanje,
- postoji krv u urinu,
- nestabilna stolica - pacijent može imati proliv ili zatvor,
- retencija urina.

Evropski vodič za urolitijazu daje sljedeće preporuke:

Oksalatni kamen – sastoji se od kalcijum oksalata i u cilju prevencije njegovog nastanka savjetuje se unos većih količina tečnosti, unošenje alkalnih citrata i 200-400 mg magnezijuma dnevno (osim u slučajevima renalne insuficijencije). Magnezijum vezuje oksalate koji su u urinu prisutni, a citrati kalcijum, čime se stvaranje nerastvornog kalcijum oksalata sprečava. Kod primarne hiperoksalurije preporučuje se unošenje piridoksina (vitamina B6), koji smanjuje izlučivanje oksalata urinom, a povećava izlučivanje vitrata čime dodatno vrši prevenciju stvaranja oksalatnog kamena u bubregu.

Uratni kamen – razlaganje ove vrste kamena koji se zapravo sastoji iz mokraćne kiseline, vrši se hemolitolizom koja podrazumijeva alkalizaciju urina pomoću alkalnih citrata, kao što je kalijum citrat. Preporučuje se podešavanje pH urina na 6,5-7,2.

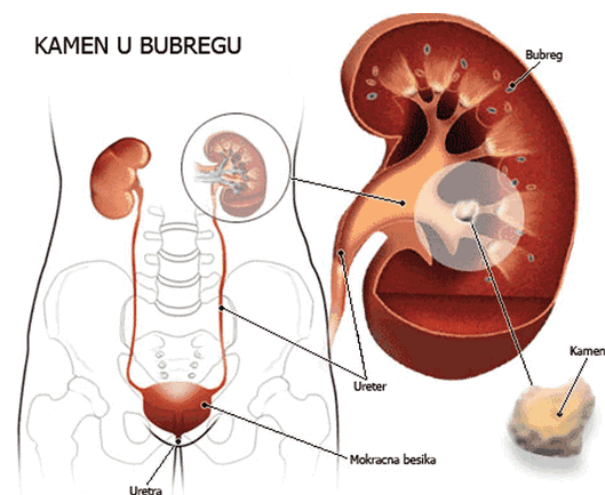
Cistinski kamen – rjeđe se javlja, i to svega u 1-2% slučajeva kod odraslih i u 6-7% kod djece, u odnosu na sve vrste bubrežnih kalkulusa. Glavna terapijska mjera za sprečavanje kristalizacije cistina je održavanje pH urina na vrijednostima većim od 7,5 što se postiže primjenom alkalnih citrata, kao što je kalijum citrat.

Kalcijum fosfatni kamen – takođe se rjeđe javlja. Može da bude i posljedica urinarnih infekcija. Terapija podrazumijeva povećanje

diureze i podešavanje pH na 5,8-6,2, što se postiže unošenjem metinonina.

Tabela broj 1: Uticaj pH mokraće na rastvorljivost kristalizirajućih supstanci u mokraći

Vrsta kamena	pH	Nalaz u mokraći
Cistinski	Kiseo	↑ Cistin
Uratni	5 – 5,5	↑ Mokraćna kiselina
Kalcijum-fosfatni	>6,6	↑ Ca ↑ PO ₄
Kalcijum-oksalatni	5,6 – 6,5	↑ Ca ↑ oksalati
Magnezijum-amonijum fosfatni	>7,2	↑ Mg ↑ NH ₄ ↑ PO ₄



Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja u nekoliko koraka i to:

- Anamneza,
- Fizikalni pregled,
- Laboratorijske analize mokraće (analizom sedimenta mokraće i

urinokulturom utvrđuje se prisutnost upale u mokraćnim kanalima),

- Radiografija mokraćnog sistema - od radioloških metoda najčešće se primjenjuje nativna radiografija mokraćnog sistema kojom se može otkriti prisutnost, položaj i veličina kamena u bubregu i mokraćnim kanalima. Za preciznije određivanje položaja kamena u bubrežnom sistemu koriste se:
 - ✓ intravenska urografija,
 - ✓ kompjuterizovana tomografija,
 - ✓ magnetna rezonantna tomografija, npr kod trudnica.
- Ultrasonografski pregled kojim se procenjuje stepen zastoja u oticanju mokraće na zahvaćenoj strani.

Za postavljanje dijagnoze bubrežne kolike, anamneza može da pruži vrlo dragocene podatke o početku, karakteru, trajanju i propagaciji bolova. Značajni su podaci o ranijim kolikama, jer se rijetko dešava da bolesnik tokom života doživi samo jednu epizodu kolike. Takođe treba obratiti pažnju na podatke o ranijim spontanijama eliminacijama kamena, ekstrakciji konkremenata sondama, dezintegraciji pomoću ESWL-a ili Lithoclast-a, operativnim zahvatima zbog kalkuloze, metaboličkim poremećajima u organizmu koji predisponiraju za kalkulozu, traumi sa dužom imobilizacijom. U napadu kolike bolesnik je uznemiren, ne može da se skradi na jednom mjestu i pokušava da promjenom položaja i pritiskom rukom na lumbalnu regiju olakša tegobe.

Pri objektivnom pregledu se zapaža da je bolesnik blijed, orošen hladnim znojem, sklon hipotenziji i ubrzanju pulsa. Moguća su kolapsna stanja, ali i kod tako jakih bolova nedostaju znaci šoka. Pogođeni slabinski predeo je osjetljiv na palpaciju i grubu sukusiju. Ne tako retko bolno je osjetljiva čitava pogođena slabina, donji dio abdomena,

ingvinalni predeo i unutrašnja strana gornjeg femoralnog predjela.

Od svih navedenih oboljenja, lekar mora da obrati posebnu pažnju diferencijaciji bubrežnih kolike od akutnog apendicitisa. Kao što je poznato, neblagovremeno dijagnostikovani akutni apendicitis dovodi nakon perforacije do difuznog peritonitisa, vrlo često sa fatalnim ishodom. Za razlikovanje kolike i apendicitisa korisne su sljedeće smjernice: kod bubrežne kolike bolesnik je nemiran, dok je kod akutnog apendicitisa (kao i kod ostalih akutnih intraperitonealnih procesa) miran, pošto smatra da bi pokreti mogli da pogoršaju bolne senzacije. Pri palpaciji se kod bubrežne kolike nikada ne nalaze znaci lokalizovanog peritonitisa (mišićni defans), kao što se to sreće kod akutnog apendicitisa. Dalje, kod akutnog apendicitisa postoji razlika između aksilarne i rektalne temperature od najmanje 1°C, dok je kod nekomplikovane kolike bolesnik po pravilu afebrilan. Najzad, kod kolike je tipičan laboratorijski nalaz mikrohematurija, dok je kod apendicitisa nalaz sedimenta urina uredan. Nasuprot tome, apendicitis karakteriše leukocitoza u perifernoj krvi, koja nedostaje kod kolike.

Liječenje bubrežne kolike

Nakon provođenja dijagnostičkih postupaka i pošto lekar sa sigurnošću isključiti eventualna akutna intraperitonealna oboljenja, pristupa se provođenju terapije protiv bola, koji u nekim slučajevima kolike može da bude gotovo nepodnošljiv. U fazi bolnih kriza lek treba dati i.v. putem, a nakon popuštanja intenziteta bola, lijek se može dati i na druge načine (i.m., per os, u vidu supozitorija). Aplikacija lijeka se ponavlja u određenim vremenskim razmacima, zavisno od učestalosti bolnih kriza. Na prvom mjestu dolazi u obzir primjena spazmolitika i analgetika kao i infuzionih rastvora, a po potrebi mogu se dati i opioidni analgetici. U

vrijeme jakih bolova i dok bolesnik miruje, preporučuje se lokalna aplikacija toplote, a kada bolovi popuste, fizička aktivnost doprinosi eliminaciji kamena iz uretera. Preporučuje se unos većih količina tečnosti. Kod bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima i hipertenzijom, količinu tečnosti treba podesiti u zavisnosti od stanja osnovnog oboljenja, odnosno stepena hipertenzije.

Nakon provođenja navedene terapije u najvećem broju slučajeva može da se očekuje spontana eliminacija kamena koji je već bio na putu ekspulzije i time dolazi do prestanka bolova. Međutim, nakon kupiranja bolova, bolesnika treba obavezno uputiti odgovarajućoj instituciji radi kompletnog urološkog ispitivanja (ehosonografija, radiološko ispitivanje, po potrebi metaboličko ispitivanje, određivanje vrijednosti parathormona i dr.). Kao što je napomenuto, prestanak bolova u slučaju kada kamen nije eliminisan znak je atonije mokraćnih puteva iznad mjesta prepreke, tako da se spontana emisija više ne može očekivati. U tom slučaju primjenjuju se specijalni postupci za odstranjenje konkremenata (ekstrakcija pomoću omči, dezintegracija pomoću ESWL-a ili Lithoclasta, hitna ureterolitotomija). Ove zahvate je potrebno učiniti što je moguće prije, pošto je zadržavanje kamena u ureteru neminovno povezano sa blokadom bubrežne funkcije zbog povećanog intrakanalikularnog pritiska i u krajnjoj liniji vodi definitivnom gubitku funkcije organa.

Hirurško liječenje

Operativna intervencija u ovom stanju je pogodna samo u konkretnim slučajevima i to kod:

- hidronefroze,
- urolitijaze, koja se javlja kod komplikacija,

- odsustva pozitivnog efekta unutar 1-3 dana nakon početka uzimanja lijekova,
- kamen veći od 1 cm u promjeru, koji se u roku od 3 dana nakon pojave kolike nije pojavio sam.

Profilaksa bubrežne kolike

Profilaksa podrazumijeva:

- Unos dovoljnih količina vitamina A i D,
- Redovno uzimanje kalcijuma,
- Unos dovoljnih količina tečnosti,
- Liječenje drugih bolesti bubrega i mokraćnog sistema.

CILJ RADA

Cilj istraživanja je da se prikaže incidenca bubrežnih kolika i ostalih problema u patologiji urinarnog trakta, izbor terapije i razloge za upućivanje na hirurški tretman odnosno bolničko liječenje. Istraživanje sprovedeno u periodu 1.1.-31.12.2018. godine, a praćena je incidenda javljanja, terapijski postupci, razlozi nastanka i upućivanje na bolničko liječenje.

METODE ISTRAŽIVANJA

Izvršena je retrospektivna analiza iz informatičkog sistema Doma zdravlja Bijeljina u periodu 1.1.-31.12.2018. godine. Urađena obrada podataka vezanih za javljanje u Službu hitne medicinske pomoći zbog bubrežne kolike.

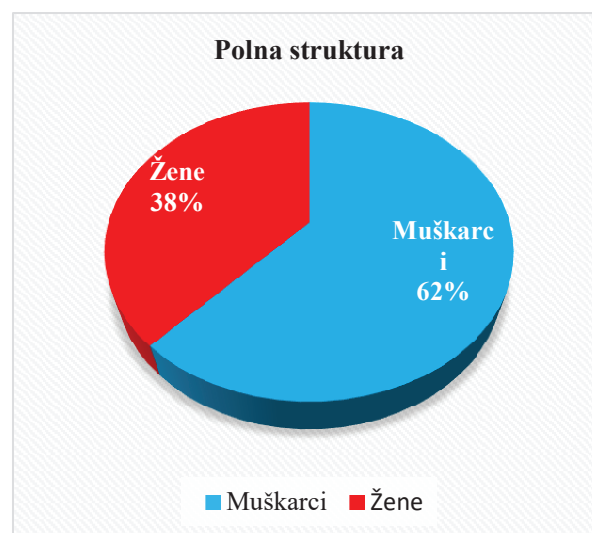
3. REZULTATI

U posmatranom periodu 1.1.-31.12.2018. godin u Službu hitne medicinske pomoći

Bijeljina ukupno je pregledano 38.813 pacijenata. Od ukupno pregledanih sa dijagnozom bubrežne kolike je bilo njih 333 (0,86%). Od ukupnog broja pacijenata sa bubrežnom kolikom bilo je 206 (61,86%) muškaraca i 127 (38,14%) žena (tabela 1. i grafikon 1.).

Tabela broj 2. Polna struktura.

Muškarci	Žene	UKUPNO
206	127	333



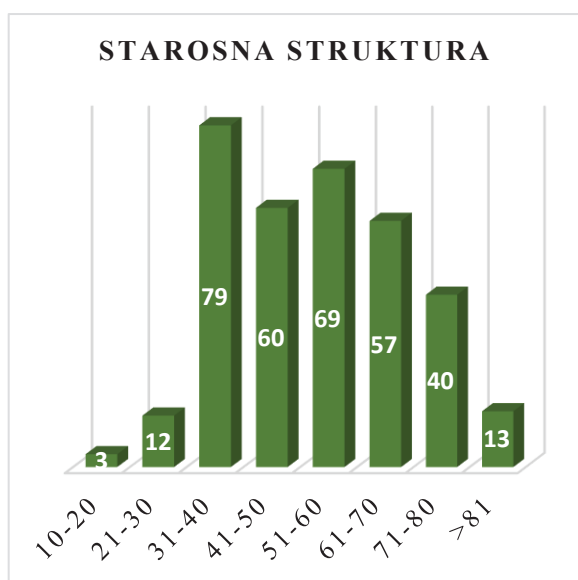
Grafikon 1. Polna zastupljenost.

Kada je u pitanju starosna struktura ona se pratila od uzrasta od 11 godina. Najmlađi pacijent je bila djevojčica starosti 15 godina za koga se naknadnim analizama utvrdilo da se radilo o infekciji urinarnog trakta. Na osnovu starosne strukture vidljivo je da najveći broj pripadao starosnoj dobi od 31-40 godina i to njih 79 (23,72%) od čega je bilo 48 muškaraca i 31 žena. Najmanje je bilo u starosnoj grupi 11-20 godina gdje ih je bilo ukupno 3 (0,90%) i to 1 dječak i 2 djevojčice.

Tabela broj 3. Starosna struktura

Starosna dob	Muškarci	Žene	Ukupno	Procenat
11-20	1	2	3	0,90
21-30	8	4	12	3,61

31-40	48	31	79	23,72
41-50	40	26	60	18,02
51-60	40	23	69	20,72
61-70	30	27	57	17,12
71-80	29	11	40	12,01
>81	9	4	13	3,90
UKUPNO	206	127	333	100,00 %

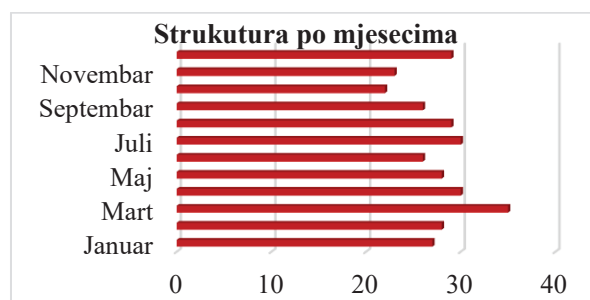


Grafikon 2. Starosna struktura.

Kada je u pitanju struktura po mjesecima kada su se javili u Službu hitne medicinske pomoći vidljivo je da postoji ujednačenost javljanja tokom cijele godine, a da se najviše slučajeva bubrežne kolike javilo tokom marta ukupno 35 (10,51%), a najmanje tokom oktobra kada ih je bilo 22 (6,60%).

Tabela broj 4. Struktura po mjesecima.

Mjesec	Broj	Procent
Januar	27	8,11
Februar	28	8,41
Mart	35	10,51
April	30	9,01
Maj	28	8,41
Juni	26	7,81
Juli	30	9,01
Avgust	29	8,71
Septembar	26	7,81
Oktobar	22	6,60
Novembar	23	6,90
Decembar	29	8,71
UKUPNO	333	100,00 %

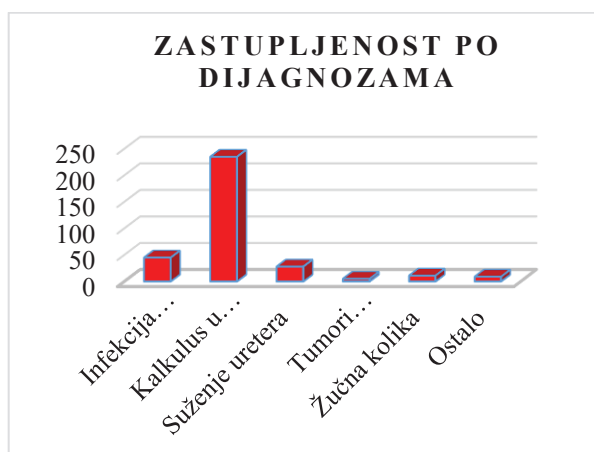


Grafikon broj 3. Struktura po mjesecima.

Tokom posmatranog perioda praćena je i zastupljenost po dijagnozama. Prema ovom istraživanju najveći broj slučajeva bubrežne kolike, njih 235 (70,57%) je bio zbog kamena u mokraćnim putevima. Zbog infekcije mokraćnih puteva 45 (13,52%), suženje uretera je bio razlog kod 28 pacijenata (8,41%). Žučna kolika je kod 11 pacijenata (3,30%) bila kalsifikovana kako bubrežna kolika, a tumori mokraćnih puteva su bili uzrok bubrežne kolike kod 5 pacijenata (1,50%).

Tabela broj 5. Zastupljenost po dijagnozama

Dijagnoza	Broj	Procent
Infekcija urinarnog trakta	45	13,52
Kalkulus u urinarnim putevima	235	70,57
Suženje uretera	28	8,41
Tumori urinarnog sistema	5	1,50
Žučna kolika	11	3,30
Ostalo	9	2,70
UKUPNO	333	100,00

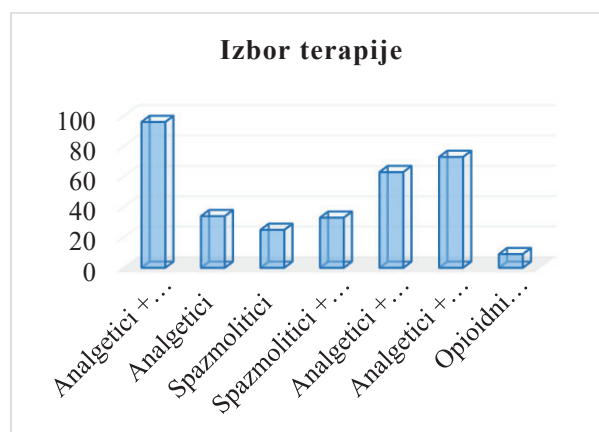


Grafikon 4. Zastupljenost po dijagnozama

Posmatranjem terapijskih postupaka koji su primjenjeni vidljivo je da su najvećem broju slučajeva 96 (28,83%) dati analgetici i spazmolitici u kombinaciji, a nakon toga analgetici, spazmolitici i infuzioni rastvori 73 (21,92%). U najmanjem broju slučajeva primjenjeni su opioidni analgetici i to kod 9 (2,70%) pacijenata.

Tabela broj 6. Izbor terapije

Dijagnoza	Broj	Procenat
Analgetici + spazmolitici	96	28,83
Analgetici	34	10,21
Spazmolitici	25	7,51
Spazmolitici + infuzioni rastvori	33	9,91
Analgetici + infuzioni rastvori	63	18,92
Analgetici + spazmolitici + infuzioni rastvori	73	21,92
Opioidni analgetici	9	2,70
UKUPNO	333	100,00

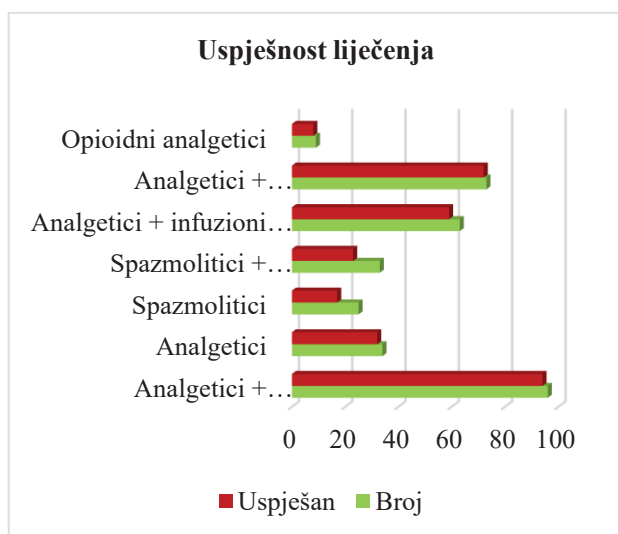


Grafikon broj 5. Izbor terapije

Kada je u pitanju rezultat primjenjene terapije efekat je više nego pozitivan. Naime, najbolji efekat je bio kod primjene kombinacije lijekova analgetik, spazmolitik i infuziooni rastvor i to u procentu 98,63%, a najslabiji kod primjene samo spazmolitičke terapije 68% (tabela 6. i grafikon 6.)

Tabela broj 7. Efekat primjenjene terapije

Dijagnoza	Broj	Uspješan	Procenat
Analgetici + spazmolitici	96	94	97,92
Analgetici	34	32	94,12
Spazmolitici	25	17	68,00
Spazmolitici + infuzioni rastvori	33	23	69,70
Analgetici + infuzioni rastvori	63	59	93,65
Analgetici + spazmolitici + infuzioni rastvori	73	72	98,63
Opioidni analgetici	9	8	88,89
UKUPNO	333	305	100,00

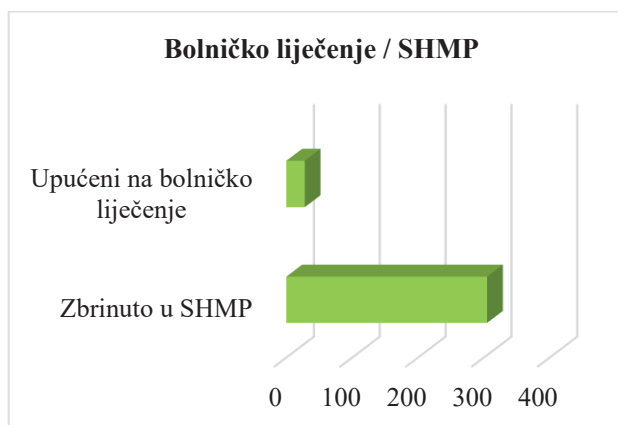


Grafikon broj 6. Uspješnost liječenja.

Analizom broja zbrinutih pacijenata u Službi hitne medicinske pomoći vidljivo je da je svega 28 (8,41%) upućeno na bolničko liječenje, a da su svi ostali zbrinuti u hitnoj pomoći. To pokazuje visok stepen znanja ljekara u Službi hitne medicinske pomoći da riješe problem bubrežne kolike.

Tabela broj 8. Broj upućenih na bolničko liječenje.

Dijagnoza	Broj	Procenat
Zbrinuto u SHMP	305	91,59
Upućeni na bolničko liječenje	28	8,41
UKUPNO	333	100,00



Grafikon broj 7. Broj upućenih na bolničko liječenje.

4. DISKUSIJA

Bubrežna kolika predstavlja stanje koje se karakteriše jakim bolovima koji su locirani u lumbalnim ložama i šire se duž pružanja uretera. Kod bubrežne kolike indicovana je primjena analgetika, spazmolitika i infuzionih rastvora. Svi pacijenti su opservirani u Službi hitne medicinske pomoći u prosjeku do 2 časa nakon čega su ili upućeni na bolničko liječenje ili poslani na kućno liječenje. Prilikom postavljanja dijagnoza određenom broju pacijenata je rađen nalaz kompletne krvne slike, a nalaz urina velikoj većini nije rađen jer nema mogućnosti da se isti uradi van radnog vremena. Veoma je bitno bilo postaviti ispravnu dijagnozu i isključiti druga oboljenja kao što su apendicitis, vanmaterična trudnoća, disekcija aorte i druga akutna abdominalna oboljenja.

Najveći broj pacijenata sa dijagnozom bubrežne kolike, u posmatranom periodu, činili su muškarci 62%. Najviše su se javljali tokom mjeseca marta, a najmanje tokom oktobra. Najčešći uzrok su bili kamenci u mokraćnim putevima u preko 70% slučajeva. Kada je u pitanju primjenjena terapija vidljivo je da se u Službi hitne medicinske pomoći Bijeljina primjenjuje isti terapijski protokol kao i u drugim velikim urgentnim centrima. Najviše su primjenjivani analgetici i spazmolitici 28,83% i analgetici, spazmolitici i infuzioni rastvori 21,92%, a najmanje opioidni analgetici 2,70%. Najuspješnija je bila primjena analgetika, spazmolitika i infuzionih rastvora koja je bila uspješna u 98,63% slučajeva. U Službi hitne medicinske pomoći je zbrinuto 305 (91,59%) pacijenata, a 28 (8,41%) je upućeno na bolničko liječenje. Kada je pacijent zbrinut u Službi hitne medicinske pomoći onda se upućuje na dalju dijagnostičku obradu kod porodičnog ljekara.

5. ZAKLJUČAK

Najvažnije je najprije postaviti pravu dijagnozu i isključiti druge bolesti koje mogu davati sličnu kliničku sliku. Potrebno je poznavati kliničku sliku bubrežne kolike i primjeniti odgovarajuću terapiju. Važno je isključiti komplikacije odnosno u slučaju njihove pojave pravovremeno prepoznati i zbrinuti.

Veoma je značajno uraditi edukaciju iz ultrazvučne dijagnostike svih ljekara koji rade u hitnim službama. Trenutno, u Službi hitne medicinske pomoći Bijeljani su edukovana dva ljekara. Veliki problem predstavlja i nedostatak ultrazvučnog aparata čija bi nabavka značajno pomogla u brzom postavljanju dijagnoze.

Neophodno bi bilo obezbjediti i mogućnost da se laboratorijske analize u Domu zdravlja rade tokom kompletne 24 časa zbog boljeg tretmana svih pacijenata.

I pored malog broja upućenih na bolničko liječenje potrebno je vršiti kontinuiranu medicinsku edukaciju ljekara koji rade u hitnim službama kako bi se primjenjivali najsavremeni metodi liječenja.

LITERATURA

1. Bajek, Bobinec, Jerković, i sar., Sustavna anatomija čovjeka, Rijeka: Sveučilišna knjižnica Rijeka; 2007.
2. Banjac N, Golić D, Krivokuća B, Kozomara S, Urgentna medicina, Banja Luka: Medicinski fakultet u Banjoj Luci; 2018.
3. Dragović M, Gerzić Z, Osnovi hirurgije, Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu; 1994.
4. Dragović M, Urgentna hirurgija, Beograd: Medicinska knjiga, Beograd – Zagreb; 1984.
5. Vučović D, Urgentna medicina, Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu; 2002.
6. Žigić D, Lapčević M, Popović J, i sar., Opšta medicina – porodična medicina, Beograd: Sekcija opšte medicine Srpskog lekarskog društva; 2003.
7. Vera Draganić. Anatomija čovjeka – Abdomen. Beograd: Savremena administracija; 1995.
8. Vladimir Gašparović i saradnici. Hitna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
9. Ivan D. Ristić. Praktikum urgentne medicine. Beograd: Obeležja; 2007.
10. Oguić R, Dimec D, Markić D. Urolitijaza- prevencija, dijagnostika i liječenje. Medicina 2004;42(40):95-102.
11. Kuzmanić D. Nefrolitijaza. U: Vrhovac i sur. Interna medicina. izd. Zagreb: Naprijed, 2003:1186.
12. Raj, G.V., et al., Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidneys. J Endourol, 2004. 18(2): p. 157-61.
13. Matlaga, B.R., O.D. Shah, and D.G. Assimos, Druginduced urinary calculi. Rev Urol, 2003. 5(4): p. 227-31.
14. S-3 Guideline AWMF-Register-Nr. 043/044 Urinary Tract Infections. Epidemiology, diagnostics, therapy and management of uncomplicated bacterial community acquired urinary tract infections in adults. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html>
15. Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, et al. (Eds). Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd edn. Basel, S.Karger AG; 2009. ISBN 978-3-8055-9149-2.

16. Pearle MS, Asplin JR, Coe FL, et al (Committee 3). Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease. Denstedt J, Khoury S. eds. pp. 57-84. Health Publicationsm2008, ISBN 0-9546956-7-4.
<http://www.icud.info/publications.html>
17. Krishnamurthy MS, Ferucci PG, Sankey N and Chandhoke PS: Is stone radiodensity a useful parameter for predicting outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy for stone < or = 2 cm? International Braz J Urol. 31: 3 - 8, 2005.
18. Varma G, Nair N, Salim A, et al. Investigations for recognizing urinary stone. Urol Res 2009 Dec;37(6):349-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826802>
19. White WM, Johnson EB, Zite NB, et al. Predictive value of current imaging modalities for the detection of urolithiasis during pregnancy: a multi-center, longitudinal study. J Urol 2013; 189(3): 931-4.
20. Turk CKT, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines of urolithiasis. Uroweb 2013. Available at: www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/
21. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, Clark FM, Koh EK, Wu DS. Should nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? Drugs Aging 2010; 27(10): 775-89.
22. Tolley DA, Segura JW. Urinary stones. Oxford: Health press, 2002.
23. Tiselius HG. Metabolic evaluation of patients with stone disease. Urol Int 1997;59:131-41.
24. Canales B, Mogna M. Surgical management of the calyceal diverticulum. Curr Opin Urol 2003; 13(3): 255- 260
25. Lojanapiwat B, Prasopsuk S. Upper pole access for percutaneous nephrolithotomy: Comparison of supracostal and infracostal approaches. J Endourol 2006 20(7); 491- 494.
26. Degen M, Eshghi M. Percutaneous management of intrarenal calculi. Grasso M, Goldfarb DS. Urinary stones: medical and surgical management. Wiley Blackwell 2014. pp. 278-295. ISBN 978-1-118-40543-7.
27. Galić J, Perković J. Pristup liječenju urolitijaze. Medix prosinac 2010, god. XVI, br. 91, pp. 180183.
28. Kara C, Resorlu B, Bayindir M, et al. A randomized comparison of totally tubeless and standard percutaneous nephrolithotomy in elderly patients. Urology 2010 Aug;76(2):289-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299077>
29. Wolf J. Percutaneous approach to the upper urinary tract collecting system. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, eds. Campbell-Walsh Urology, 10th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
30. Lee JW, Cho SY, Yeon JS, et al. Laparoscopic pyelolithotomy: comparison of surgical outcomes in relation to stone distribution within the kidney. J Endourol 2013; 27(5): 592-7.
31. Alasker A, Ghavamian R, Hoenig D. Laparoscopic and open surgical management of urinary calculi. Grasso M, Goldfarb DS. Urinary stones: medical and surgical management. Wiley Blackwell 2014. pp. 296-310. ISBN 978-1-118-40543-7.

32. Assimios DG. Anatomic nephrolithotomy. *Urology* 2001; 57(1): 161–5.
33. Waxman SW, Winfield HN. Laparoscopic management of caliceal diverticulum. *J Endourol* 2009; 23(10): 1731–2.
34. Hemal AK, Goel A, Kumar M, Gupta NP. Evaluation of laparoscopic retroperitoneal surgery in urinary stone disease. *J Endourol* 2001; 15(7): 701–5.
35. Kijvikai K. The role of laparoscopic surgery for renal calculi management. *Ther Adv Urol* 2011; 3(1): 13–18.

Edin Kaletović, Mithat Tabaković

FAKTORI EKSTRAKCIJA TRAJNIH ZUBA KOD ODRASLIH PACIJENATA

SAŽETAK

Vađenje zuba (ekstrakcija) je intervencija kojom se korjen zuba odvaja iz ležišta u viličnoj kosti. Razlozi za ekstrakciju zuba su brojni: procjena od strane stomatologa da se zub ne može izliječiti uslijed karijesa koji je obuhvatio i područje gingive, ili je zub paradontopatičan, ljušta se, zatim postojanje uznapredovale infekcije, koja ozbiljno ugrožava zdravlje pacijenta. Ukoliko postoji mogućnost da se aplicira anestezija, zub pod otokom nije kontraindiciran za vađenje, naprotiv, treba ga što prije izvaditi kako bi se omogućila drenaža i dekompresija. Kao najčešći razlog vađenja zuba navodi se bol. Mogući su također i ortodontski razlozi vađenja zuba zbog nedostatka prostora u vilicama, kada nema dovoljno mjesta za sve zube u vilici. Pojedini pacijenti zahtijevaju vađenje zuba zbog toga što nisu u mogućnosti podnijeti troškove liječenja. Važno je pacijente upoznati sa mogućnostima zamjene zuba koji nedostaju i objasniti da liječenje ponekad može biti jeftinije od ugradnje vještačkih zuba. U analizu je uključeno ukupno 100 ispitanika i to 56 osoba muškog spola i 44 osobe ženskog spola. Podjeljeni su u 4 dobne skupine: od 18. do 30. g., od 31. do 45. g., od 46. do 60. g. i preko 60. g. starosti. Najviše je bilo ispitanika u dobnoj skupini od 46. do 60. g., 39%, zatim u dobi od 18. do 30. g., 7%, u dobi od 31. do 45. g., 25%, i u dobi preko 60. g., 28% ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika 1% je bilo za prvi pregled, 1% ispitanika za endodontski tretman korijenskog kanala zuba, za kontrolni pregled je bilo 3% pacijenata, za sanaciju zuba 10% i najveći broj, 85% pacijenata za vađenje zuba. Glavne indikacije za ekstrakcije zuba su bile paradontalna oboljenja 30,6%, zaostali korijeni 27,1%, kariozno destruisani zubi 22,3%, protetski razlozi 10,6%, endodontski razlog (bol poslije izliječenog zuba ili otok) 3,5% pacijenata, zatim zahtjev pacijenta 3,5%, ortodontski razlozi 1,2%, i trauma u 1,2% slučajeva.

Ključne riječi: vađenje zuba, karijes, paradontopatija, otok, bol.

FACTORS EXTRACTION OF TRAINING ZONE IN ADULTS OF ADULT PATIENTS

ABSTRACT

Tooth extraction (extraction) is an intervention by which the root of the tooth is separated from the reservoir in the cerebral bone. The reasons for the tooth extraction are numerous: an estimate by the dentist that the tooth can not cure due to the caries that covered the gingival area, or the tooth is periodontal and swell, then the existence of advanced infection seriously endangers the health of the epatient. If anesthesia is available, the tooth under the island is not contraindicated for extraction, but should be removed as soon as possible to allow drainage and decompression. The most common cause of tooth removal is pain. There are also orthodontic causes of tooth removal due to lack of space in the forks, when there is not enough room for all the teeth in the jaw. Some patients require tooth extraction because they are not able to bear the cost of treatment. It is important for patients to get acquainted with missing teeth replacement and

explain that treatment may sometimes be cheaper than artificial tooth implantation. The analysis included a total of 100 examinees, 56 male and 44 female. They are divided into four age groups: from 18 to 30, from 31 to 45, from 46 to 60. and over 60 years of age. Most of the respondents in the age group from 46 to 60, 39%, then 18 to 30, 7%, aged 31 to 45, 25%, and age over 60, 28% of respondents. Of the total number of respondents, 1% was for the first examination, 1% of the subjects for endodontic root canal treatment, 3% for the control, for the tooth repair 10% and the highest number, 85% for teeth removal. The main indications for tooth extraction were periodontal diseases 30.6%, residual roots 27.1%, cariously destroyed teeth 22.3%, prosthetic reasons 10.6%, endodontic reason (pain after cured tooth or island) 3.5% patients, then patient requirement 3.5%, orthodontic reasons 1.2%, and trauma in 1.2% cases.

Key words: tooth extraction, caries, paradontopathy, island, pain.

1. UVOD

Vađenje zuba je anestetično, bezbolno odstranjivanje zuba, krunice zuba sa pripadajućim korijenom zuba iz zubne čašice, uz pomoć odgovarajuće sile (1). Sama pomisao da se zub treba izvaditi, kod pacijenata izaziva odgovarajuću sumnju i strah. Čuvanjem zuba stalne dentacije, nastojimo sačuvati oralno zdravlje. Zubi nam omogućavaju važne funkcije kao što su žvakanje, govor, smijeh (2). Lijepi zubi su istovremeno i pojam lijepoga ili estetskoga. Oralno zdravlje kod stanovnika Bosne i Hercegovine je na prilično niskom nivou i spada među najlošije u Evropi (3). Loše oralno zdravlje predstavlja i rizik za opšte zdravlje, a čuvanjem oralnoga zdravlja nastojimo sačuvati opšte zdravlje, koje je temeljna i socijalna vrijednost ljudskog organizma. Različiti faktori utiču na razloge ekstrakcija zuba. Urađeno je prospektivno istraživanje. Ispitanici su ispunjavali upitnik, koji je posebno osmišljen za ovupriličku. Istraživanje je urađeno anonimno i dobrovoljno u skladu sa etičkim i moralnim uputama. Cilj rada je bio da se utvrde najčešće indikacije zbog kojih su rađene ekstrakcije zuba.

2. ISPITANICI I METODE

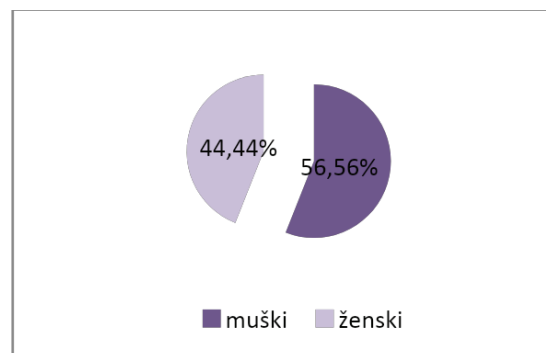
U Stomatološkoj službi Doma zdravlja u Tuzli provedeno je prospektivno istraživanje u koje je uključeno ukupno 100 pacijenata. Svi pacijenti sustariji od 18 godina. Ispitanici su podijeljeni u 4 dobne grupe: od 18 do 30.g., od 31. do 45.g., od 46. do 60.g. i preko 60. g. života. Istraživanje je urađeno anonimno i dobrovoljno, sa informiranim pristankom u skladu sa etičkim i moralnim normama i uz saglasnost etičkog komiteta Doma zdravlja Tuzla. Podaci su arhivirani i u skladu sa procedurom čuvaju se na za to utvrđenom mjestu. Upitnik je sadržavao 65 pitanja, podijeljenih u 3 dijela. Prvi dio je sadržavao generalije o pacijentu (ime, prezime, godište, spol, zanimanje, bračno stanje, mjesto življenja, stepen obrazovanja), medicinska anamneza je uključivala pitanja o prelezanim bolestima, lijekovima koji se uzimaju, alergije na lijekove, opšte zdravstveno stanje pacijenta, konzumiranje

duhana, konzumiranje alkohola, stomatološka anamneza je uključivala pitanja o trajnim zubima, o održavanju oralne higijene, redovnom mijenjanju i učestalosti mijenjanja četkica za zube, motiviranošću za odlazak stomatologu, učestalošću kontrolnih pregleda, postojanosti straha prilikom odlaska stomatologu, razlozima ekstrakcije zuba, iz koje vilice i kvadranta će se zub ekstrahirati. Svim ispitanicima je urađen detaljan pregled usne šupljine i zuba, postavljena je dijagnoza bolesti zuba i utvrđena vrsta anestezije koja će je upotrebljena za ekstrakciju zuba. Podaci su bilježeni u zubozdravstveni karton. Ispitanici su podijeljeni prema spolu na muške i ženske, kao i odnosu na njihovo socioekonomsko stanje. Statistička obrada podataka je urađena primjenom operativnog sistema ibm spss statistics 22 za Windows operativni sistem. Varijable su formirane na osnovu pitanja iz upitnika, u skladu sa modalitetima odgovora. Shodno atributnim obilježjima, utvrđene su nominalne i ordinarne varijable, koje imaju dva ili više kvalitativnih modaliteta.

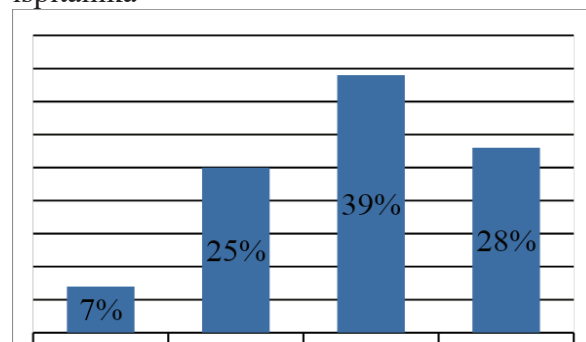
3. REZULTATI

Ukupno je analizirano 100 ispitanika, i to muških ispitanika 56% i ženskih ispitanika 44% (Grafikon 1). Prema dobnim skupinama bilo je: od 18. do 30.g. života 7%, od 31. do 45. godina starosti 25%, od 46. do 60. g. 39% i preko 60. g. starosti 28% (Grafikon 2). Najzastupljenija dobna skupina je bila od 46. do 60.g. 39%. Od tog broja za ekstrakciju zuba, ukupno je bilo 85% zuba, odnosno ispitanika. Prvi pregled je obavilo 1%, kontrolni pregled 3%, sanaciju, odnosno liječenje zuba 10% i endodontski tretman zuba 1% ispitanika. U odnosu na indikacije za ekstrakciju, od ukupno 85 ispitanika, najviše ekstrakcija je obavljeno zbog parodontalnog oboljenja 30,6%, zaostalih korijena 27,1%, kariozno destruisanih zuba 22,3%, protetski razlog 10,6%, endodontski razlog 3,5%, na zahtjev pacijenata 3,5%, ortodontski razlog i trauma 1,2%. U muških ispitanika, ukupno je obavljeno 48% ekstrakcija zuba. Ekstrakcija zuba u odnosu na vilicu: najveći

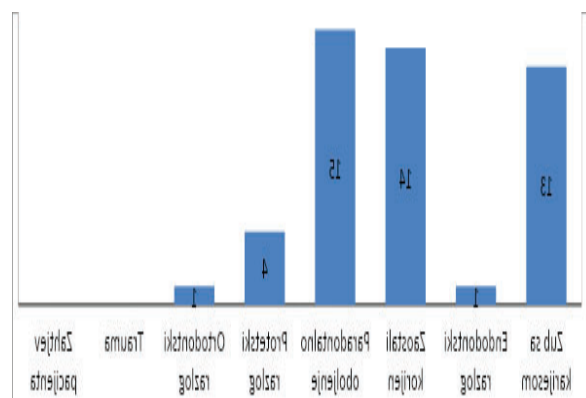
broj ekstrakcija zuba je bio u grupi preko 60. g. Iz gornje vilice ekstrakcija zuba je urađena u 20,8%, iz donje vilice 18,8% zuba. U odnosu na indikacije za ekstrakciju zuba, zbog parodontalnog oboljenja u muških ispitanika je ukupno ekstrahirano 17,6%, zbog zaostalih korijena 16,5%, karioznih zuba 15,3%, protetskih razloga 4,7%, dok su endodontski i ortodontski razlozi verifikovani u 1,2% ispitanika (Grafikon 3). Ženski ispitanici, od ukupno 37 osoba ženskog spola u kojih su ekstrahirani zubi, najzastupljenije su bile iz dobne skupine od 46. do 60. g., sa ukupno 51,4%, od čega iz gornje vilice ukupno ekstrahirano 24,3% i donje vilice 27,1% zuba. Prema indikacijama, najveći broj ekstrakcija je bio zbog parodontalnog oboljenja 12,9%, zaostalog korijena 10,6%, kariozno destruisanih zuba 7,1%, protetski razlog u 5,9%, na zahtjev pacijenata 3,5%, endodontski razlog 2,4%, trauma 1,2% slučajeva (Grafikon 4). U odnosu na kvalifikacionu strukturu najveći broj ispitanika je bio sa srednjom školom 69%, osnovnom školom 14%. VII stepen obrazovanja u 12% slučajeva i VI stepen obrazovanja u 5% slučajeva. U odnosu na indikator zaposlenosti, muški ispitanici su bili zaposleni u 42% slučajeva, a ženski ispitanici 38,5% slučajeva. Nezaposleni muški ispitanici u 58,0%, ženski ispitanici 61,5% slučajeva (Tabela 1). Prema bračnom stanju, najviše je bilo oženjenih muških ispitanika 81,3% i oni su imali identičan broj ekstrakcija zbog parodontopatija i zaostalih korijena po 33,3%, karioznih zuba 25,6%, protetski razlog 5,1%, endodontski razlog 2,6%. Kod ženskih ispitanika, najviše je bilo udatih žena 71,4%, koje su ekstrahirale zub zbog parodontopatija 32,0%, zaostalih korijena 28,0%, kariozni zubi 16,0%, protetski razlog 12,0%, na zahtjev pacijenta 8,0% i trauma u 4,0% slučajeva.



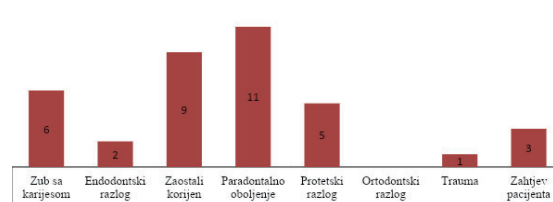
Grafikon1. Spolna struktura ispitanika



Grafikon2. Dobna zastupljenost



Grafikon 3. Indikacije za ekstrakciju zuba kod osoba muškog spola



Grafikon 4. Indikacije za ekstrakciju zuba kod osoba ženskog spola

Prema distribuciji ekstrahiranih zuba u odnosu na indikaciju, najveći broj ekstrakcija je obavljen zbog parodontalnog oboljenja 26, zaostalih korijena 23, karioznih zuba 19, protetskih razloga 9, endodontskih razloga 3, na zahtjev

pacijenata 3, ortodontskih razloga 1, trauma 1. Zbog parodontitisa najviše je ekstrahirano lateralnih sjekutića 8, centralnih sjekutića 6, zbog zaostalih korijena drugih premolara i molara po 5, zbog karijesa premolara 7, očnjaka i prvih molara po 3. Protetski razlog vađenja zuba je bio najviše očnjaka 3, endodontski razlog lateralni sjekutić 2, ortodontski razlog drugi premolar 1, trauma prvih premolara 1, na zahtjev pacijenta lateralni sjekutić, drugi premolar i prvi molar po 1, impaktiranih zuba nije bilo (Tabela 2). U osoba muškog spola najveći broj individualno ekstrahiranih zuba je sa desne strane gornje i donje vilice, centralnih i lateralnih sjekutića po 6 zuba, drugih premolara 5, molara 4, očnjaka 2, prvih premolara, prvih molara, i umnjaka po 1 zub. Sa lijeve strane iz obje vilice najveći broj ekstrakcija drugih premolara 6, drugih molara 5, centralnih, lateralnih sjekutića i očnjaka po 3, prvih premolara i umnjaka po 1 zub. Nije bilo ekstrakcija prvih molara. U osobe ženskog spola sa desne strane iz obje vilice je ekstrahirano najveći broj lateralnih sjekutića 5, očnjaka i drugih premolara po 4, prvih premolara i prvih molara po 3, drugih molara 2. Centralnih sjekutića i umnjaka nije bilo. Sa lijeve strane iz obje vilice ukupno je ekstrahirano lateralnih sjekutića, očnjaka i prvih molara po 3, prvih premolara, drugih premolara i drugih molara po 2, centralni sjekutić i umnjak po 1.

Tabela 1. Distribucija ispitanika prema zaposlenju

Z aposlenost		Spol		Ukupno
		M uš ki	Žens ki	
Da	broj	21	15	36
	%	42,0	38,5	40,4
Ne	Broj	29	24	53
	%	58,0	61,5	59,6
UKUPNO	Broj	50	39	*89
	%	100,0	100,0	100,0

Tabela 2. Distribucija ekstrahiranih zuba prema indikacijama

Indikacija	Ekstrahirani zubi								Ukupno
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Zubi sa karijesom	2	1	3	0	7	3	1	2	19
Endodontski razlog	0	2	0	0	0	1	0	0	3
Zaostali korijen	1	4	2	3	5	2	5	1	23
Parodontalno oboljenje	6	8	4	2	2	0	4	0	26
Protetski razlog	1	1	3	1	1	0	2	0	9
Ortodontski razlog	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Trauma	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Impaktirani zubi	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zahtjev pacijenta	0	1	0	0	1	1	0	0	3
UKUPNO	10	17	12	7	17	7	12	3	85

4. DISKUSIJA

Ukupno je analizirano 100 ispitanika. Ispitanici su bili podijeljeni prema starosnoj dobi u 4 grupe. Svi ispitanici su bili u kategoriji punoljetnih osoba, sa navršenih 18 godina života i više. Pacijenti su obrađivani u stomatološkoj službi Doma zdravlja u Tuzli. Glavne indikacije za ekstrakcije zuba u dobnoj skupini od 18. do 45.g., bile su karijes i zaostali korijeni, a u grupi od 45.g. života i više glavna indikacija za ekstrakciju zuba je bila parodontopatija. Najveći broj ekstrakcija je obavljen zbog parodontalnog oboljenja 30,60%, zaostalih korijenova 27,10% i kariozno destruisanih zuba 22,30%. U poređenju sa studijom rađenoj u Francuskoj, Cahen PM koja je sprovedena 1984.g., najčešći razlozi ekstrakcija zuba su karijes 49%, parodontopatije 32,4%, ortodontski razlozi 8,4%. Karijes kao razlog ekstrakcije je bio najizraženiji u dobi do 50 g. starosti (4). Prema Finskoj studiji najčešći razlozi ekstrakcije zuba u ruralnim područjima su zaostali korijeni i karijes 70%, parodontopatije 20% i protetski razlozi u 10% slučajeva. Studija Spalj i saradnici, provedena u Hrvatskoj (1998. - 1999.g.), potvrđuje da je u urbanim i ruralnim područjima karijes bio razlog ekstrakcije u 50% slučajeva, u 23% slučajeva kao razlog navode se pulpne i periodontalne promjene,

u 21% slučajeva su parodontopatije, odnosno zaključuje se da je gradska populacija uglavnom gubila zube zbog parodontalne bolesti u 22,75% slučajeva, a seoska populacija iz istih razloga u 18,93% slučajeva (5). Prema studiji koju je sproveo Reghunathan o razlozima vađenja zuba u urbanim i ruralnim područjima u Saudijskoj Arabiji, ruralna populacija je više gubila zube zbog parodontopatija 32,29%, nego urbana 11,71% , a u Izraelu na uzorku pacijenata starije životne dobi, prema Phipps KR, najčešći razlog vađenja zuba je bio parodontitis (6,7). U naših ispitanika, životne dobi od 45 do 60 g. i u dobi preko 60. g. kao razlog ekstrakcija zubautvrđena je parodontopatija 56,3% - 72,2%. Slične podatke srećemo kod Khalaf F.-AL Shammari, koji govore da je dobna skupina od 40 i višegodina života, najveći broj ekstrakcija obavila zbog parodontitisa 63% (8). Mlađi ispitanici prema studiji Dixit-a i saradnika, od 50 ispitanika njih 90% u dobnoj skupini manje od 30 godina je imalo ekstrahirane zube zbog karijesa (9). Protetski razlog je bio zastupljen dobnim grupama od 45. do 60.g. i preko 60 g., iznosio je 80,0% - 83,3%. Da su naglašeni protetski razlozi ekstrakcija zuba spram povećanja godina starosti, potvrdila je studija iz Saudijske Arabije, gdje se u dobi iznad 50. g. Zubi ekstrahirani zbog proteza. Protetske razloge ekstrakcija zuba nalazimo na nižem nivou ispod, karijesa i parodontalnoga oboljenja u studiji iz Jordana Baqain ZH., (10). Endodontski razlog ekstrakcije zuba je zabilježen u starosnoj skupini od 18 do 30. g., 20,0%, odnosno 31.g. do 45.g. 11,1%. Ortodontski razlog u starosnoj dobi od 31. do 45. g. iznosi 5,6%, trauma u dobi preko 60. g., 3,7%, na zahtjev pacijenta u dobi od 31. do 45.g., 5,6%, u dobi od 46. do 60. g., 5,7%.

5. ZAKLJUČAK

Velika incidenca razloga za ekstrakciju zuba kod odrasle populacije nam govori da se pacijenti u velikom broju odlučuju za vađenje zuba. Nastojali smo utvrditi najčešće indikacije za ekstrakcije stalnih zuba, kako bi doprinjeli boljem razumijevanju gubitka stalnih zuba.

Zaključili smo da ispitanici nemaju izraženu naviku za redovni kontrolni pregled stomatologa. Također, razumijevanje gubitka stalnih zuba bez obzira o kojoj se socijalnoj strukturi i sredini radilo, daje značajne informacije o preduzimanju strategija i planiranja stomatološke zaštite na širem području kao i realizaciji zadatih ciljeva.

LITERATURA

1. Jojić B, Perović J, Oralna Hirurgija, Univerzitet u Beogradu, Beograd 1997, IV, 80-111
2. Da' Ameh D. Reasons for permanent tooth extraction in the North of Afghanistan. *Journey of dentistry* 2006;34: 48-51
3. Vukovic A. Oral health status of adult population in canton Sarajevo in correlation with knowledge, attitudes and practice (master tesis) Sarajevo, University of Sarajevo; 2000
4. Cahen PM, Frank RM, Turlot JC, A survey of the reasons for dental extractions in France, *J Dent Res.* 1985 Aug;64(8):1087-93
5. Spalj S et all. Reasons for teeth extractions in Croatia, *Coll, Antropol*(2004),28; 833-839
6. Reghunathan S. Preethanath. Reasons for tooth extraction in urban and rural population of Saudi Arabia. *Pakistan Oral & Dental Journal* Vol 30, No. 1, (June 2010) 199-204
7. Phipps KR, Stevens VJ. Relative contribution of caries and periodontal disease in adult tooth loss for an HMO dental population. *J Public Health Dent* 2007;55(4):250-2
8. Khalaf F. Al-Shammari. Jassem M. Al-ansari, Manal ABU Al-Melh, Areej K. Al-Khabbaz. Reasons for Tooth extractions in Kuwait. *Medical Principles and Practice* 2006;15; 417-422
9. LP Dixit, CK Gurung, N Gurung and N Joshi Reasons underlying the extraction of

permanent teeth in patients attending Peoples Dental College and Hospital , Nepal Med. Coll J 2010; 12(4): 203-206

10. Baqain ZH, Khraisat A, Sawair F, Ghanam S, Shaini FJ, Rajab L. Dental

extraction for patients presenting at oral surgery student clinic. Compend Contin Educ Dent. 2007 Mar;28(3):146-50; quiz 151-2

Almir Šabović³, Nermin Taletović⁴

HIDROGEOLOŠKE KARAKTERISTIKE “SPREČKOG BASENA” UZVODNO OD JEZERA MODRAC

SAŽETAK

“Sprečko polje” je značajan vodonosnik sa aspekta zahvatanja neophodnih količina vode za piće, iz tog razloga rad je obuhvatio prikaz hidrogeoloških karakteristika i analizu hidrodinamičkog režima u vodonosniku tokom 2014-te godine. Detaljna analiza dosadašnjih istraživanja, kao i nova saznanja stečena kroz izradu ovog rada, u mnogome će pomoći kod budućih istraživanja. Rad je obuhvatio kompleksan proces prikupljanja i obrade podataka za navedeni prostor, koji je u ovom radu obrađen. Veoma složeni hidrogeološki odnosi u navedenom području su usloveli kompleksne hidrogeološke uslove koji u kombinaciji sa hidrološkim i klimatskim karakteristikama predstavljaju jedan kompleksan hidrogeološki sistem. Daljnja istraživanja ovog prostora bi doprinijela pouzdanijem definisanju navedenog prostora u hidrogeološkom smislu.

Ključne riječi: *geološki odnosi, hidrološki uslovi, analiza hidrodinamičkih odnosa, hidrogeološke karakteristike*

HYDROGEOLOGICAL CHARACTERISTICS OF "SPRECA BASEN" UPSTREAM FROM LAKE MODRAC

ABSTRACT

The "Sprečko polje" is a significant aquifer from the aspect of capturing the necessary quantities of drinking water, for this reason the work covered a hydrogeological characterization and an analysis of the hydrodynamic regime in the aquifer during 2014. A detailed analysis of the current research, as well as the new findings gained through the development of this paper, will greatly help in future research. The paper encompassed a complex process of data collection and processing for the mentioned territory, as discussed in this paper. Very complex hydrogeological relations in this area have resulted in complex hydrological conditions which in combination with hydrological and climatic characteristics represent a complex hydrogeological system. Further explorations of this area would contribute to a more reliable definition of the mentioned territory in the hydrogeological sense.

Keywords: *geological relations, hydrological conditions, hydrodynamic relationships, hydrogeological characteristics*

³ Almir Šabović, Evropski univerzitet Kollos, Tuzla, e-mail: almir.sabovic@hotmail.com

⁴ Nermin Taletović, Rudarski Institut Tuzla, Tuzla, e-mail: nermin.taletovic@rudarskiinstituttuzla.ba

1. UVOD

Složeni geološki odnosi u području „Sprečanskog rova“, koji je omogućio formiranje aluvijalnog akvifera „Sprečko polje“ (limničko fluvijalni sedimentacioni prostor okružen pliocenskim basenom Kreke, trijaskim masivom Javornika, ofiolitskim melanžom i dr.), uslovili su kompleksne hidrogeološke karakteristike. Obimna geološka i hidrogeološka istraživanja koja su vršena u Sprečkom polju, omogućila su sagledavanje ovog akvifera kao cjeline, a time i mogućnosti eksploatacije rezervi podzemnih voda. Akvifer koji je sačinjen od aluvijalnog nanosa u Sprečkom polju je duži niz godina (od 1968.) predmet eksploatacionih zahvata za vodosnabdijevanje Tuzle i okolnih naseljenih mjesta.

2. GEOGRAFSKE KARAKTERISTIKE AKVIFERA „SPREČKO POLJE“

„Sprečko polje“ predstavlja proširenu dolinu rijeke Spreče u njenom gornjem i dijelu srednjeg toka pa sve do ušća u jezero Modrac. Prosječna širina „Sprečkog polja“ je od 2 km (u zapadnom) do 3 km (u istočnom dijelu), a najveća oko 8 km (na liniji Toplice - Tojšići). Akvifer se nalazi u južnom dijelu Tuzlanskog kantona na oko 15 km udaljenosti od Tuzle, nešto bliže su općinski centru Živinica i Kalesije, unutar akvifera se nalazi međunarodni aerodrom Tuzla i magistralne te regionalne ceste koje povezuju Živnice, Tuzlu i Kalesiju. (Slika 1.)



Slika 1. Geografski položaj i granice Tuzlanskog kantona sa markiranom lokacijom akvifera

3. HIDROLOŠKE I HIDROGRAFSKE KARAKTERISTIKE VODONOSNIKA

Rijeka Spreča vrši dreniranje najviše centralnog, a manje južnog dijela teritorije kantona, odnosno južni obod Majevice, te sjeverne obronke Ozrena, Konjuha i Javornika. Ukupna površina sliva rijeke Spreče od izvorišta u području Paprače do ušća u rijeku Bosnu iznosi 1.932 km².

Na dužini od oko 240 km se pruža orografska vododijelnica dok se površina sliva može uglavnom podudariti i sa hidrogeološkom vododijelnicom, naravno osim dijela koji zahvata kraška područja Konjuha i Javornika gdje tek treba detaljnim hidrogeološkim istraživanjima razjasniti pravce podzemnih tokova i utvrditi položaj podzemne vododijelnice koja bi jasnije ukazivala na hidrogeološke odnose u ovom dijelu akvifera.

U odnosu na vodotok rijeke Spreče raspoređenost površine slivnog područja je nesimetričan, na desnu stranu sliva otpada 37%, a na lijevu 63% od ukupne površine. Desne pritoke rijeke Spreče u okvirima akvifera su: Rainska rijeka, Gribaja rijeka,

Lještica rijeka, , Ljubača rijeka. Lijeve pritoke su: Mala Spreča, Gračanička rijeka, Krivača, Brod potok, Lukavička rijeka, Oskova rijeka.

Geološkom građom terena te morfologijom i strukturom terena, dolina i vodotok rijeke Spreče su sepretnim tjesnacem na lokalitetu Modrac (kod Lukavca) podijeljeni na gornji i donji tok Spreče.

- Kvantitativne karakteristike

Kada su u pitanju kvantitativne karakteristike vodotoka Spreče unutar „Sprečkog polja“, iste se mogu prikazati kroz mjerenja tri vodomjerne st. koje se nalaze unutar slivnog područja (Tabela 1. i 2.).

Tabela 1. Kvantitativne karakteristike vodotoka Spreče na vodomjernim stanicama

Vodomjerna stanica	Period obrade (godine)	Površine sliva (km ²)	Udaljenost od ušća (km)	Kota "0" letve (m n.m.)
Osmaci	1964-1981	94	130,7	254,07
Krivača	1964-1981	302	109,8	221,91
Strašan	1964-1981	453	89,1	200,76

Prostorna pozicija vodomjerne stanica Strašan je na izlaznom profilu iz razmatranog dijela sliva odnosno zapadnog dijela područja obrađivanog dijela akvifera sprečkog basena, time se može smatrati reprezentativnom za definisanje izlaznih količina površinskog oticaja dok vodomjerne stanice Osmaci i Krivača omogućavaju ocjenu prirasta proticaja duž toka Spreče područjem obrađivanog dijela sprečkog basena.

Na osnovu navedene hidrološke obrade prikazani su karakteristični proticaji na ovim profilima⁵, te su isti prikazani u tabeli 2.

⁵ Kvantitativne karakteristike voda u slivu rijeke Spreče za potrebe izrade plana zaštite kvaliteta voda, (Zavod za hidrotehniku Sarajevo, 1982.)

Tabela 2. Karakteristični proticaji na vodomjernim stanicama

Vodomjerna stanica	Srednji godišnji proticaj 1964-81 m ³ /s	Minimalni reg. proticaj 1964-81 m ³ /s	Maksimalni reg. proticaj 1964-81 m ³ /s	Proticaj rang a Q _{1/20} m ³ /s
Osmaci	1,14	0,055	16,800	0,06
Krivač	4,29	0,151	49,800	0,22
Strašan	7,16	0,252	83,00	0,38

Na osnovu podataka proticaja na navedenim vodomjernim stanicama može se izvršiti prikaz uproštenog bilansa oticaja sa razmatranog područja za period 1964 – 1981 koji iznosi:

$$Q_{\text{pod.ot}} = 463,872 \times 10^6 - 225,798 \times 10^6 - 235,107 \times 10^6 = 2,967 \times 10^6 \text{ m}^3/\text{god} = 0,94 \text{ m}^3/\text{s}$$

4. HIDROGEOLOŠKE KARAKTERISTIKE AKVIFERA

Sprečki basen predstavlja prostranu zatvorenu depresiju dužine oko 35 km i prosječne širine 3 km, smještenu na južnom dijelu tuzlanskog neogenog basena. Basen je formiran između eocenskog horsta Majevice i Trebovca na sjeveru i ofiolitske zone na jugu. Uže područje polja, koje nosi naziv „Sprečko polje“, dugačko je oko 23 km i proteže se od jezera Modrac na zapadnoj granici do suženja doline u području serpentinskog prodora brda Vis kod Kalesije. Na ovom prostoru, dominira tipična morfologija širokih aluvijalnih dolina, a izdvajaju se cjeline postojećih ili

potencijalnih vodozahvata podzemnih voda za vodosnabdijevanje:

- Mišići – Barice, na krajnjem zapadu, potencijalno vodosnabdijevanje Živinica,
- Sprečko polje, središnji dio polja, sistem bunara za vodosnabdijevanje Tuzle,
- Krušik – Jeginov lug, istočni dio polja, bunari za vodosnabdijevanja Kalesije.

Neogeni sedimenti grade sjeverni obod basena, dok južni i zapadni grade tvorevine ofiolitske zone, a istočni, karbonatne naslage gornjokredne starosti. Samo polje izgrađuju pliocenski pijeskovi, lapori i gline sa slojevima uglja, preko kojih leži serija kvartarnih pijeskova i šljunkova manje ili više zaglinjenih, sa proslojcima konglomerata i glina, što čini tipičan kompleks pliocenkvarternih tvorevina odnosno akvifer intergranularne poroznosti. Naslage pliocenske starosti sa pontskim sedimentima se javljaju na sjevernom (znatno više) i južnom obodu „Sprečkog polja”, a izgrađuju i duboke dijelove. Seriju čini pet slojeva uglja (podinski, glavni, I, II i III krovni) između kojih su taloženi pijeskovi (u pravilu u podini ugljenih slojeva), gline i lapori.

Najinteresatniji dijelovi serije u hidrogeološkom pogledu su pijeskovi. Kontinuirani sloj pijeskova debljine 10 – 15 m (pretežno sitnozrnih, mjestimično sa proslojcima glina) konstatovan je ispod glavnog ugljenog sloja. U podini I ugljenog sloja pijeskovi se nalaze samo u plićim dijelovima sinklinale (i imaju moćnost 2 – 20 m). U podini II krovnog ugljenog sloja (sitnozrni su i prašinati, a javljaju se sa čestim proslojcima gline i lapora), pijesci imaju najveću moćnost: od 20 do 100 metara. Ukupna debljina pijeskova u podini III krovnog ugljenog sloja kreće se od 5 do 80 m, ali su proslojci glina i lapora ovdje češći, debljine 5 – 20 metara.

Naslage tzv. **1. vodonosnog sloja** leže ispod pokrovnih glina, izgrađene od krupnozrnih šljunkova, lokalno prošarenih tanjim ili debljim paketima sitnozrnih muljevutih

pijeskova i pjeskovitih glina. Debljina ovog kompleksa kreće se od 35 do 60 m. Preovladavaju vrijednosti od 35 do 40 m, hidrogeološki profil. Unutar profila dominiraju šljunkovi (87,8%), ali se javljaju i pijeskovi, pjeskoviti i glinoviti šljunkovi, te tanki slojevi konglomerata i glina. Jasno se ističe kontinuirani glinoviti proslojak koji leži na kotama 170 do 195 m, debljine 5 do 10 m (u području Trnjaka i Tukova čak preko 20 m).

Ovim se proslojkom dijeli 1. vodonodni sloj na dva horizonta. Ukupna debljina (neto) šljunkova unutar 1. vodonosnog sloja kreće se od 15 (krajnje zapadni dio terena) do 48 metara. Preovladavaju vrijednosti od 20 do 40 metara.

Podina 1. vodonosnog sloja leži na kotama 150 do 180 m. Najviše se spušta u sjeverozapadnom dijelu (područje Maline – Lugovi), a postepeno oplicava prema jugoistoku. Izgrađuju je sive, zelenosive do smeđe gline, masne do slabo pjeskovite debljine, u prosjeku 10 do 20 m, lokalno do 40 metara. Ove gline odvajaju 1. i 2. vodonosni sloj.

Naslage tzv **2. vodonosnog sloja** započinju na kotama 180 m (krajnje jugoistočno područje terena, bušotine PB-2), odnosno 130 m (sjeverozapadni dio basena). Prema sjeverozapadu sloj tone, u početku vrlo izraženo (južno područje), a zatim postepeno. Debljina mu se kreće od 5 do 43 m, a prevladavaju vrijednosti od 20 do 40 metara. Unutar sloja pojavljuju se pijeskovi, pjeskovite i masne gline. U centralnom dijelu polja preovladavaju šljunkovi debljine 5 do 36 m, u prosjeku 15 do 30 m. Procentualno učešće glina znatno je veće (26,8%). Podinu čine masne gline u izmjeni sa pijeskovima i prahom pontske starosti.

Ukupna debljina šljunkova 1. i 2. vodonosnog sloja zajedno varira od 15 do preko 80 m. Preovladavaju vrijednosti od 30 do 50 m, a maksimalne debljine javljaju se na krajnjem istočnom dijelu polja do 82 m, odnosno u području Tukova do 75 m, zatim na krajnjem sjeveru do 50 do 70 m.

Filtracioni parametri su relativno ujednačenih vrijednosti, iako je konstatovana izražena heterogenost i promjenljivost lokalne zrnatosti, iste ne iznenađuju jer su dobivene na osnovu opitnih crpljenja odnosno reprezentuju filtracione karakteristike u širem prostoru radijusa uticaja bunara, odnosno akvifera kao cjeline. Na osnovu ovoga, može se govoriti o prosječnim vrijednostima parametara filtracije, reprezentativnim za cijelo vodno tijelo „Sprečko polje“ i to:

□ koeficijent vodoobilnosti $T_{sr} = 5,10 \times 10^{-3} \text{ m}^2/\text{s}$

□ koeficijent filtracije $K_{sr} = 8,50 \times 10^{-5} \text{ m/s}$

□ koeficijent vodocjednosti $\mu = 8,40 \times 10^{-2}$

□ koeficijent pijezoprovodnosti $a = 6,10 \times 10^{-2} \text{ m}^2/\text{s}$

5. HIDRODINAMIČKI REŽIM IZVORIŠTA „SPREČKO POLJE“

Kod analize hidrodinamičkog režima unutar akvifera „Sprečko polje“ analiziran je vodozahvat sa sistemom bunara izvorišta „Sprečko polje“ za vodosnabdijevanje Tuzle (Tabela 3.)

Tabela 3. Pregled aktivnih crpnih bunara

Red. br.	Oznaka bunara	Kapacitet			Sistem vodosnabdijevanja	Napomena
		Nominalni l/s	Specifični l/s/m	Prosječni radni l/s		
1.	EB – 1/1	35	-	-	Tuzla	U radu
2.	EB – 2/1	35	3,2	-	Tuzla	U radu
3.	EB – 3/1	35	-	-	Tuzla	U radu
4.	EB – 4/1	35	2,56	-	Tuzla	U kvaru
5.	EB – 7	35	-	-	Tuzla	U radu
6.	EBZ – 1	32	2,3	-	Tuzla	U radu
7.	EBZ – 2	34	2,8	-	Tuzla	U radu

Izvedeni objekti (bunari) od lokalnih potrošača koji su uglavnom pojedinačni objekti koji su izvedeni i van sistema izvorišta, su uglavnom manjeg kapaciteta i nekontinuiranog rada, te ne predstavljaju značajne tačke zahvatanja podzemnih voda, odnosno predstavljaju mjesta na kojima se zahvata manje od 10 m³/dan ili služe za lokalno snabdijevanje vodom manje od 50 osoba. Specifičan je slučaj farme krava „Krušik“, koja ima izveden individualni zahvat (bunar B – 1), ali ga samo povremeno koristi, jer je regularno priključena na izvorište „Toplica“. Ovaj bunar je tretiran kao aktivni zahvat iako nema nikakvih podataka o zahvaćenim količinama i vremenu rada.

Evidentiranja parametara proizvodnje vode u oba sistema za vodosnabdijevanje, i praćenje istih u izvorištum je u dobroj mjeri pojednostavljeno i svodi se uglavnom na mjerenje i evidentiranje zbirnih količina iscrpljene vode na ulazu u postrojenje za kondicioniranje vode. Precizniji i pouzdaniji podaci o parametrima izvorišta, kao što su pojedinačni kapaciteti bunara, dinamički nivoi vode u bunarima, pijezometarski nivoi i sniženja nivoa podzemnih voda u zoni uticaja, te promjene ovih parametara u vremenu, ne prate se, niti je uspostavljen sistem monitoringa svih mjerodavnih podataka.

Eksploatacioni parametri bunara (kapacitet i dinamičko sniženje) su utvrđeni opitnim crpljenjima kod izrade bunara, a dalji rad pojedinačnih bunara u sistemu vodozahvata, zbog tehničkih rješenja transporta vode do postrojenja za preradu (sabirni cjevovod), nije moguće pojedinačno pratiti niti analizirati. Prema rezultatima praćenja zbirnih kapaciteta proizvodnje na vodozahvatu, uočljivo je da pojedinačno utvrđeni kapaciteti bunara nisu optimalno iskorišteni u sistemu izvorišta i to u dužem periodu, pa je nužno očekivati značajnije rekonstrukcije sistema, za povećanje sumarnog kapaciteta crpljenja. U analizi kvantitativnih pritisaka na obrađivani dio sprečkog basena, a računat

će se sa ostvarenim kapacitetima u prethodnom periodu.

6. ZAKLJUČAK

Obezbjeđenje dodatnih količina vode iz obrađivanog dijela sprečkog basena se može očekivati kroz poboljšanje i racionalizaciju vodozahvatnih objekata na postojećem vodozahvatu, tj. optimizaciji postojeće eksploatacije, kao i nova hidrogeološka istraživanja i vodozahvati. Eksploatacioni objekti su izvedeni na par mikrolokaliteta unutar basena, a isti svakako i nisu jedini, a to bi bilo lako definisati uz dodatna hidrogeološka i geofizička istraživanja. Razrada postojećih eksploatacionih bunara, sa ciljem poboljšanja filtracionih uslova u pribunarskoj zoni se nameće kao rješenje. Zamjena nedovoljno funkcionalnih eksploatacionih objekata sa novim, koji će biti projektovani i izvedeni tako da nepovoljni faktori lokacije što manje utiču na dobijene količine podzemnih voda, uz konstataciju da ne bude moguća revitalizacija na postojećim bunarima. Povećanje broja eksploatacionih objekata na makrolokalitetu „Sprečko polje“, obzirom na svoju veličinu kao akvifer predstavlja realnu mogućnost. Uvod rijeke Spreče u vodonosne naslage putem upustnih bunara. Obzirom na odlike ovog terena postoji kao rješenje koje nije nikada razmatrano, efikasnost ove metode naročito bi došla u obzir u kombinaciji sa optimalnim izborom položaja i rasporeda eksploatacionih objekata, a zato su potrebne detaljne analize.

LITERATURA

1. Kvantitativne karakteristike voda u slivu rijeke Spreče za potrebe izrade plana zaštite kvaliteta voda, - Zavod za hidrotehniku Sarajevo, 1982.
2. Analiza uticaja otkopavanja, odlaganja i odvodnjavanja kopa

„Kreka – Dubrave“ na bunare za vodosnabdijevanje u Sprečkom polju, Institut za rudarska istraživanja Tuzla, 1985.

3. Elaborat o hidrogeološkim ispitivanjima na bunarima EBZ – 1, EBZ – 2 i EBZ – 3 u Sprečkom polju – Institut za rudarska istraživanja, Tuzla, 1988.
4. Hidrogeološka istraživanja i ispitivanja na području Sprečkog polja u cilju obezbjeđenja dodatnih količina pitke vode za grad Tuzlu (Program radova I faze) – Zavod za hidrotehniku građevinskog fakulteta u Sarajevu, Sarajevo, 1988.
5. Okvirni program hidrogeoloških istraživanja dugoročnog obezbjeđenja potrebnih količina pitke vode za grad Tuzlu i prigradska naselja - Zavod za hidrotehniku građevinskog fakulteta u Sarajevu, Sarajevo, 1988.
6. Mogućnost obezbjeđenja dodatnih količina pitke vode iz Sprečkog polja (Elaborat) - Zavod za hidrotehniku građevinskog fakulteta u Sarajevu, Sarajevo, 1989.
7. Studija podzemnih voda Sprečkog polja, Knjiga 1 – Modelska analiza sadašnje i moguće izdašnosti izvorišta „Sprečko polje“ - Zavod za hidrotehniku građevinskog fakulteta u Sarajevu, Sarajevo 1990.
8. Studija podzemnih voda Sprečkog polja, Knjiga 2 – Preliminarni rezultati ispitivanja kvaliteta voda na području Sprečkog polja – Zavod za hidrotehniku građevinskog fakulteta u Sarajevu, Sarajevo 1990.
9. [www. autodesk.com](http://www.autodesk.com)

Sadija Smajlović⁶, Ranka Kubiček⁷, Jasminka Sadadinović⁸

SPEKTROMETRIJSKO ODREĐIVANJE NITRITA U MESNIM PROIZVODIMA

SAŽETAK

Nitrit se koriste kao aditiv u procesu konzerviranja mesnih proizvoda. Njegova osnovna funkcija je inhibiranje rasta mikroorganizama. Koncentracija ovog aditiva determinirana je nacionalnim i međunarodnim standardima.

Veliki broj publiciranih radova ukazuje na toksičnost nitrita, koja je veća od očekivane. Toksičnost zavisi od koncentracije nitrita i uslova pod kojima se odvijaju reakcije sa koegzistirajućim supstancama u mesnim proizvodima i tijelu. Mnoga istraživanja su dokazala da nastajanje N-nitroso spojeva ima efekt koji izaziva veliku toksičnosti.

Brojne analitičke metode se danas koriste za određivanje i monitoring koncentracije nitrita u tržišnim mesnim proizvodima i u biološkim uzorcima. Takođe, u svijetu postaje izuzetno značajna i kontrola njegovog dnevnog unošenja u organizmu (ADI- Accetable Daily Intake) zbog očuvanja ljudskog zdravlja.

U ovom radu prikazan je spektrofotometrijski metod za određivanje koncentracije nitrita u mesnim proizvodima sa Griessovim reagensom. Ovaj metod uključuje N-(1-naftil)etilendiamin dihidrohlorid i sulfanilamid za reakciju diazotacije nitrita u prisustvu fosforne kiseline. Detekcioni limit ove metode je 1,0 µM. Ovaj metod je, takođe, preporučen od AOAC (Association of Official Analytical Chemists). Nakon uspješne validacija, metod je korištena za određivanje koncentracije nitrita u nekim mesnim proizvodima na tržištu Kantona Tuzla.

Dobijeni rezultati sadržaja nitrita u različitim vrstama mesnih proizvoda, bili su u saglasnosti sa legislativom BiH.

Ključne riječi: nitriti, mesni proizvodi, spektrometrijsko određivanje nitrita, validacija

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF THE NITRITE IN THE MEAT PRODUCTS

ABSTRACT

The nitrite are using as preserving agents in the process of meat products. Their the base function are inhibition of growing microorganisms. The concentration of this additives are determined by legislation at the national and the international level.

A large number of the articles are published indicates toxicity of the nitrites, and that is higher level than expected. The toxicity depends on the concentration of nitrites and the condition in which the reaction with co-existing substances in the meats products and the human body were carried out. Many researchs evidenced that to appear the N-nitroso compounds have the effect which causes very toxicity.

⁶ Mr.sc. Sadija Smajlović, Zavod za javno zdravstvo tuzlanskog kantona

⁷ Prof.dr.sc. Ranka Kubiček, Evropski Univerzitet Kallos Tuzla i Evropski Univerzitet Distrikt Brčko

⁸ Prof.dr.sc. Jasminka Sadadinović, Evropski Univerzitet Kallos Tuzla i Evropski Univerzitet Distrikt Brčko

A number of analytical methods exist for measuring and monitoring of nitrite in the market meat products and the biological samples. Also, control the concentration of ADI (Acceptable Daily Intake) becomes increasingly significant over the world, to protect the health of people.

In this article the spectrophotometric methods of nitrite determinations in the meat products by Griess reagent was presented. This method involves the use of N-(1-naphthyl)ethylenediamine dihydrochloride and sulfanilamide in presence phosphoric acid for diazotization reaction of nitrite. The detection limit for this method is 1,0 μM nitrite. Also, the method is recommended by AOAC (Association of Official Analytical Chemists). After successful process of validation, this method was used for determination the concentration of nitrite in the some meat product at market of Canton Tuzla.

The results of the concentration of nitrite in some different meats products were in accordance with the prescribable concentration by Regulations on the use of Food additives, excluding odors and sweeteners in Food Official Gazette of BiH, No 83/08.

Key words: nitrite, meat products, spectrophotometric determination of nitrite, validation

1. UVOD

Natrijev-nitrit (natrijeva so HNO_2 kiseline, označen kao aditiv sa E249) i kalijev-nitrit (kalijeva so HNO_2 kiseline, označen kao aditiv sa E250) nalaze se na listi dozvoljenih aditiva u procesu konzervacije mesnih proizvoda. Onovna uloga im je inhibicija rasta mikroorganizama¹⁻⁵, posebno onih koji proizvode toksine (*Clostridium botulinum*, *Staphylococcus aureus* i *Yersinia enterocolitica*), te su poznati i kao antimikrobni aditivi. Reaktivnost sa koegzistirajućim supstancama u mesnim proizvodima rezultira i postizanjem odgovarajućeg prepoznatljivog mirisa, boje, okusa i teksture. Mesni proizvodi koji se najviše koriste u ishrani su: sušena i dimljena mesa, kobasičarski proizvodi, slanina i šunke, paštete, mesni naresci i drugo, a razlikuju se po koncentraciji nitritnog aditiva.

Istraživanja su pokazala da je toksičnost nitrita veća od očekivane. U reakciji sa proteinima iz mesa nastaju vrlo toksični N-nitroso spojevi, posebno oni tipa N-nitrosoamina⁶⁻⁸. Koncentracija N-nitrosoamina zavisna je od koncentracije amina, nitrita, kiselosti (pH), svjetlosti, temperaturi, redoks potencijalu kao i nekim koegzistirajućim supstancama. U fiziološkim uslovima se spontano formira i NO, nakon reakcije nitrita sa deoksihemoglobinom. On je molekularni medijator mnogih fizioloških procesa kao što su vazodilatacija, tromboza, poremećaj imuniteta i neurotransmisije^{9,10}.

Prema Codex Alimentarius i Codex food additive, Directive: 95/45/EC, 96/77/EC,

94/35/EC, 94/36/EC, 95/2/EC, Joint FAO/WHO, Expert committee on Food additives (JECFA-2002)¹¹⁻¹². Pravilnik o uslovima upotrebe prehrambenih aditiva u hrani namjenjenih za ishranu ljudi (Sl. glasnik BiH, br.83/08) i Pravilnik o uslovima upotrebe prehrambenih aditiva osim boja i zaslađivača u hrani (Sl. glasnik BiH, br.83/08). Prihvatljiv dnevni unos (ADI-Acceptable Daily Intake) iznosi 0-0,07 mg/kg tjelesne težine na dan.

Razvijen je niz metoda za određivanje nitrita, kao što su: elektroanalitičke^{13,14}, hromatografske¹⁵⁻¹⁷ i spektrofotometrijske¹⁸⁻²⁸ itd. Najzastupljenije su spektrofotometrijske. Neke od metoda su morale biti prilagođene kontroli kvaliteta hrane i fizioloških rastvora kako bi se izbjegle neželjene interferencije.

1.1. Spektrofotometrijske metode

Spektrometrijske metode i tehnike najčešće su bazirane na sintezi spoja koji apsorbira u vidljivom dijelu spektra. Najkarakterističnija reakcija je korištenje Griessovog reagensa²⁹⁻³³. Tipičan Griessov reagens N-(1-naftil)etilendiamin dihidrohlorid, sulfanilnu kiselinu i fosforu kiselinu. Sulfanilna kiselina sa nitritom gradi diazonijevu so. Nastala so uz dodatak N-(1-naftil)etilendiamin dihidrohlorida formira crveno-roza azo boje, čija se koncentracija određuje na 540 nm.

U tabeli 1.1. Prikazane su karakteristike nekih spektrofotometrijskih metoda koje koriste različite reagense.

Tabela 1.1. Komparacija nekih spektrofotometrijskih metoda

Reagens za razvijanje boje	Područje određivanja ($\mu\text{g NaNO}_2/\text{mL}$)	λ_{max} (nm)	Molarna apsorptivnost(ϵ) (L/mol cm)	Komentar
Neutral crveno	0-20	530	$2,50 \times 10^4$	Uključuje ekstrakciju
Leukokristalljubičasto	0,004-0,04	500	$1,54 \times 10^4$	nizak limit detekcije
Fenosafranin	0-12	520	$1,03 \times 10^4$	Mala osjetljivost
PNA+difenilamin	0,05-0,80	500	$1,45 \times 10^4$	Mala osjetljivost
PNA+8-oksihinolin	0,01-0,06	550	$3,88 \times 10^4$	Promjena pH

- Vodeno kupatilo (GFL, sa mogućnošću održavanja temperature na 100°C),
- pH-metar (MP 220, Mettler Toledo),
- Treskalica (KS 260 control, IKA),
- Spektrofotometar (DR/4000 U, Hach, staklene kicete, 1 cm),
- Filter papir (Wathman, crna traka)

Korištene su slijedeće hemikalije:

- $K_4[Fe(CN)_6] \times 3 H_2O$ (kalijev-heksacijanoferat(II) trihidrat, p.a., PANCREAC, Španija, rastvor pripremljen rastvaranjem 106 g/1000 ml u redestilovanoj vodi
- $Zn(CH_3COO)_2 \times 2 H_2O$ (cinkov-acetat dihidrat), p.a., HiMedia Laboratories India, rastvor pripremljen rastvaranjem 220 g/30 ml glacijalne sirćetne kiseline i razblažen redestilovanom vodom do 1000 ml
- NaOH (natrijev-hidroksid), p.a., Zorka, Šabac, Srbija
- $NaNO_2$ (natrijev-nitrit), p.a., Pancreac, Španija, rastvor je pripremljen rastvaranjem 1,0000 g u 100 ml redestilovane vode, a zatim je 5 ml ovog rastvora prenešeno u tikvicu od 1000 ml i razblaženo redestilovanom vodom do markice tako da je koncentracija rastvora 0,05 µg/ml
- HCl (hloridna kiselina, gustine 1,19 g/ml), p.a., BDH PROLABO VWR Belgium, pripremljena rastvaranjem 445 ml/ 1000 ml sa redestilovanom vodom
- $NH_2C_6H_4SO_3NH_2$ (sulfanilamid), p.a., BDH PROLABO VWR Belgium, pod radnim nazivom Rastvor I, pripremljen je

rastvaranjem 2,0 g/800 ml uz zagrijavanje na vodenoj kupelji i korištenjem redestilovane vode. Nakon hlađenja rastvor se filtrira i ako je potrebno uz mućkanje doda 100 ml HCl (gustine 1,19 g/ml). Konačan volumen rastvora se podesi na 1000 ml.

- $C_{10}H_7NH(CH_2)_2NH_2 \times 2 HCl$ (N-(1-naftil)etilendiamin dihidrohlorid), p.a., HiMedia Laboratories India, pod radnim nazivom Rastvor II, pripremljen je rastvaranjem 0,25 g/250 ml, sa redestilovanom vodom. Pripremljen rastvor se čuva u frižideru i koristi jednu sedmicu.
- CH_3COOH (glacijalna sirćetna kiselina), p.a., Zorka, Šabac, Srbija
- $Na_2B_4O_7 \times 10 H_2O$ (dinatrijev-tetraborat dekahidrat), p.a., Pancreac, Španija, pripremljen je rastvaranjem 50 g/1000 ml uz nešto povišenu temperaturu. Koristi se nakon hlađenja.

2.2. Postupak određivanja

a) Postupak određivanja nitrita

Uzima se veća količina uzorka i po potrebi usitnjava se nožem ili mašinom za mljevenje mesa. Iz homogeniziranog uzorka izdvaja se odgovarajuća količina prosječnog uzorak, a zatim vaga 10,0000 g za analizu (m). Izvagana količina uzorka se zatim prenosi u konusnu posudu i dodaje 5 ml zasićenog rastvora boraksa i 100 ml vode minimalne temperature 70°C. Posuda sa uzorkom se zatim zagrijava na vodenom kupatilu oko 15 min na temperaturi ključanja uz mućkanje (2-5 puta). Nakon hlađenja dodaju se reagensi za razvijanje boje i to: 2 ml Reagensa I (sulfanil amid), a zatim 2 ml Reagensa II (N-(1-naftil)etilendiamin dihlorid). Nakon mješanja, sadržaj se kvantitativno prebacije

u odmjernu tikvicu od 200 ml i nadopuni destilovanom vodom do markice. Nakon homogeniziranja smjesa se odtavi da se izvrši taloženje u trajanju od 30 minuta na sobnoj temperaturi. U čistu posudu, kroz filter papir dekantira se bistri dio rastvora. Pipetom se uzme 25 ml filtrata (V) i stavi u odmjernu tikvicu od 100 ml. Doda se destilovana voda do ukupnog volumena oko 60 ml, a zatim doda 10 ml Reagensa i 6 ml pripremljenog rastvora HCl. Rastvor se homogenizira i ostavi da stoji 5 minuta na tamnom mjesu i sobnoj temperaturi. Zatim se doda 2 ml Reagensa II. Rastvor se homogenizira i ostavi da stoji 3-10 min na tamnom mjestu i sobnoj temperaturi. Nakon isteka vremena stajanja tikvica se nadopuni destilovanom vodom do markice (100 ml) i mjeri apsorbancija na 538 nm.

b) Priprema standardnih rastvora za konstrukciju baždarnog pravca

Standardni rastvori-rastvori poznate koncentracije, NaNO_2 ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$), pripremaju se od osnovnog rastvora koji sadrži $0,05 \mu\text{g NaNO}_2/\text{ml}$. U odmjerne tikvice od 100 ml pipetira se osnovni rastvor NaNO_2 , kako slijedi: 0,0 ml, 5,0 ml, 10,0 ml i 20,0 ml. Procedura dodatka reagenasa I i II je ista kao što je već prikazana kod obrade filtrata nakon rastvaranja uzorka. Kada se rastvori dovedu do 100 ml volumena mjeri im se apsorbancija na 538 nm.

Jednačina baždarnog pravca:

$$y = 2,6626 x - 0,0277 \quad 2.1.$$

gdje je y-očitana apsorbancija, A, a x-koncentracija NO_2^- , $R^2 = 0,9996$

Koncentracija nitrita (c) u pripremljenim rastvorima uzoraka (u 100 ml) očitava se iz baždarnog pravca na bazi očitane apsorbancije. Očitani rezultat se zatim preračunava na koncentraciju nitrita:

$$\text{NaNO}_2 (\text{mg/kg}) = cx(2000/(mxV)) \quad 2.2.$$

gdje je:

c- očitavanje koncentracije sa baždarnog pravca

V-zapremina uzetog filtrata za analizu (ml)

m-masa uzorka izvaženog za analizu

2.3. Postupak validacije odabranog spektrofotometrijskog metoda

U cilju validacije odabranog metoda ispitano je slijedeće:

- Reproducibilnost (reproducibilnost mjerenja, reproducibilnost pripreme uzorka)
- Unutrlaboratorijska preciznost (intermedijarna preciznost)
- Robusnost
- Linearnost
- Stabilnost rastvora
- Matriks efekat

Procedura validacije metode za određivanje nitrita u mesnim proizvodima provedena je u analitičkim laboratorijima Zavoda za javno zdravstvo Tuzlanskog kantona i Odjelu za veterinarsko javno zdravstvo, Laboratorij Z-I-4. u Zagrebu, R Hrvatska. Korištene su standardne procedure: Referentna metoda „Namirnice- Određivanje količine nitrata ili nitrita“-3 dio, Standardna operativna procedura za određivanje nitrita u mesu (SOP Z-1-4 n 04), Interni dokument Odjela za veterinarstvo javno zdravstvo, laboratorij za analitičku hemiju (SOP Z-I-4-RU0), Priručnik za kvalitet, tačka 5.4, Norma HRN EN ISO/IEC 15025:2007, Opšta procedura GP 12 „Postupanje sa metodama ispitivanja“, Opšta procedura GP 13 „Određivanje mjerne nesigurnosti“, Opšta procedura GP 16 „Postupci sa mjernim standardima i referentnim materijalima“, Opšta procedura GP 17 „Prihvati i rukovanje sa uzorcima za analizu“, Pravilnik o provođenju analitičkih metoda i tumačenju rezultata“ (narodne novine, br. 2/2005), „Pravilnik o proizvodima od mesa“ (Narodne novine, br 1/2007), „Pravilnik o prehrambenim aditivima (Narodne novine, br. 81/2008), Validacija analitičkih metoda, Seminar, Hrvatsko mjeriteljsko društvo,

mart 2007, Mjerna nesigurnost za praktičare, Seminar, Hrvatsko mjeriteljsko društvo, decembar 2007.

2.4. Komparacija rezultata određivanja nitrita sa rezultatima certificiranog laboratorija

Provjera selektiranog metoda analize nitrita urađena je putem komparacije vlastitog rezultata dobijenog analizom standardnog mesnog proizvoda u Laboratoriju Zavoda za javno zdravstvo Tuzlanskog kantona (Laboratorij I) sa rezultatom certificiranog laboratorija-Institut za zaštitu zdravlja Republike Srpske, Banja Luka, RS BiH (Laboratorij II). Analiziran je referentni uzorak jetrene paštete proizvođača „

Carnex“ koji je dostavljen od strane certificiranog laboratorija, a imao je slijedeći sastav: masno i vezivno tkivo, svinjsko meso, jetra min. 10%, crni luk, bjelanjčevinasti proizvodi od soje, kuhinjska so, začini, ekstrakti začina, šećer, antioksidans E-300, emulgatori E-450, E-451, E-452, konzervansi E-250 (nitrit), sadržaj ukupnih proteina min. 8% i upotrebljivo do označenog datuma), zemlja porijekla Srbija, a uvoznik za BiH DOO „Dukat“ Banja Luka.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

3.1. Kriteriji prihvatljivosti analitičkog metoda

Kriteriji prihvatljivosti za analitički metod u procesu validacije prikazani su u tabeli 3.1.

Tabela 3.1. Kriteriji prihvatljivosti u procesu validacije

Parametar	Kriterij prihvatljivosti
Ponovljivost mjerenja	$RSD \leq 1\%$
Ponovljivost pripreme uzorka	$s < s_r$
Unutar laboratorijska ponovljivost	$RSD \leq 5\%$
Robustnost	informacija
Linearnost	$R^2 \geq 0,99$
Efekt matriksa	Uporedba sa linearnošću
Stabilnost rastvora uzorka	informacija
Reproducibilnost	$ z < 2$

RSD-relativna standardna devijacija, s-standardna devijacija,

Ponovljivost mjerenja urađena je na šest uzoraka „pizza šunka“, a prema Normativu Z-I-4:7213/1. Srednja vrijednost koncentracije NO_2^- (mg/kg) iznosila je 98,00, a s i RSD je bio 0,00. Prema primjenjenom normativu, u istom laboratoriju i kod istog istraživača, ponovljivost zadovoljava ako ne prelazi limit ponovljivosti u više od 5% slučajeva. Vrijednost limita ponovljivosti, mjerena je na uzorcima: 1. kombinacija tipa šunka i parizer sa krupnim česticama (koncentracija NO_2^- je 21,9 mg/kg) i 2. kombinacija tipa hrenovka i nedimljene kobasice slične parizeru ((koncentracija NO_2^- je 9,2 mg/kg). Limit ponovljivosti za analizirane uzorke bio je u zadanim granicama (manje od 5% slučajeva).

Ponovljivost pripreme uzorka ispitana je na uzorku „pili light“ mjerenjem šest odvaga istog uzorka sa poznatom koncentracijom nitrita, a prema Normativu Z-I-4:8950/3. Srednja vrijednost koncentracije NO_2^- (mg/kg) iznosila je 97,93, a standardna devijacija $s = 0,103$. Normativ propisuje da je $s_r = 1,7 / 2\sqrt{2} = 0,6$. rezultati pokazuju da je $s < s_r$.

Unutar laboratorijska ponovljivost određena je radom tri istraživača na istom uzorku i primjenom istog metoda analize, ali u različitom vremenu. Hemikalije i rastvori su pripremani svaki put kada je analiza rađena. Vaganje je takođe rađeno na različitim vagama. Korišten je Normativ Z-I-4: 820/09. Srednja vrijednost koncentracije NO_2^- (mg/kg) za šest uzoraka bila je 100,09, a standardna devijacija,

$s=3,77$ i $RSD=3,78\%$. Rezultati pokazuju da je postignuta vrijednost RSD manja od dozvoljene.

Robustnost, kao podložnost analitičkog metoda na promjenu uslova ispitivanja uzimajući u obzir različite vrste uzorka, različite odvage uzorka, uslove skladištenja i rukovanja sa hemikalijama, uslove okoline itd. Korišten je uzorak sa NO_2^- (mg/kg) = 0,60. Mjenjana je odvaga uzorka i količina filtrata za razvijanje boje. Korišten je Normativ Z-I-4: 820/09. Rezultati su pokazali da je standardna devijacija, $s=2,22$, a $RSD = 2,23 \%$. Vrijednosti su bile zadovoljavajuće. Stručni test koji je proveden u organizaciji „LGC Standards-UK“ pokazao je zadovoljavajuće rezultate u određivanju reproducibilnosti. Korišten je Normativ HVI-Z-I-4: 2130, a uzorak je imao 49,60 mg/kg NO_2^- . Određivanjem je dobijeno 58,0 mg/kg NO_2^- . Vrijednosti Izl bila je -0,58.

Linearnost, kao pokazatelj pokoravanju Beer-ovom zakonu ($A = a \times b \times c$, gdje je a -specifična apsorptivnost, b - dužina puta elektromagnetnog zračenja kroz uzorak, a c –koncentracija), određena je mjerenjem apsorbcija, A , zavisno od koncentracije, c (mg/ml) u koncentracijskom području od 0,1 do 0,5 mg/ml /100 ml . Apsorbancija je izračunata kao prosječna vrijednost tri mjerenja. Konstruirani pravac može se prikazati slijedećom matematičkom jednačinom:

$$y=2,6626 x - 0,0277, R^2 > 0,99 \quad 3.1.$$

gdje je apsorbcija (y), a koncentracija (x). Konstruirani baždarni pravac je korišten za određivanje nepoznate koncentracije nitrita na bazi izmjerene apsorbcije, A .

Određivanje stabilnosti rastvora vršeno je mjerenjem apsorbcije u određenim vremenskim intervalima za isti rastvor uzorka (minuta: 0; 30; 60; 120 i 24 sata). Dobijeni rezultati pokazuju da se tačni

rezultati dobijaju mjerenjem apsorbcije 30 minuta nakon razvijanja obojenja, a što je provjereno i analizom „super probe“ (čisti uzorak: 77,28 mg/kg NO_2^- i uzorak + poznata koncentracija nitrita = 125,75 mg/kg NO_2^-)

Uticaj matriksa određen je analizom uzorka, sa različitim koegzistirajućim supstancama i sa dodatkom tačno poznate koncentracije nitrita. Prosječna koncentracija nitrita bila je za uzorke, 77,28; 102,46; 125,75; 149,50 mg/kg NO_2^- . Dobijeni rezultati pokazuju da koegzistirajuće supstance nemaju značajan uticaj na određivanje nitrita.

Takođe su određeni i parametri mjerne esigurnosti za: pripremu uzorka, pripremu rastvora, mjerenja mase i volumena (vaganje, pipete, menzure i odmjerne tikvice koje se koriste u određivanju), čistoće hemikalija (HCl, Reagensa I, Reagens II) i kalibracionog pravca.

Mjerna nesigurnost pripreme uzorka izračunata je na baziodređivanja ponovljivosti pripreme uzorka. Analizirano je 6 uzoraka ($n=6$), a standardna devijacija (s) iznosila je 0,103.

Standardna mjerna nesigurnost pripreme uzorka

$$u_{ps} = s / \sqrt{n} = 0,042 \quad 3.2.$$

Relativna mjerna nesigurnost pripreme uzorka = u_{ps} / x (srednja vrijednost)

$$u_{ps} = 0,042 / 97,93 = 0,0004 \quad 3.3.$$

Mjerna nesigurnost pripreme rastvora izračunata je za posude za mjerenje volumena koje su imale slijedeće certifikate od proizvođača: pipeta od 5 ml, pipeta od $10 \pm 0,1$ ml, menzura od $500 \pm 5,0$ ml, menzura od $1000 \pm 0,40$ ml, odmjerna tikvica od $250 \pm 0,15$ ml. Korištena su uputstva Z-I-4-P6/05-09 i Z-I-4-JP/05-09. rezultati su prikazani u tabeli 3.2.

Tabela 3.2. Mjerenje nesigurnosti za posude za mjerenje volumena

Odmjerna posuda, ml	Standardna mjerna nesigurnost	Relativna mjerna nesigurnost
Pipeta, 5 ml	0,0022	0,0008
Pipeta, 10 ml	0,0577	0,0077
Menzura, 500 ml	2,8868	0,0087

Menzura, 1000 ml	0,2309	0,0002
Odmjerna tikvica, 250 ml	0,0866	0,0003

Mjerna nesigurnost vaganja

Nesigurnost odvage (u_o) izračunata je na bazi certifikata proizvođača, gdje se navodi da je mjerna nesigurnost sa faktorom $k=2$.

$$u = (0,000019 + 1,27 \cdot 10^{-5} \cdot w) \text{ (g)} = 0,00015 \quad 3.4.$$

Standardna nesigurnost vaganja (u_o)

$$u_o = 0,00015 / 2 = 0,000075 \quad 3.5$$

Relativna standardna nesigurnost vaganja

$$u_o = 0,000075 / 8 = \text{zanemarivo} \quad 3.6.$$

Mjerna nesigurnost za hemikalije

Mjerna nesigurnost za hemikalija zbog njihove čistoće izračunava se prema deklariranoj koncentraciji.

Rastvor HCl (99%)

Standardna mjerna nesigurnost (u) za HCl

$$u \text{ (HCl)} = 0,01 / \sqrt{3} = 0,0058 \quad 3.7.$$

Obzirom da se u pripremi rastvora koriste odmjerne posude, neophodno je izračunati ukupnu mjernu nesigurnost:

$$u \text{ (HCl)} = \sqrt{u^2 \text{ (HCl)} + u_v^2 \text{ (menzura od 1000 ml)} + u_v^2 \text{ (menzura od 500 ml)}} \quad 3.8.$$

$$u \text{ (HCl)} = 0,015 \text{ ml} \quad 3.9.$$

Standardna mjerna nesigurnost (u) za Reagens I (sulfanilamid)

Za izračunavanje su korištene mjerne nesigurnosti za vganje, odmjeravanje volumena i HCl

$$u \text{ (Reagens I)} = \sqrt{u^2 \text{ (HCl)} + u_v^2 \text{ (menzura od 1000 ml)} + u_v^2 \text{ (menzura od 500 ml)}} \quad 3.10.$$

$$u \text{ (Reagens I)} = 0,015 \quad 3.11.$$

Standardna mjerna nesigurnost (u) za Reagens II (*n*-(1-naftiletildiamin dihidrohlorid), 98%)

Kod izračunavanja su korištene mjerne nesigurnosti vaganja i čistoće.

$$u_o = 0,000075 / 0,330 = 0,0002 \quad 3.12$$

$$u \text{ (Reagens II)} = 0,02 / \sqrt{3} = 0,013 \quad 3.13$$

Ukupna mjerna nesigurnost za Reagens II, $u \text{ (Reagens II)}$

$$u \text{ (Reagens II)} = \sqrt{u^2 \text{ (vaganje)} + u_v^2 \text{ (menzura od 250 ml)} + u_v^2 \text{ (čistoće reagensa)}} \quad 3.14$$

$$u \text{ (Reagens II)} = 0,0115 \quad 3.15.$$

Ukupna mjerna nesigurnost rastvora poznate koncentracije azo boje za konstruiranje baždarnog pravca, $u \text{ (standardnog rastvora)}$

$$u \text{ (stand. rastvora)} = \sqrt{u^2 \text{ (pip. 5 ml)} \times 2 + u_v^2 \text{ (pip. od 10 ml)} + u_v^2 \text{ (Reag. I)} + u_v^2 \text{ (Reag. II)}} \quad 3.16.$$

$$u \text{ (standardnog rastvora)} = 0,018 \quad 3.17.$$

Mjerna nesigurnost baždarnog pravca

Jednačina baždarnog pravca prikazana je u poglavlju Rezultati i pokorava se jednačini $y=ax+b$. Karakteristike dobijenog kalibracionog pravca date su u tabeli 3.3.

Tabela 3.3. Karakteristike baždarnog pravca

Nagib pravca	Odsječak, b	Prosječna koncentracija, c	Broj proba mjerenja jedne konc., p	Ukupno mjerenja, n	Apsolutna konc., c_o
2,663	-0,028	0,333	3	12	0,49

Rezidualno standardno odstupanje:

$$s = \sqrt{[\sum_{j=1}^n (A_j - (ac_1 - b))^2] / (n-2)} = 0,0002 \quad 3.18.$$

$$s_{xx} = \sum_{j=1}^n (c_1 - c_{\text{prosji}})^2 = 0,223 \quad 3.19.$$

Mjerna nesigurnost baždarnog pravca, $u(c_o)$

$$u(c_o) = s/b [\sqrt{(1/p)} + (1/n) + ((c_o - c_{\text{prosji}})^2 / s_{xx})] = 0,0075 \quad 3.20.$$

Proširena mjerna nesigurnost baždarnog pravca uz $k=2$

$$u = 0,05 \times 2 = 0,1 \quad 3.21$$

Naprimjer, za koncentraciju nitrita od 0,49 mg, očitano sa baždarnog pravca mjerna nesigurnost iznosi: 0,05 mg

$$u = 0,49 \text{ mg} \times 0,1 = 0,05 \text{ mg} \quad 3.22$$

Kako bi se dobila mjerna nesigurnost izražena u mg/kg potrebno je uvrstiti

mjernu nesigurnost apsolutne količine u izraz za izračunavanje sadržaja nitrita:

$$w(\text{NO}_2^-) = (x(\text{NO}_2^-) \times 10009 / m = (0,05 \times 1000) / 5,1 = 9,78 \quad 3.23.$$

Tako se rezultati nitrita sa pripadajućom mjernom nisigurnošću mogu izraziti:

$$w(\text{NO}_2^-) = (98,0 \pm 9,78) \text{ mg/kg} \quad 3.24.$$

gdje je 98,0 koncentracija nitrita iz određivanja ponovljivosti mjerenja, a 9,78 apsolutna vrijednost mjerne nesigurnosti.

Relativna nesigurnost kod baždarnog pravca:

$$u(c_0) / c_0 = 0,015 \quad 3.25.$$

Izračunavanje sastavljene i proširene mjerne nesigurnosti.

$$u_c = \sqrt{(\sum c_i \times u(x_i))^2} = 0,05 \quad 3.26.$$

3.2. Analiza referentnog uzorka- interlaboratorijsko određivanje

Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 3.4.

Tabela 3.4. Rezultati interlaboratorijskog određivanja

Referentni uzorak	Laboratorij I	Laboratorij II
Jetrena pašteta „Carnex“	8, 217 mg NaNO ₂ /kg	8, 217 mg NaNO ₂ /kg

Na ovaj način je potvrđena validnost spektrofotometrijskog metoda koji je odabran za analizu nitrita u mesnim proizvodima.

3.3. Analiza nekih mesnih proizvoda

Odabrana i validirana spektrofotometrijska metoda korištena je za određivanje sadržaja

nitrita u nekim mesnim proizvodima koji sa nalaze na tržištu Tuzlanskog kantona. Odabrani su oni mesni proizvodi koji se najčešće konzumiraju. Za određivanje je primjenjen isti protokol kao kod postupka određivanja koncentracije nitrita u postupku validacije. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 3.5.

Tabela 3.5. Sadržaj nitrita u nekim mesnim proizvodima sa tržišta u Tuzlanskom kantonu

Vrsta mesnih proizvoda (po tri uzoraka različitih proizvođača)	Sadržaj nitrita NaNO ₂ (mg/kg) od min. do max.	Maks. rezidualne konc. NaNO ₂ (mg/kg), prema Pravilniku
Sterilizirani mesni proizvodi i tradicionalno tretirani mesni proizvodi. Goveđi narezak Pileća pašteta Pileći narezak	1,49-7,80 7,06-4,76 5,2-6,01	175
Tradicionalno sušeni mesni proizvodi Goveđi pršut Bosanski sudžuk	3,20-6,33 2,24-17,27	175
Drugi tradicionalno tretirani mesni proizvodi Pileće hrenovke i kobasice Pureće hrenovke i kobasice Juneće kobasice	3,35-41,59 4,19-20,12 13,47-33,92	50

Rezultati analize pokazuju da su svi analizirani proizvodi sadržavali nitrit u dozvoljenim granicama za odgovarajuće proizvode, „Pravilnik o proizvodima od mesa“ (Narodne novine, br 1/2007) i „Pravilnik o prehranbenim aditivima (Narodne novine, br. 81/2008),. Koncentracije nitrita su zavisile od vrste proizvoda i proizvođača. To samo pokazuje da dodatkom nitrita mogu da se podešavaju i senzorske karakteristike proizvoda (boja, okus, miris, konzistencija itd.).

4. ZAKLJUČCI

Na bazi analize dobijenih rezultata mogu se izvesti slijedeći zaključci:

- Odabrani spektrofotometrijski metod za analizu nitrita u mesnim proizvodima, na bazi korištenja reakcije diazotacije u kojoj učestvuju sulfanilamid, N-(1-naftil)etilendiamin dihidrohlorid i nitrit, relativno je jednostavan za provođenje analize, a nastalo crveno-roza obojenje je relativno stabilno u dužem vremenskom periodu, a mjerenje talasne dužine maksimalne apsorpcije se određuje pri svakoj seriji mjerenja, kako bi se dobili optimalni uslovi za određivanje.
- U uslovima provođenja određivanja nitrita u ovom radu mjerenja su vršena kod 538 nm.
- Za izvođenje analize potrebna je osnovna laboratorijska oprema sa spektrofotometrom, što su povoljni uslovi za ekonomsku isplativost.
- Metod je preporučen i međunarodnim standardima: ISO 2918:1975, AOAC, 2000, metod 964:13, kao i Normama HRN

EN 12014-3:2007 i može se primjeniti za analizu mesnih proizvoda koji sadrže 5-125 mg/kg NaNO₂.

- Istraživači moraju imati osnovna znanja o spektrofotometriji i savladati vještine spektrofotometrijskog određivanja, kako bi se zadovoljili zahtjevi za tačnost, preciznost i reproducibilnost rezultata
- Proces validacije je vrlo zahtjevan, ali ako se želi imati certificirana metod za određivanje nitrita u mesnim proizvodima, procedura se mora provesti u skladu sa odgovarajućom legislativom i dobrom laboratorijskom praksom
- Metoda je prošla postupak validacije prema predviđenoj legislativi i svi kriteriji su bili zadovoljeni.
- Validiran spektrofotometrijski metod je korišten za analizu realnih uzoraka, koji su bili neki mesni proizvodi sa tržišta Tuzlanskog kantona, a koji se najčešće konzumiraju.
- Rezultati analiza su pokazali da je sadržaj nitrita u odabranim mesnim proizvodima bila je u granicama dozvoljenim odgovarajućom nacionalnom legislativom (Pravilnik o uslovima upotrebe prehranbenih aditiva u hrani namjenjenih za ishranu ljudi (Sl. glasnik BiH, br.83/08) i Pravilnik o uslovima upotrebe prehranbenih

aditiva osim boja i zaslađivača u hrani (Sl. glasnik BiH, br. 83/08).

LITERATURA

1. Richard J. Epley, Paul B. Addis, Joseph J. Wartesen (2011). Nitrite and Meat. Regents of the University of Minnesota
2. Cassens a.r.G., Ito T., Lee M., Buege D., (1978). The use of nitrite in meat. Bio Science 28: 633-637
3. Perez Rodriguez, M.L. (1998). Effect of adding smoke flavouring to frankfurters on nitrite and nitrate levels. Food Research International 31: 581-585
4. L.N. Christianes, R.W. Johnston, D.A. Kautter, J.W. Howard, W.J. Aunan (1973). Effect of Nitrite and Nitrate on toxin Production by *Clostridium botulinum* and on Nitrosamine formation in Perishable canned Comminuted Cured meat. American society for Microbiology 357-362.
5. Cassenes R. (1995). Use of sodium nitrite in cured meats today. Food Technology, July, 72-80
6. Linseisen J., Kesse E., Slimani N., et al. (2002). Meat consumption in the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition (EPIC) cohorts : results from 24-hour dietary recalls. Public health nutr. 5: 1243-1258
7. Gray R.I. Randall (1979). The nitrite/nitrosamine problem in meats. An update. J. Food Prot. 42: 168-179
8. Peeg R.B., Shahidi (2004). Nitrite Curing of Meat. The N-Nitrosamine Problem and Nitrite Alternatives. Food & Nutrition Press, USA
9. Greer FR, Shannon m (2005). Infant methemoglobinemia: : the role of dietary nitrite in food and water. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Pediatrics 116: 784-786
10. Lundberg JO., Weitzberg E. (2005). NO generation from nitrite and its role in vascular control. Arterioscler Thromb vasc Biol. 25: 915-922
11. ISO/IEC 17025:1999, amendments adopted by 34 Sessions of the Codex Alimentarius in nitrati/nitriti (2011). EN 12014-1: 1997-04. European Food Law. Additives of directive: 95/45/EC, 94/35/EC, 94/46/EC, 95/2/EC. GJECFA (2002). Joint FAO/WHO Expert committee on Food Additives, Evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-ninth report of the Joint FAO/WHO Experts committee on food Additives. WHO Technical Reports series 913: 20-32. Accessible via: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_Tr_913.pdf
12. SCF (1995). Scientific Committee for Food. Opinion on nitrates and nitrites. Report of the Scientific Committee for Food 38 th Series 1-31 and SCF (1992). Report of the Scientific Committee for Food 26th Series 21-28. EFSA (European Food Safety Authority) (2010) Statement on nitrites in meat

13. Mihaela B., Aziz A., Mohamed B., Antonella C., Daniela M., Alina L., Giulia V., Giuseppe P.(2004). Rapid and selective Electrochemical determination of Nitrite in Cured Meat in the Presence of Ascorbic Acid. 147 (1-2): 51-58
14. Sabharwal S. (1990). Determination of nitrite ion by differential-pulse polarography using N-(1-naphthyl)ethylenediamine. Analyst 115:305
15. Reece P.Hird h.(2000). Modification of the ion exchange HPLC procedure for the detection of nitrate and nitrite in dairy products. Food additives and Contaminants 17: 219-222.
16. Oztekin N., Said Nutku M.,Bedia Erim F.(2002). Simultaneous determination of nitrite and nitrate in meat products and vegetables by capillary electrophoresis. Food Chemistry 76:103-106
17. Tzu-Yun Chu (2000). Rapid Analysis of Nitrite and Nitrate in Meat Products Using Microwave Assisted and solid phase Extraction. Hsiuping journal 1: 73-84
18. Diallo S., Bastard P., Prognon P.,Hamon M.(1996). A new spectrofluorometric microdetermination of nitrite in water after derivatization with 4-methyl-7-aminocoumarine. Talanta 43: 359
19. Badiatka n. Kenchiaiah S.(2009). A Spectrophotometric Method for the Determination of Nitrite and Nitrate. Eurasian J. Anal. Chem.42(2): 204-214
20. Dayananda B.P., Revanasiddappa H.D.(2007). Determination of nitrites by the formation of bisazo dye. Chem.Pap. 61:44
21. Sekumar C., Sunitha m.B.,Gupta V.K.(2004).Spectrophotometric determination of nitrite. J. Indian Chem. Soc. 81:522
22. Horita K., Satake M.(1997). Coloum preconcentration analysis spectrophotometric determination of nitrate and nitrite by diazotization couplingreaction, Analyst, 122:1569
23. Ensafi A.A., Rezaei B., Nouroozi S. (2004). Simultaneous spectrophotometric determination of nitrite and nitrate by flow injection analysis. Anal.Sci.20:1749
24. Chaurasia A.,Verma K.K. (1994). Flow injection spectrophotometric determination of nitrite. Talanta 41:127
25. Patricia B.r., Rodrigo M.R., LeonardoF.S., Silvana V.C.(2009) Validation of spectrophotometric method to detect and quantify nitrite in ham pate. Brazilian journal of Pharmaceutical Sciences 45(1)
26. Veena K., Narayana B. (2009). Spectrophotometric determination of nitrite using new coupling agents. Indian Journal of Chemical Technology 16: 89-92
27. Kilic b. (2000) Residual nitrite: a concern in cured meat products. Meat process Mt.Moriss 39 (2):40-41

28. Kamkar A., Rokny N., Cheraghali A., Bokaie S., Rezaie Mojaz M., Nowrouzina I. Abdollahzadeh A. (2004). Determination of nitrite residues in meat products marketed in Iran by Spectrophotometric method. J. Fac.Vet.Med. Univ. Teheran 59 (2).179-204
29. Giustarini D., Rossi R., Milzani A., Dalle-Donne (2008).Nitrite and Nitrate measurement by Griess reagent in human plasma: evaluation of interferences and standardization. Methods Enzymol. 440: 361-380
30. Emilio garcia-Robledo, Alfonso Corzo, Sokratis Papaspyron (2014). A fast and direct spetrophotometric method for the sequential detrmination of nitrate and nitrite and low concentrations in small volumes. Marine Chemistry 162:30-36
31. C.E. Lopez Pasquali, P. Fernandez Hernando, j.s. Durand Algria (2007). spectrophotometric simultaneous determination of nitrite,nitrate and ammonium in soil by flow injection analysis. Analytica chemica Acta 600: 177-182
32. Rin-hua-Wang, Li-Ju- Yu, Young Li, Lan-Lin, Ri-gang Lu, Jian-ping Zhu, Lan He, Zhong-Lin Lu (2017). methods for the detection and determination of nitrite and nitrate: A review. Talanta 165:709-720
33. Zenova Moldovan (2012). Spectrophotometric determination of nitrite by its catalytic oxidation of congo red with bromate. Bull. Chem. Soc. Ethiop.26(2):159-169

Ina Stašević⁹, Martina Popović¹⁰, Darko Ropac¹¹

ZNAČAJ SAMOPREGLEDA U PREVENCIJI RAKA DOJKE

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

⁹ Visoka tehnička škola, Bjelovar, RH, Studij sestrinstva

¹⁰ Evropski univerzitet, Brčko Distrikt, RBiH, Fakultet zdravstvenih nauka, Sestrinstvo – doktorski studij

¹¹ Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb, RH

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.

Keywords: breast self-examination, breast cancer

1. 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.

2. 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.

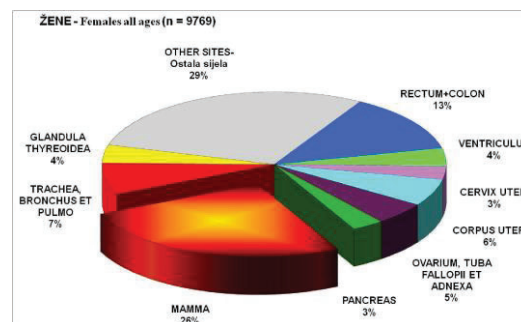
3. REZULTATI

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 fertilne 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 2013. 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).

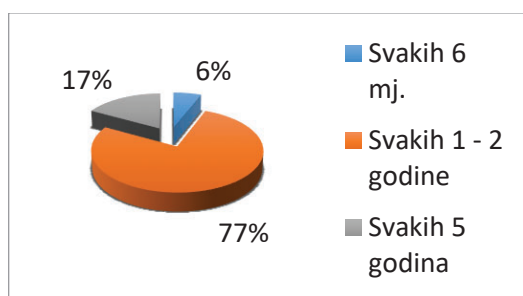
Rezultati anketiranja ispitanica

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	40	50	60	UKUPNO
	-	-	-	-	
	39	49	59	63	
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 anketiranje 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 dobnj 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
	-	-	-	
	39	49	59	
Redovit	29	10	0	0
Neredovit	0	20	4	0
Menopauza	0	1	52	34

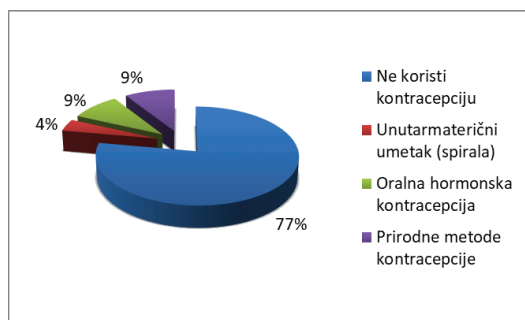
Tablica 3. Učestalost redovitosti menstruacijskih ciklusa prema dobi

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 unutaruterični 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

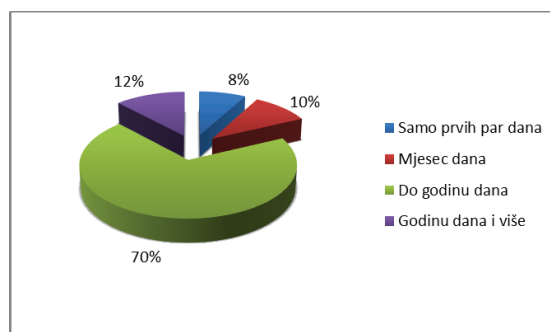
Tablica 5. Broj trudnoća i poroda

Za razvoj karcinoma dojke važna je činjenica da li su žene rodile te nakon toga dojele svoje dijete. Rezultati anketiranja prikazani su u Tablici 6. Njih 94 (65,3%) odgovorilo je pozitivno, dok njih 13 (9%) nije dojilo zato što to nisu željele. Njih 39 (27,1%) željelo je dojiti, 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 dobiti 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.

4. 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 prosjeku 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)
- Otvrduća 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 menstrualni 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 dojiti, 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]

5. 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 prvorotke 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.

Hasam Osmić¹², Edisa Đedović¹³

TEHNIKA TRETMANA KARCINOMA PROSTATE UPOTREBOM 3 – DIMENZIONALNE KONFORMALNE RADIOTERAPIJE SA SEDAM FOTONSKIH POLJA

SAŽETAK

U ovom radu predstavljena je tehnika planiranja 3 – dimenzionalnog konformalnog radioterapijskog tretmana karcinoma prostate 7 fotonских polja. Cilj je postići što bolju raspodjelu doze za ciljni volumen i istovremeno maksimalno poštediti organe od rizika. 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. 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 - $V_{50} = 0$, $D_{max} = 46.80$. Na osnovu dobijenih rezultata uočljiva je prednost tehnike zračenja prostate 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.

Skraćenice: CT – computer tomography, DVH – dose volume histogram, MRI – Magnetic resonance imaging, MLC – multi leaf collimator, 3DCRT – tree dimensional conformal

¹² Hasan Osmić, Klinika za onkologiju i radioterapiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Bosna i Hercegovina

¹³ Edisa Đedović, Služba za medicinski fiziku i zaštitu od zračenja, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Bosna i Hercegovina

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.

THE THREE DIMENSIONAL CONFORMAL RADIATION THERAPY TECHNIQUE OF PROSTATE CANCER WITH SEVEN PHOTON FIELDS

SUMMARY

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.

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 oposit 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 % isodse lines, and quantitatively – an analysis of DVH: a dose analysis for the target volumes and organs at risk and calculating homogeneity and conformity index. From the qualitative analysis of the 95 % isodese lines for every of the three treatment volumes it is evident that 95 % isodose lines are fitting the contures 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 - $V_{50} = 0$, $D_{\max} = 46.80$. 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.

Keywords: 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.

1. 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 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 frakcionisanja (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.

2. 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.

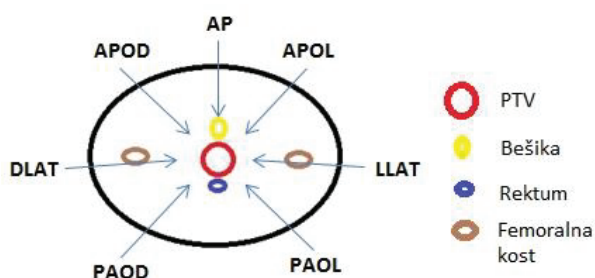
PLANIRANJE I ANALIZA RADIOTERAPIJSKOG TRETMANA

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 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.

3. 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 gentrija 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 (%)	17.4 %	14 %	17.4 %	14 %	16.3 %	16.3 %	4.6 %
D							

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.

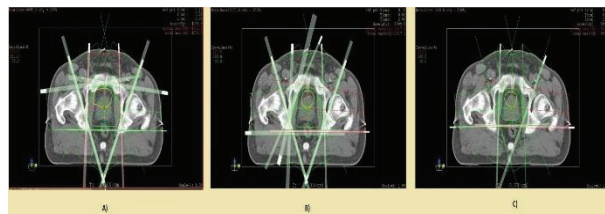
Vizuelnom analizom može se primjetiti da, u sve tri faze, 95 % izodozna linija dosta dobro fituje konturu PTVa. Također se može vidjeti da je 100 % izodozna linija pomjerena više prema bešici što je i bio cilj ovakve geometrijske raspodjele i raspodjele težina po poljima kako bi se više poštudio rektum, 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 (

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

Tabela 3).



Slika 3 DVH za sve tri faze - objedinjeno

	PTV ₁	PTV ₂	PTV ₃
$D_{max} \text{ (Gy)}$	46.92	20.18	6.07
$PTV_{PD} \text{ (cc)}$	371.64	226.31	40.28
$PIV \text{ (cc)}$	371.64	274.25	120.36

Tabela 2 Numeričke vrijednosti parametara dobijene analizom DVH.

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

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 .

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

Tabela 3 vidi se da su vrijednosti HI neznatno veće od 1 što sugerise 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 $PTV_{95\%}$ (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 PTV_2 i PTV_3 , 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		
	D_{VH}	Q_U	Q_{NT}	D_{VH}	QUANTEQ		DV_H	RTO_G
V_{70} (%)	284	< 20	1039	< 35		(desno) V_{50} (%)	0	< 5
V_{65} (%)	2324	< 25	2418	< 50		(desno) D_{max} (Gy)	45.98	-
V_{60} (%)	3858	< 35	-	-		(lijevo) V_{50} (%)	0	< 5
V_{50} (%)	6421	< 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 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 poštuda 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.

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.

Edin Kaletović, Mithat Tabaković

UTICAJ MOTIVIRANOSTI NA ORALNO ZDRAVLJE I VAĐENJE ZUBA

SAŽETAK

Oralno zdravlje je dio opšteg zdravlja. Za oralno zdravlje je veoma važno sačuvati što duže zube trajne denticije. Zubi se javljaju u dvije denticije: miječni zubi i stalni zubi. Mliječni zubi (dentes decidui) niču od 6 mjeseca do 2 godine, ima ih ukupno 20. Trajni ili stalni zubi (dentes permanentes) niču od 6 do 20 ili 21 godine, ukupno ih ima 32. Zubi omogućavaju brojne uloge kao što su: žvakanje, gutanje, govor, smijanje, estetika. Zubi su smješteni u zubnim čašicama (alveolama) alveolarnih nastavaka gornje i donje vilice, nalaze se na početku digestivnog trakta. Osnovna uloga zuba je sječenje i žvakanje hrane. Gubitkom zuba usljed karijesa, parodontopatija ili nekog drugog razloga stvara se prostor u alveolarnom nastavku, pri čemu vremenom koštano tkivo atrofira. Istraživanjem smo obuhvatili ukupno 100 ispitanika starijih od 18 godina, razvrstanih prema spolu i dobnim skupinama. Ispitanici su bili svi pacijenti koji su došli u stomatološku ambulantu Doma zdravlja Teočak. Formirane su 4 starosne grupe od 18. do 30. g., od 31. do 45.g., od 46. do 60.g. i preko 60 godina. Ukupno je bilo 32% muških i 68% ženskih pacijenata. Najzastupljenija starosna dob u eksperimentalnoj grupi je bila preko 60 godina 35%, slijede od 46. do 60. godina 30%, od 31. do 45. g. 23% ispitanika. Najmanje je bilo ispitanika starosne dobi od 18. do 30. g., 10%.

Ključne riječi: oralno zdravlje, zubi, žvakanje hrane.

THE IMPACT OF MOTIVATION TO ORAL HEALTH AND TEMPERATURE

ABSTRACT

Oral health is part of the general health. For oral health, it is important to preserve the longest teeth of permanent dentition. The teeth themselves appear in two dentures: the chewing teeth and the permanent teeth. Dental teeth (dentes decidui) range from 6 months to 2 years, has a total of 20. The dentes permanentes range from 6 to 20 or 21 years, 32 in total. The teeth allow for many roles such as chewing, swallowing, talking, laughing, aesthetics. The teeth are located in the alveolar teeth of the upper and lower jaw, located at the beginning of the digestive tract. The basic role of tooth is cutting and chewing of food. Loss of the tooth due to caries, periodontal disease or for some other reason creates the space in the alveolar stomach, during which bone tissue is atrophied. The survey included a total of 100 respondents aged 18 and over, classified by sex, age groups. The patients were all patients who came to the dentist's health center Teočak. Four ages of 18 to 30 years, from 31 to 45, from 46 to 60 and over 60, were formed. There were altogether 32% male and 68% female patients. The most common age in the experimental group was 35% over the age of 60, followed by 46 to 60 years 30%, 31

to 45 years 23%, and the lowest among those aged 18 to 30 years 10%.

Keywords: oral health, teeth, chewing food

1. UVOD

Oralno zdravlje prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 1965 godine je stanje zdravih i funkcioniranje zuba, kao i njihovih potpornih tkiva, uključujući i zdravlje svih dijelova usne šupljine, koji sudjeluju u žvakanju (1). Kako se može i zapaziti, ova definicija je korigovana sa novom definicijom međunarodne stomatološke federacije (FDI) 2016 godine, koja kaže, oralno zdravlje je višestruko i uključuje sposobnost govora, osmijeha, mirisa, dodira, okusa, žvakanja i prijenosa niza emocija pomoću izraza lica s povjerenjem i bez boli, nelagode i bolesti kraniofacijalnog kompleksa (2). Motivacija pacijenata za održavanje oralnog zdravlja, ne počinje momentom vađenja zuba, da li će boliti ili ne. Motiviranost treba da počne od prvog kontakta pacijenta sa stomatologom, bilo da se radi o najmlađem pacijentu ili starijem pacijentu koji je prvi put u stomatološkoj ordinaciji. Prvi kontakt sa pacijentom treba biti što smireniji i opušteniji, ne treba plašiti pacijenta kako je njegov zub najgori koji se vidio, kako mu jedino klješta za vađenje mogu pomoći. Stomatolog treba pacijentu objasniti vrstu zubnih četkica koje postoje i od čega se prave, tehnike četkanja zuba, koje zubne paste da koriste, šta je dentalni konac, šta su interdentalne četkice, kako nastaje zubni kamenac, šta je krvarenje desni i zbog čega se javlja, kako nastaje klimanje zuba. Ova komunikacija na relaciji između stomatologa i pacijenta treba isključivo treba da bude glavni motivacioni pokretač stvaranja navika u održavanju vlastitog oralnog zdravlja. Cilj rada je da se ispita motiviranost pacijenata za održavanje oralne higijene i vađenje zuba.

2. ISPITANICI I METODE

Ispitanici su bili svi punoljetni pacijenti, stariji od 18 godina, kojima je pregled obavljen u stomatološkoj ambulanti Doma zdravlja Teočak. Ispitanicima je urađen detaljan pregled usne šupljine i zuba na stomatološkoj stolici, uz pomoć stomatološkog ogledalceta i sonde.

Pacijentima je objašnjeno trenutno stanje zuba, koje je evidentirano u dnevni protokol i zubozdravstveni karton. Ispitanici su ispunjavali upitnik od 65 pitanja. Svako od pitanja je detaljno objašnjeno. Dobijeni podaci su anonimni, a upitnici se čuvaju na posebnom mjestu. Istraživanje je urađeno prema važećim upustvima etičkog komiteta Doma zdravlja Teočak, uz informirani pristanak koji su pacijenti pročitali i potpisali. Pacijentima su od strane stomatologa usluge pružane dva puta sedmično. Postavljena pitanja koja su obrađivana su se odnosila na: koliko se često peru zubi, koliko se često mijenja četkica za zube, pitanje straha koji pacijenti imaju pri odlasku stomatologu, motivacija pacijenata da se posjeti stomatolog, koliko su bitni prirodni zubi, najčešći razlog ekstrakcije zuba, koliko imaju uticaja savjet i konsultacija stomatologa za održavanje oralne higijene, da li su pacijenti zadovoljni svojim zubima. Statistička obrada dobijenih podataka je urađena primjenom operativnog sistema ibm SPSS statistics 22 za Windows operativni sistem. Izvršena je analiza motiviranosti pacijenata za održavanje oralne higijene i vađenja zuba. Značajnost povezanosti je utvrđena hi kvadrat testom. S obzirom da se radi o nominalnim i ordinalnim vrijednostima, značajna povezanost je utvrđena hi kvadrat testom na nivou značajnosti 0,05. Mjera intenziteta je izvršena koeficijentom intigencije Fi-koeficijentom i Cramerovim koeficijentom na nivou značajnosti 0,05. Korelaciona povezanost je mjerena Pearsonovim koeficijentom korelacije, na novou značajnosti 0,05.

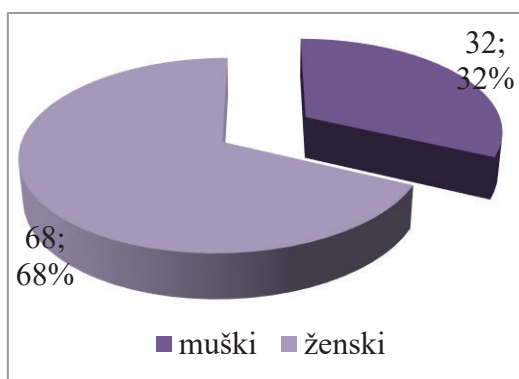
3. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 100 ispitanika, koji su se javili u stomatološku ambulantu Doma zdravlja Teočak. Istraživanje je rađeno u periodu od septembra 2018. do decembra 2018. godine. Od ukupnog broja analizirano je 32% osoba muškog spola i 68% osoba ženskog spola (Grafikon 1). Ispitanici su u dobi od 18. godina života, podijeljeni u 4 starosne grupe: od 18. do

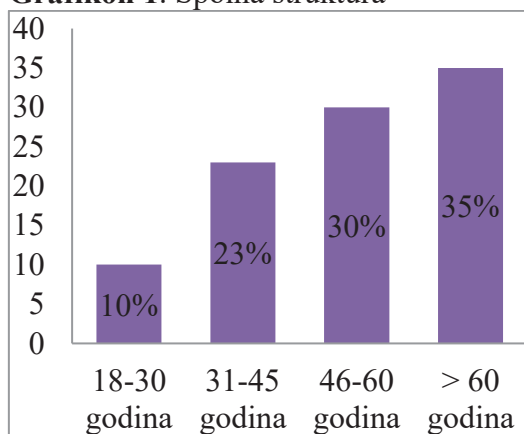
30.g., od 31. do 45.g., od 46. do 60.g. i preko 60. godina života (Grafikon 2). Kao razlog dolaska za prvi pregled se bilo 3% od ukupnog broja ispitanika, za kontrolni pregled 12%, sanaciju zuba 17%, zbog termičke reakcija zuba (toplo-hladno) 3%, endodontskog tretmana zuba (liječenje korijenskog kanala zuba) 2% i za vađenje zuba 63% ispitanika (Grafikon 3). Od ukupnog broja osoba muškog spola njih 5% je došlo na redovni kontrolni pregled (svakih 6 mjeseci), 1% zbog termičke reakcije zuba, 1% zbog endodontskog tretmana zuba i 25% zbog vađenja zuba (Tabela 1). Od ukupnog broja osoba ženskog spola, njih 3% su posjetile stomatologa zbog prvog pregleda, na redovni kontrolni pregled javilo se 7%, zbog sanacije zuba 17%, 2% termička reakcija zuba, zbog endodontskog tretmana zuba 1% i 38% zbog vađenja zuba (Tabela 2). Na postavljeno pitanje o učestalosti pranja zuba, najviše odgovora je dobijeno da peru zube 2 i više puta dnevno kod osoba ženskog spola i iznosi 61,7%, kod osoba muškog spola 46,9%. Samo navečer kod osoba ženskog spola 16,2%, kod osoba muškog spola 12,5%. Ispitivanje potvrđuje da su osobe ženskog spola odgovornije prema zdravlju vlastitih zuba, u odnosu na muškog spola. U odgovorima o održavanju oralne higijene i higijene zuba, osobe muškog spola su izjavile da zube peru samo kada se sjete i nikako ne u 18,7% i 9,4% slučajeva. Ispitanice ženskog spola na isto pitanje o održavanju higijene vlastitih zuba izjavile su u 5,9% i 1,5% (Tabela 3). Na postavljeno drugo pitanje, koliko se često mijenja četkica za zube, najviše odgovora je dobijeno da se zamjena četkice izvrši jednom u 3 mjeseca, ženske osobe 36,8% slučajeva, muške osobe u 43,8% slučajeva. Dok na ponuđene odgovore kada se sjetim i nikako ne mijenjam četkicu za zube muške osobe su izjavile 12,5% i 9,4% slučajeva, ženske osobe 11,8% i 0% slučajeva. Prema ovim pokazateljima vidimo da su ženske osobe odgovornije prema vlastitim zubima i oralnoj higijeni. Na postavljeno pitanje koliko se javlja strah prilikom odlaska

stomatologu, najveći procenat odgovora je dobijen, da ispitanici nemaju strah, u slučaju muških osoba 53,2%, a kod ženskih osoba u 45,6% slučajeva. Više izražen i veoma izražen strah je zabilježen kod ženskih osoba u 19,1%, i 5,9% slučajeva, a kod muških osoba u 12,5% i 3,1% slučajeva. Izuzetno izražen strah je zabilježen kod muških ispitanika u 3,1% slučajeva. Na pitanje koliko su pacijenti motivirani za posjetu stomatologu, zabilježeno je da je najveći procenat odgovora da su motivirani prema potrebi, muške osobe 71,9%, ženske osobe 66,2%. Djelimično motivirane muške osobe u 15,6% slučajeva, ženske osobe 14,7% slučajeva. Da nisu motivirani izjavile su ženske osobe u ukupno 7,3% slučajeva. Prema ponuđenim odgovorima, može se zaključiti da se stomatologu ide samo kada se osjeti potreba odnosno kada zub zaboli ili usljed neke druge potrebe (Tabela 4). O značaju i bitnosti prirodnih zuba u naših pacijenata, najveći procenat odgovora je da shvataju važnost prirodnih zuba, muške osobe u 46,9% slučajeva, a ženske osobe u 61,8% slučajeva. Pri pojavi bola, zub će izvaditi osobe muškog spola u 21,8% slučajeva, a ženske osobe u 25,0% slučajeva. Da postoji proteza kao zamjena za prirodne zube, muške osobe prihvataju u 6,3% slučajeva, a ženske osobe u 2,9% slučajeva. Na pitanje, koji je najčešći razlozi za vađenje zuba, najveći procenat odgovora je bol, u slučaju muških ispitanika u 50,0%, a kod ženskih osoba 56,7%. Ne žele popravku zuba ili liječenje, muške osobe su izjavile 31,2%, ženske osoba u 13,4% slučajeva. Estetski razlog kao vađenje zuba, muške osobe navode u 18,8% slučajeva, a ženske osobe u 29,9% slučajeva (Tabela 5). Pitanje koliko savjet i stomatologa ima uticaja na održavanje oralne higijene kod pacijenata, muški ispitanici su potvrdno odgovorili u 56,2% slučajeva, a osobe ženskog spola u 60,3% slučajeva. Savjet prihvataju muške osobe u 43,8% slučajeva, a ženske osobe u 38,2% slučajeva. Savjet ne prihvataju muške osobe u 0%, a ženske osobe u 1,5% slučajeva

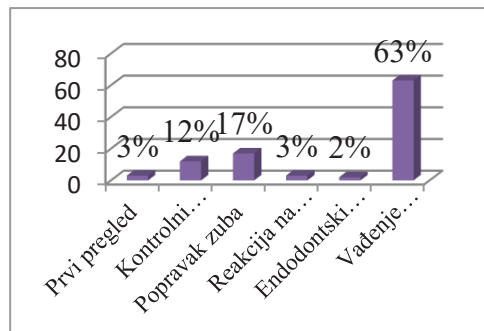
(Tabela 6). Na pitanje o zadovoljstvu vlastitim zubima najveći broj odgovora da je djelimično zadovoljan, muške osobe u 40,6%, a ženske osobe 44,2% slučajeva. Muški ispitanici nisu zadovoljni u 34,4%, a ženske osobe 27,9% slučajeva. Zadovoljni su 25,0% muških ispitanika i 27,9% ženskih ispitanika. Na osnovu dobijenih podataka može se zaključiti da stomatolog ima veoma bitnu savjetodavnu ulogu u održavanju oralne higijene i da to pacijenti prihvataju. Također smo zaključili da su pacijenti djelimično zadovoljni svojim zubima, što su iskazali vlastitim odgovorom na postavljeno pitanje.



Grafikon 1. Spolna struktura



Grafikon 2. Struktura ispitanika prema dobnim grupama



Grafikon 3. Grafički prikaz razloga dolaska ispitanika stomatologu

Tabela 1. Razlog posjete stomatologu muških ispitanika

Razlog posjete	Muški	
	Broj	%
Prvi pregled	0	0,0
Kontrolni pregled - svakih 6 mj.	5	5,0
Popravak zuba	0	0,0
Reakcija toplo hladno	1	1,0
Reakcija slatko kiselo	0	0,0
Endodontski tretman zuba	1	1,0
Protetski razlog	0	0,0
Parodontološka terapija	0	0,0
Vađenje (ekstrakcija) zuba.	25	25,0
UKUPNO	32	100

Tabela 2. Razlog posjete stomatologu ženskih ispitanika

Razlog posjete stomatologu	Ženski	%
Prvi pregled	3	3,0
Kontrolni pregled - svakih 6 mj.	7	7,0
Popravak zuba	17	17,0
Reakcija toplo hladno	2	2,0
Reakcija slatko kiselo	0	0,0
Endodontski i tretman zuba	1	1,0
Protetski razlog	0	0,0
Parodontološka terapija	0	0,0
Vađenje (ekstrakcija) zuba	38	38,0

Tabela 3. Koliko često peru zube

Pranje zuba		Spol		UKUP
		muški	ženi	NO
		ski	ski	
Jednom/24h	broj	4	10	14
		12,5	14,7	14,0
	%			
Dva i više puta	broj	15	42	57
		46,9	61,7	57,0
	%			
Naveče	broj	4	11	15
		12,5	16,2	15,0
	%	5	2	
Kada se sjete	broj	6	4	10
		18,7	5,9	10,0
	%			
Nikako ne peru	broj	3	1	4
		9,4	1,5	4,0
	%			
UKUPNO	broj	32	68	100

	%	100	100	100,0
		,0	,0	

Tabela 4. Motivacioni razlog posjete stomatologu

Motivacija		Spol		UKUPNO
		muški	ženski	
Više	broj	4	8	12
	%	12,5	11,8	12,0
Djelimično	broj	5	10	15
	%	15,6	14,7	15,0
Prema potrebi	broj	23	45	68
	%	71,9	66,2	68,0
Nisu motivirani	broj	0	5	5
	%	0,0	7,3	5,0
UKUPNO	broj	32	68	100
	%	100,0	100,0	100,0

Tabela 5. Razlog ekstrakcije zuba

Razlog ekstrakcije		Spol		UKUPNO
		muški	ženski	PNO
Bol	broj	16	38	54
	%	50,0	56,7	54,5
Drugi razlozi	broj	6	20	26
	%	18,8	29,9	26,3
Ne žele sanacije	broj	10	9	19
	%	31,2	13,4	19,2
UKUPNO	broj	32	67	*99
	%	100,0	100,0	100,0

Tabela 6. Savjet i konsultacija stomatologa u održavanju oralne higijene

Savjet		Spol		UKU
		muški	ženski	PNO
Bitan	broj	18	41	59
	%	56,2	60,3	59,0
Prihvatit će	broj	14	26	40
	%	43,8	38,2	40,0
Neće prihvatit	broj	0	1	1
	%	0,0	1,5	1,0
UKUPNO	broj	32	68	100

4. DISKUSIJA

Za oralno zdravlje je veoma bitno što duže sačuvati zube trajne denticije. Neredovne posjete stomatologu, nepravilna higijena usne šupljine, konzumacija zašećerenih proizvoda, ne motiviranost za zadržavanje zuba su predisponirajući faktori ranog gubitka zuba. Ova pojava je izražena kako u starijih tako i u mlađih ispitanika. Zubi, vilice, temporomandibularni zglobovi, orofacijalni mišići i pljuvačne žljezde čine dio stomatognatnog sistema čija usklađenost ima ulogu funkcijama žvakanja, govora, disanja, mimike (3). Sklad i harmonija u ustima predstavljaju osnovne pokazatelje oralnog zdravlja čiji disbalans remeti i narušava ovu homeostazu, dovodeći do niza problema kako u oralnom zdravlju tako i u cjelom organizmu (4). Ovo se generalno manifestuje na cjelokupni kvalitet života. Karijes prednjih zuba, bol, nelagoda ili pak nedostatak zuba utiče na smanjenu kvalitetu života, pored fizičkog stanja to se odražava

i na psihološki status pojedinaca. Gubitak zuba negativno utiče na biološki, psihološki i socijalni karakter života (5). Počevši od osnovnih pokazatelja održavanja oralnog zdravlja, redovitog pranja zuba i mijenjanja četkice za zube, prema studiji Tania Nasreen i Haq M.E iz 2009 godine, o faktorima vađenja zuba kod odraslih pacijenata u Dhaki, većina ispitanika 96,4% je prala zube, u odnosu na 3,4% ispitanika koji nisu prali zube. Pastu za zube je koristilo 82,7% ispitanika, dok procenat onih koji su koristili četkicu za zube je iznosio 83,6%, prst kao sredstvo za pranje zuba je koristilo 14,5% (6). U našem istraživanju većina ispitanika su prali zube 2 i više puta, ukupno 57%, jednom dnevno 14%, kada se sjete 10 % i nikako nisu prali u 4% slučajeva. Četkicu za zube većinom mijenjaju jedanput u 3 mjeseca u 39% slučajeva, rijetko mijenju u 15% slučajeva, kada se sjete 12%, nikako ne mijenju u 3% slučajeva. U svijetu postoji mnogi programi preventivne sanacije zuba i upoznavanja stanovništva sa važnošću održavanja oralne higijene. Osnovni faktori koji karakterišu lični zubno alveolarni status jeste broj prirodnih zuba koje čovjek ima. Iako gubitak zuba može oslabiti mnoge funkcije, tipa mastikaciju ili žvakanje, također se problemi mogu javiti i u probavljanju hrane. Analizirajući pitanje straha kod pacijenata prilikom posjete stomatologu, najveći procenat odgovora je bio da nemaju straha u 48% slučajeva, malo izražen u 29% slučajeva, više izražen u 17% slučajeva, strah je bio veoma izražen kod 5 % ispitanika. Koliki je motivacioni razlog posjete stomatologu, kada se najčešće pacijenti odluče za posjetu stomatologu, zaključeno je da 68% ispitanika odlaze samo kada imaju probleme sa zubima ili u usnoj šupljini, u 12% slučajeva, nisu motivirani u 5% slučajeva. Prema studiji Nasreen T. i saradnici, u Dhaki, istakli su da gubitak zuba generalno može dovesti do niza emocionalnih problema i poremećaja, naročito kada je estetika u pitanju. Popratne pojave su stres, poremećaji u društvu i društvenoj interakciji, kao i gubitak

samopouzdanja. Silveira J. i saradnici su istakli da postoje i drugi faktori koji dovode do narušavanja dentalnog stanja, uključujući neznanje, neinformiranost ili neke kulturološke razlike (7). Istražujući glavne razloge ekstrakcija ili šta dovodi pacijente da izvade zub, 54,5% pacijenata je istaklo isključivo bol u zubu, estetski razlog su naveli u 26,3% slučajeva, popravku ne žele 19,2% ispitanika. Evidentno je da pacijenti ruralnog područja su manje zainteresovani za mogućnosti spašavanja svojih prirodnih zuba. Bol kao glavni razlog ekstrakcije zuba u ovom području može se tumačiti kao nedovoljna informiranost, način života, nedovoljna obrazovanost, lično uvjerenje i socioekonomsko stanje su najviše doprinijeli ovako velikom procentu vađenja prirodnih zuba, jer bol zuba kao doživljaj nije nešto što se ne može otkloniti. Preovladava uvjerenje u pacijenat da će zub i kada se sanira ili izliječi opet nakon nekog vremena zaboliti. Identično stajalište nalazimo i u studiji Reich E i saradnici, koji su naveli istražujući razloge ekstrakcija u zapadnoj Njemackoj. Bol je preovladavao u 47,2% slučajeva (8). O važnosti savjeta i konsultacija stomatologa pacijentima za njihovo oralno zdravlje 59% ispitanika je potvrdno odgovorilo da je veoma bitan, 40% da će prihvatiti i 1% neće prihvatiti savjet. Djelimično zadovoljstvo vlastitim zubima pacijenti su iskazali u 43% slučajeva, 30% pacijenata su ne zadovoljni a 27% pacijenata je zadovoljno svojim zubima.

5. ZAKLJUČAK

Istraživanje je pokazalo da je za očuvanje oralnog zdravlja, mliječnih i stalnih zuba, neophodno pružanje adekvatne i stalne stomatološke brige i zaštite. Najvažnije savjete o oralnom zdravlju će pružiti stomatolog. Zube neće sačuvati alternativni i nestručni savjeti ili praksa. Pacijentima se moraju pružiti informacije kao i edukacija o vlastitim zubima, ukazati na važnost očuvanja zuba i staviti do znanja da se zubi

ne mogu zamijeniti ni sa kakvim plastičnim nadoknadama. Pacijentima je potrebno pokazati da postoje rješenja mimo vađenja zuba. Također, kao jedan od zaključaka nameće se potreba pojačane brige i provođenja mjera prevencije.

LITERATURA

1. Hrvatska komora dentalne medicine, Epidemiološko istraživanje oralnog zdravlja u republici Hrvatskoj, 2015: 3
2. Vuković A, Zukić S, Bajsman A, Selmanagić A, Osnovi Morfologije Zuba I Dentalne Antropologije, Univerzitet u Sarajevu, Stomatološki fakultet u Sarajevu; Sarajevo 2013; I:16-22
3. Radaković LjT, Procena rehabilitacije skraćenog zubnog niza različitim zubnim nadoknadama, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet Beograd 2018, doktorska disertacija
4. Kressin NR, Boehm U, Nunn ME, Spiro A. 3rd increased preventive practices lead to greater tooth retention. J dent res 2003;82:223-227
5. Nasreen T, Haq M E Factors of tooth extraction among adult patients attending in exodontia department of Dhaka Dental College and Hospital, Bangladesh Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics (BJO and DFO) Vol. 2, No. 1, October 2011
6. Jovino-Silveira RC, Caldas Ade F Jr, de Souza EH, Gusmão ES., Primary reason for tooth extraction in a Brazilian adult population. Oral Health Prev Dent. 2005;3(3): 151-7
7. Reich E, Hiller KA. Reasons for tooth extraction in the western states of Germany. Community Dent Oral Epidemiol. 1993 Dec;21(6):379-83

Ivan Štefanac¹⁴

ALERGIJSKE BOLESTI DIŠNOG SUSTAVA I KOŽE

SAŽETAK

Alergijske bolesti dišnog sustava su jedne od najčešćih bolesti modernog doba. Pojavljuju se od najranijeg doba i manifestiraju se tijekom čitavog života. Prije skoro stotinu godina liječnici po prvi puta definiraju pojmove alergija, alergen, imunogen, alergijska reakcija, reakcije preosjetljivosti. Paradoksalno razvojem i modernizacijom medicine, javljaju se lijekovi i sve bolje metode detekcije alergijskih bolesti, ali porast alergijskih reakcija prati industrijski razvoj.

Ključne riječi: Reakcije preosjetljivosti, alergijsko oboljenje, alergija, imunitet, alergeni, imunogeni

ALLERGIC DISEASES OF RESPIRATORY SYSTEM AND SKIN

ABSTRACT

Allergic diseases of the respiratory system are one of the most common diseases of the modern age. They appear from the earliest times and manifest themselves throughout their lives. For nearly a century now, doctors define for the first time the terms of allergy, allergen, immunogen, allergic reaction, hypersensitivity reactions. By paradoxical development and modernization of medicine, drugs and all the better methods of detection of allergic diseases occur, but the rise in allergic reactions is followed by industrial development.

Keywords: Hypersensitivity reactions, allergic disorders, allergies, immunity, allergens, immunogens

¹⁴ Dr.med. Ivan Štefanec specijalizant pulmologije, Dom Zdravlja Osijek, mail:ivan.stefanac@gmail.com

1. UVOD

Prije skoro stotinu godina liječnici po prvi puta pokušavaju objasniti određene fenomene po koži i dišnom sustavu upotrebljavajući nove fraze kao što su reakcije hipersenzitivnosti odnosno preosjetljivosti. Pojavljuje se pojam alergija, odnosno alergijska bolest. (1)

Što je zapravo Alergija ? I što je zapravo alergen?

Alergija je svaka biokemijska reakcija u našem tijelu koja je pokrenuta imunosnim mehanizmima. Alergen je tvar koja je uzrok, okidač pokretanja složene biokemijske reakcije našeg tijela. Svaki imunogen jest alergen, ali svaki alergen ne mora u konačnici biti imunogen, odnosno ako ne pokrene kaskadu biokemijskih procesa u tijelu. (2)

Alergije i alergijske bolesti se mogu podijeliti na IgE aktivirane i ne IgE aktivirane. (2,3)

Prve teze o imunosnom sustavu su nastale krajem 19 stoljeća i početkom 20 stoljeća zahvaljujući istraživačima poput Paula Ehrlicha i Louisa Pasteura. Oni su prvi upotrijebili pojam imunost i dali uvod u razumijevanje i dinamiku imunosnog sustava i pojma imunitet. Da bismo lakše razumjeli prirodu nastanka alergijskih bolesti, moramo pojasniti da u našem organizmu postoji složeni sustav prirodne obrane koji se naziva imunitet i koji smo jednim dijelom stekli tijekom života a jednim dijelom se rodili sa određenom dozom prirodne zaštite. Naš organizam je u stanju "zdravlja" u svojevrsnom ekvilibriumu ili homeostazi, a svaki napad na naše tijelo pokreće određene reakcije obrane. Antigeni su tvari koje potiču imunosne reakcije u našem tijelu i zadužene su za lučenje protutijela, kao jedne od vrste obrambenih snaga našeg organizma.

Razvojem industrije diljem Europe i Svijeta, proizvodnjom i upotrebom novih lijekova, parenteralnih pripravaka kao i cjepiva doveli su do nastanka novih bolesti i kožnih i plućnih reakcija.

Alergijski dermatitis, astma, alergijska urtikarija, alergijski konjuktivitis su bolesti suvremenog čovjeka 21.stoljeća.

2. NAJČEŠĆE ALERGIJSKE BOLESTI

Alergijske bolesti su nezarazne bolesti koje su uzrokovane imunološkim čimbenicima. Alergijske bolesti poznate od pamtljivijeka, iako slabije opisivane i rjeđe manifestne u prošlosti. To su bolesti modernog doba. Prvi zamah ovih oboljenja se primjećuje krajem 19 i početkom 20 stoljeća, a potom od 1950 tih godina razvojem industrije, otkrivanjem novih boja, lakova, razvojem specifičnih grana industrije. Danas oko 30 % svjetskog stanovništva boluje od neke od alergijskih bolesti. (2)

Alergijske bolesti su kronične bolesti koje zahtijevaju dugotrajnu i kompleksnu medicinsku skrb, uključujući liječničke preglede, dijagnostičke testove, lijekove, ambulantno i hospitalno liječenje, liječenje u intenzivnoj skrbi.

Alergijski rinitis je imunosno aktivirana upala nosne sluznice. Javlja se kod osoba koje su razvile alergiju na neki inhalacijski alergen. (3,2) Prati ju rinoreja, kihanje, svrbež nosa, otežano disanje. Simptomi se javljaju u sezoni zbog alergena u prirodi: pelud, plijesni, ili trajno: alergije na grinje, životinjske dlake... Sezonski rinitis se javlja češće u gradskoj nego u seoskoj populaciji, a povezan je i s konjuktivitisom. 10 - 20 % populacije ima alergijski rinitis, a 15 do 40 % oboljelih od rinitisa boluje i od bronhalne astme (4, 6)

Alergijska astma je uvjetovana imunosnim mehanizmima. Simptomi su: od reverzibilne bronhalne opstrukcije, napada suhog kašlja, sviranja u prsima, do zaduhe kod ekspirija. Ovisno o vrsti alergena može se javljati sezonski ili trajno. Karakteristična je mlađa dob, rinitis u obitelji, a stopa oboljelih varira od nerazvijenih zemalja do jako razvijenih zemalja. (djeca u Albaniji obolijevaju statistički do 3 % , dok je stopa u Velikoj Britaniji do 40 %) (2,4)

Atopijski dermatitis je kožna bolest koja je patofiziološki identična alergijskom rinitisu

i astmi. Najčešće se javlja u dječjoj dobi, a pojavnost opada s nastankom adolescencije. Mogu se pojaviti crvene erupcije po koži i lica koje vlaže i svrbe. Eflorescencije se mogu pojaviti i na ekstremitetima, vratu. U 10 do 20 % djece s atopijskim dermatitisom javi se kasnije astma ili rinitis. (2)

Alergijski dermatitis je imunosno aktivirana upalna bolest kože koja nastaje zbog kontakta alergena i kože. Alergijska reakcija je celularna, s dominacijom Th1 limfocita. Kontaktni alergeni jesu: nikal, kobalt, krom, gume, kozmetički proizvodi, mirisi, parabani, lanolin, lijekovi od čega prednjače antibiotici, anestetici. Javlja se crvenilo, svrbež, vezikule koje svrbe i pucaju. (2)

Alergijska urtikarija je posljedica imunosne reakcije u koži. Može se javiti u lokaliziranom ili generaliziranom obliku. Pojava urtika s jakim svrbežom, uzrok je alergije na hranu, lijekove, insekte, inhalacijske ili kontaktne alergene. Generalizirana urtikarija je ozbiljno kliničko stanje, može dovesti do angiodema i u konačnici do anafilaksije. (2)

3. ETIOPATOGENEZA NASTANKA ALERGIJSKIH BOLESTI

Alergijske reakcija nastaju zbog više faktora od kojih su genetska sklonost, vanjski okoliš (alergeni, onečišćenje vanjskog okoliša), unutarnji okoliš (inhalacijski alergeni, kontaktni alergeni, endotoksini) (5). Alergije nastaju i zbog suvremenog načina života (način stanovanja, kronični stres, prehrana, korištenje lijekova). Osim tih faktora također utječu i industrijski razvoj , kao i profesionalni alergeni iz proizvodnje i industrije. (1)

Osim genetske sklonosti kao kod većine danas poznatih oboljenja (pozitivna obiteljska anamneza, sklonost atopijama), za alergijske reakcije mnogo je važniji vanjski okoliš i kontakt s antigenima odnosno alergenima.

Od vanjskog okoliša najčešće se spominje kao izvor alergena pelud i plijesni. Alergiju osoba može razviti na pelud, trave, korov...

Ono što bih posebno izdvojio su onečišćivači zraka koju su jedan od vrlo važnih faktora u nastanku alergijskih bolesti. (2)

Inhalacijski alergeni kao što su grinje , životinje i plijesni su najčešći i najrasprostranjeniji izvor alergena u unutarnjim prostorima. Kontaktni alergeni također mogu biti i rezultat razvoja industrije i industrijske proizvodnje (6). Preko 3000 različitih kemikalija mogu biti kontaktni alergeni. (2) Spomenimo samo neke od tih spojeva: nikal, kobalt, krom, karbamati, merkapti spojevi, parabeni, smjese mirisa, akrilati, lateks, antibiotici, anestetici... (2, 8) Razvojem industrije, preseljenjem u stanove, ljudi su postali podložniji alergijskim reakcijama: izgaranje goriva za grijanje i kihanje, CO₂, CO, NO, organska otpala...(9)

Različita kućna pomagala i kemija u kućanstvu se javlja ekspanzijom različitih grana industrije , a posljedica razvoja osjete "atopičari". (10, 11) Tako su u 21.stoljeću nadohvat ruke različite kemikalije za uljepšavanje lica, tijela, kože, sredstva za čišćenje domaćinstva, različiti iritansi, formaldehidi, dezinficijensi kao sastavni spojevi nabrojanih proizvoda.

Prehrana je važan faktor u nastanku alergija. Različiti dodaci u konzerviranju hrane, različite jestive boje, aditivi, konzervansi, polugotovi proizvodi...sve pridonosi razvoju alergijskih reakcija. (7)

Povećana upotreba antibiotika, kortikosteroida dovodi do smanjene stimulacije imunosnog sustava, dobrim bakterijama. Iako su parazitarne infekcije u modernom svijetu gotovo eradicirane, neke studije pokazuju da u nerazvijenim zemljama ti isti paraziti imaju neku ulogu u obrani od nastanka alergijskih reakcija. IgE antitijela koja su evolucijski nastala radi obrane od parazita, u moderno doba gube svoju funkciju i postaju osnova alergijske reakcije. (2)

Uloga cijepljenja, nesavjesna upotreba antibiotika i drugih lijekova mogu doprijeti nastanku alergijskih reakcija, međutim potrebna su daljnja sustavna

istraživanja na tu temu. Organske i anorganske kemikalije, farmaceutski proizvodi, kozmetički preparati, strani proteini biljnog, životinjskog i mikrobiološkog podrijetla mogu biti osnova nastanka alergijske reakcije. (2)

4. ZAKLJUČAK:

Alergijske bolesti su bolesti modernog doba i imaju sve veću tendenciju rasta. Razvojem industrije i proizvodnjom novih kemijskih proizvoda, mnogi od njih su potencijalno novi alergeni koji će izazvati alergijsku reakciju i manifestirati se u vidu bronhalne astme, kontaktnog dermatitisa, rinokonjuktivitisa, alergijske urtikarije. Uzroci porasta alergijskih reakcija nisu do kraja razjašnjeni, i nije jednostavno dati potpuni i adekvatni odgovor koji sve faktori i na koji sve način utječu na veću pojavnost alergijskih reakcija. Potrebna su daljnja istraživanja kao i statističke obrade. Alergijske reakcije se mogu pojaviti u bilo kojoj dobi, od one najranije do radno aktivne populacije. Alergijske reakcije utječu na kvalitetu posla i života.

Mjere prevencije od nastanka alergijskih bolesti se mogu podijeliti na tri razine. Primarna prevencija se fokusira na sprečavanje nastanka senzibilizacije u ekspaniranih osoba. Sekundarna prevencija na sprečavanje nastanka i smanjenje simptoma u senzibiliziranih osoba, a tercijarna na liječenje simptoma alergijskih bolesti. (2)

LITERATURA:

1. J.M. Igea. Allergy. The history of the idea of allergy. 2013 Volume 68, 966-973.
2. Božica Kanceljak-Macan, Jelena Macan, Davor Plavec, Sanja Milković-Kraus, Eugenija Žuškin, Liječnički Vjesnik, Alergijski poremećaj dišnog sustava i kože kao javnozdravstveni problem, 2003; 125:81-87

3. EACCI nomenclature task force. Position Paper. A revised nomenclature for allergy. Allergy 2001, 56:813-824

4. European Allergy White Paper. Update: Allergic diseases as a public health problem in Europe. Bruxelles: The UCB Institute of Allergy; 1999.

5. *Schafer T, Ring J.* Epidemiology of allergic diseases. Allergy 1997;52 (suppl. 38):14–22.

6. *Weeke ER.* Epidemiology of allergic rhinitis. U: Wuthrich B (ed). Highlights in allergy and clinical immunology. Proceedings of the Annual meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Zürich, 1991. Seattle, Toronto, Bern. Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers 1992;167–72.

7. *Liccardi G, Justovič A, Cazzola M, Russo M, D'Amato M, D'Amato G.* Avoidance of allergens and air pollutants in respiratory allergy. Allergy 2001;56:705–22.

8. *Menne T, Nielsen NH.* Epidemiology of allergic contact dermatitis. U: Scheynius (ur). Postgraduate course in allergological aspects of dermatology. Stockholm: EAACI-IAACI, 1994:37–48.

9. *Ring J.* Allergy and Modern Society: Does »Western Life Style« Promote the Development of Allergies? Int Arch Allergy Immunol 1997;113:7–10.

10. *Kaplan AP.* Urticaria and angioedema. U: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds). Allergy. Principles & Practice. 5th edition. St. Louis: Mosby Year Book, 1998:1104–122.

11. Kanceljak-Macan B, Suvremeni pogledi na alergijske bolesti, Arh Hig Rada Toksikol 2004;55:123-134

Ivan Štefanac¹⁵, Milanka Mrčela¹⁶

HEDGEHOG SIGNALNI PUT I NJEGOVA ULOGA U NASTANKU TUMORA

SAŽETAK

Hedgehog signalni put je jedan od biološki važnijih signalnih putova u ljudskom organizmu. To je visoko konzerviran, kroz čitavu evoluciju očuvan signalni put, a po prvi put je opisan u eksperimentima s vinskom mušicom *Drosophila Melanogaster*. Hedgehog signalni put je ključan u normalnom embrionalnom razvoju. Osim u embriogenezi tkiva i organa, sve više se primjećuje njegova uloga u razvoju tumora i održavanju somatskih i tumorskih matičnih stanica. Hedgehog signalni put je uključen u više od trećine svih poznatih tumora. Upravo zbog ove činjenice, postaje značajna meta u potencijalnoj terapiji raka. Do sada je otkrivena njegova bitna uloga u stanicama karcinoma ovarija, a smatra se da je uključen i u tumorogenezi stanica raka prostate, a vjerojatno i u drugim karcinomima čija će se uloga potvrditi u budućim istraživanjima.

Ključne riječi: Hedgehog signalni put, tumorogeneza, tumori, embrionalni razvoj, matične stanice, metastaze

THE HEDGEHOG SIGNALING PATHWAY AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT

ABSTRACT

The Hedgehog signal path is one of the most biologically important signal paths in the human body. It is a highly conserved, evolutionally preserved signal pathway, first described in fruit flies. Hedgehog plays a key role during normal embryonic development. Apart from embryogenesis of tissues and organs, its role in tumor development and the maintenance of somatic and tumor stem cells is increasingly noted. The Hedgehog signal pathway is involved in more than a third of all known tumors. Precisely because of this fact, it becomes a significant target in potential cancer therapy. So far its important role in ovarian cancer cells has been discovered, and tumorigenesis of prostate cancer cells, and possibly other carcinomas, is also included, whose role will be confirmed in future investigations.

Keywords: Hedgehog signaling pathway, tumor genesis, tumors, embryonic development, stem cells, metastasis

1. UVOD

Hedgehog signalni put je biološki konzerviran, put prijenosa signala iz stanične membrane do jezgre koji je prvi put otkriven u vinskoj mušici *Drosophila*

Melanogaster. Hh signalni put poznat je i pod slijedećim nazivima: Hedgehog-Patched (Hh-Ptc), Hedgehog-Gli (Hh-Gli) ili Hedgehog-Patched-Smoothed (Hh/Ptc/Smo). 1980. godine istraživači

¹⁵ Ivan Štefanac, dr.med., specijalizant pulmologije, Dom zdravlja Osijek, e-mail:ivan.stefanac@gmail.com

¹⁶ Milanka Mrčela, dr.med., specijalist patologije, Klinički bolnički centar Osijek

Christiane Nusslein Volhard i Eric Wieschaus su istraživali mutacije kod vinske mušice i pri tome otkrili oko 50 gena koji sudjeluju u embrionalnom razvoju, među kojima i gen Hedgehog (Hh). Mutacije u genu dovode do razvoja larve s bodljikavim omotačem koji podsjeća na ježa (eng. Hedgehog) i tako je nastao naziv za ovaj signalni put. (1)

2.HEDGEHOG SIGNALNI PUT I ULOGA KOD KARCINOMA

Tumori su veliki javnozdravstveni problem 21.stoljeća. Godišnje oko 8 milijuna ljudi širom svijeta umre od posljedice karcinoma. Karcinom nastaje zbog poremećaja u regulaciji staničnih mehanizama, stoga tumore treba proučavati na molekularnoj i staničnoj razini. Biološki procesi počevši od proliferacije, diferencijacije i preživljavanje pojedinačne stanice regulirani su signalnim putovima. Kod karcinoma signalni putovi su poremećeni i tumorske stanice nekontrolirano rastu i dijele se. Hh signalni put je jedan od biološki važnijih putova koji sudjeluje u tumorskom rastu i metastaziranju stanica. Promjene u Hh signalnom putu uzrokuju deformitete i uključene su u procesu karcinogeneze. (2) Unazad 20. tak godina pronađene su direktne veze između rijetkog Gorlinovog sindroma i Hh signalnog puta, međutim kod mnogo češćih i kliničkih značajnih tumora pluća, dojki, prostate i probavnog trakta istraživanja su započeta tek prije 10 tak godina.

Nedavno je Hh signalni put potvrđen kod glioma i melanoma. (3) Hh signalni put je u odraslih ljudi inaktivan u većini stanica. Normalno je aktivan tijekom razvoja tkiva i organa u embriogenezi. Hh protein se veže na transmembranski protein Ptc koji otpušta represiju Smo proteina. U istraživanjima se saznalo da je Hh gli signalni put esencijalan u proliferaciji neuralnih prekursor stanica, neophodnih za rast središnjeg živčanog sustava. Hh Gli modulira razvoj stražnjeg mozga putem embrionalnih neuralnih stanica. (4)

Hh signalni put nije još uvijek do kraja razjašnjen, i upravo je najzanimljivija njegova aktivacija u abnormalnim procesima kao što su tumorski rast i metastatsko napredovanje. U ljudi postoje tri homologa HH liganda: Sonic Hedgehog (Shh), Indian Hedgehog (Ihh), Desert Hedgehog (Dhh), i svi su tkivno specifični. Signalni put Hh-Gli u sisavcima se aktivira vezanjem liganda Hh za transmembranski receptor Ptch1. Kao rezultat toga, prestaje inhibicija koreceptora Smo, koji potiče signalnu kaskadu i dovodi do otpuštanja transkripcijskog faktora Gli sa proteina SuFu te translokaciju proteina Gli u jezgru, gdje regulira transkripciju ciljnih gena. Gli obitelj transkripcijskih faktora čine Gli1, Gli2 i Gli3. Gli2 i Gli3 mogu djelovati kao aktivatori ili kao represori transkripcije, ovisno o staničnom kontekstu, dok je Gli1 isključivo aktivator. (5) U nedostatku Hh signala, proteini Gli vezani su za SuFu, što omogućuje njihovu fosforilaciju od strane tri kinaze, PKA, GSK3 β i CK1. Fosforilacija ih obilježava za razgradnju te se u takvim uvjetima Gli1 razgrađuje u potpunosti, dok se Gli2 i Gli3 cijepaju na represorske oblike (8,9,10). SuFu je negativni regulator signalnog puta Hh-Gli koji veže proteine Gli i sprječava njihovu translokaciju u jezgru (6). Stupa u interakciju s konzerviranim motivom na proteinu Gli te omogućava njegovu fosforilaciju (7).

Aktivacijom signalnog puta regulira se ekspresija gena uključenih u proliferaciju i diferencijaciju, preživljenje i samoobnavljanje stanica, angiogenezu te autoregulaciju signalnog puta. Gen *Hh* važan je za pravilnu segregaciju, tj. polarnost organizma i ima važnu ulogu pri razvoju mnogih tkiva i organa. Signalni put Hh većinom je inaktiviran ili slabo aktivan u odraslih organizama. Može se aktivirati kao što je slučaj kod zacjeljivanja rana gdje Hh signalizacija ima jednu od ključnih uloga (11).

Kod odraslog organizma, Hh put je uključen u održavanje somatskih matičnih i pluripotentnih stanica koje su važne za

obnovu tkiva (12). Povezan je s nizom matičnih stanica, npr. dojke (13), kože (14), živčanih stanica (15), eritropoetskih stanica (16), pluća (17) te nekih epitelnih stanica unutarnjih organa (18). Poremećena funkcija Hh signalnog puta odgovorna je za nastanak razvojnih deformacijama i tumora (19). Ranije spomenuti Gorlinov sindrom, koji nastaje kao posljedica mutacije gena (*Ptch1*). Gorlinov sindrom se manifestira kroz dva oblika: razvojni defekti i povećani rizik od pojave karcinoma koji su povezani s mutacijama gena uključenih u Hh signalizaciju, uključujući bazocelularni karcinom (engl. Basal cell carcinoma; BCC), meduloblastom, rabdomiosarkom i meningeom. (20)

3.RASPRAVA

Budući da tumorske stanice nastaju nekontroliranom diobom, signalni put Hh dovodi do promjena u ponašanju stanica putem najmanje dvaju mehanizama: poticanjem transkripcije ciljnih gena i kontrolom staničnog ciklusa. Pogrešna aktivacija Hh signalnog puta uzrokovana je mutacijama u samom signalnom putu (neovisno o ligandu) ili pretjeranom ekspresijom Hh signalnog puta (ovisno o ligandu-autokrini ili parakrini signalizacija) (21) To su promjene koje prethode tumorskom rastu. U istraživanjima je pokazano da pogrešna aktivacija Hh signalnog puta je odgovorna za nastanak mnogih embriogenetičkih promjena, razvoj neuralne cijevi, pluća, probavnog sustava, kose, očiju, simetričnosti tijela...

U dosadašnjim istraživanjima pokazano je da je Hh signalni put aktivan ne samo kod bazocelularnog karcinoma, već i kod tumora jajnika, kao i povećana aktivnost GLI, PTCH i Hh gena u stanicama tumora pluća, dojke, prostate i gušterače. Upravo ta činjenica treba poslužiti daljnjim istraživačima da pronađu efikasne alate kojima bi mogli preokrenuti ishod nastanka i progresije tumorskih procesa. U Hh signalnom putu se nalazi ogroman potencijal za protutumorsko djelovanje, odnosno liječenje mnogih karcinoma. U

laboratorijskim eksperimentima otkrićem male molekule ciklopamina, pokazalo se da ta molekula može blokirati molekulu Smo, čime se inhibira daljnji tumorski rast u staničnim kulturama, kao i na eksperimentima na laboratorijskim životinjama.

4.ZAKLJUČAK

Hedgehog signalni put je jedan od najvažnijih signalnih putova koji sudjeluju u embriogenezi ljudskog organizma. Njegova poremećena funkcija direktno je povezana s malformacijama i nastankom tumora. Hh signalni put se sastoji od mnogih komponenti, ali među najvažnije dijelove tog složenog sustava svakako pripadaju proteini Hh, Ptch, Smo i Gli1. Prvotna istraživanja su pokazala poremećen Hh signalni put kod Gorlinovog sindroma, ali daljnja istraživanja pokazala su da je Hh signalni put uključen i u mnogim drugim tumorskim bolestima: karcinom pluća, karcinom dojke, karcinom prostate, karcinom probavnog sustava. Otkrićem ciklopamina, i provedenim eksperimentima pokazalo se da molekula ciklopamina može blokirati dijelove Hh signalnog puta i to može poslužiti kao okosnica za daljnja istraživanja kako bi se razvili komercijalni protutumorski lijekovi.

LITERATURA

1. Jin Jiang, Chi-chung Hui, (2008). Hedgehog signaling in development and cancer. *Developmental Cell Review* 15, 801-812
2. Sonja Levanat, Maja Čretnik, Vesna Musani, (2007). Hh-Gli signaling pathway functions and its therapeutic potential in cancer. *Croatica Chemica Acta* 81, 1-5
3. B.Stecca, C.Mas, V.Clement, M.Zbinden, R.Correa, V.Piquet, F.Beermann, A.Ruiz i Altaba, 2001. *Development* 128, 5201-5212
4. V.Palma, A Ruiz, 2003. *Development* 131, 337-345
5. Sasaki H, Nishizaki Y, Hui C, Nakafuku M, Kondoh H. Regulation of Gli2 and Gli3 activities by an amino-terminal repression

- domain: implication of Gli2 and Gli3 as primary mediators of Shh signaling. *Development*. 1999;126(17):3915–24.
6. Kise Y, Morinaka A, Teglund S, Miki H. Sufu recruits GSK3 β for efficient processing of Gli3. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Sep 25;387(3):569–74.
 7. Merchant M, Vajdos FF, Ultsch M, Maun HR, Wendt U, Cannon J, et al. Suppressor of fused regulates Gli activity through a dual binding mechanism. *Molecular and cellular biology*. 2004;24(19):8627–41.
 8. Wang B, Fallon JF, Beachy PA. Hedgehog-regulated processing of Gli3 produces an anterior/posterior repressor gradient in the developing vertebrate limb. *Cell*. 2000 Feb 18;100(4):423–34.
 9. Bai CB, Auerbach W, Lee JS, Stephen D, Joyner AL. Gli2, but not Gli1, is required for initial Shh signaling and ectopic activation of the Shh pathway. *Development*. 2002 Oct;129(20):4753–61.
 10. Pan Y, Bai CB, Joyner AL, Wang B. Sonic hedgehog signaling regulates Gli2 transcriptional activity by suppressing its processing and degradation. *Molecular and cellular biology*. 2006;26(9):3365–77.
 11. Le H, Kleinerman R, Lerman OZ, Brown D, Galiano R, Gurtner GC, et al. Hedgehog signaling is essential for normal wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(6):768–73.
 12. Lowry WE, Richter L, Yachechko R, Pyle AD, Tchieu J, Sridharan R, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(8):2883–8.
 13. Lewis MT, Veltmaat JM. Next top, the twilight zone: Hedgehog network regulation of mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004;9(2):165–81.
 14. Zhou JX, Jia LW, Liu WM, Miao CL, Liu S, Cao YJ, et al. Role of sonic hedgehog in maintaining a pool of proliferating stem cells in the human fetal epidermis. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1698–704.
 15. Stecca B, Mas C, Clement V, Zbinden M, Correa R, Piguet V, et al. Melanomas require HEDGEHOG-GLI signaling regulated by interactions between GLI1 and the RAS-MEK/AKT pathways. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(14):5895–900.
 16. Detmer K, Thompson AJ, Garner RE, Walker AN, Gaffield W, Dannawi H. Hedgehog signaling and cell cycle control in differentiating erythroid progenitors. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;34(1):60–70.
 17. Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature*. 2003;422(6929):313–7.
 18. Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature*. 2004;432(7015):324–31.
 19. Taipale J, Beachy PA. The Hedgehog and Wnt signalling pathways in cancer. *Nature*. 2001;411(6835):349–54.
 20. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, et al. Mutations of the human homolog of drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell*. 1996;85(6):841–51.
 21. Evangelista M, Tian H, De Sauvage FJ. The Hedgehog signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 PART 1):5924–8.

Halida Mahmutbegović¹⁷**KLINIČKA UPOTREBA BETA-BLOKATORA****SAŽETAK**

Beta-blokatori su izuzetno važni lijekovi u terapiji kardiovaskularnih oboljenja, zbog svoje sposobnosti blokiranja beta-receptora. Beta₁-receptori se nalaze većinom u srcu i odgovorni su za pozitivne inotropne i hronotropne efekte kateholamina. Beta₂-receptori su odgovorni za relaksaciju glatkih mišića u mnogim organima.

Indikacije za primjenu beta-blokatora su: koronarna bolest srca, hipertenzija, aritmije, zatajenje srca, stanje nakon infarkta miokarda, tireotoksikoza, glaukom i brojne druge. Kontraindikacije za primjenu beta-blokatora uključuju izraženu bradikardiju, jači stepen AV-bloka, dekompenzaciju srca, astmu i labilni diabetes koji se mora liječiti inzulinom.

Na osnovu nekih metaanaliza dovedena je u pitanje upotreba beta-blokatora kao lijeka prvog izbora u terapiji hipertenzije. Klinička ispitivanja su pokazala da beta-blokatori nemaju očekivani efekat u primarnoj prevenciji infarkta miokarda i moždanog udara kod hipertenzivnih pacijenata, u odnosu na druge grupe antihipertenziva.

Studija ASCOT pokazala je da je kombinacija atenolola i bendroflumetijazida manje efikasna od kombinacije amlodipina i perindopрила u prevenciji moždanog udara (23% veći rizik za moždani udar i 21% veći rizik od smrti). Rizik od novonastale šećerne bolesti bio je 30% veći u pacijenata liječenih atenololom i diuretikom. U studiji LIFE grupa pacijenata koji su koristili atenolol imala je 25% veći rizik od moždanog udara i 25% veći rizik od nastanka šećerne bolesti, u odnosu na one koji su koristili losartan. Suprotno ovim mišljenjima, ima dosta autora koji smatraju da je za antihipertenzivni efekat dovoljno sniženje krvnog pritiska, i da spomenute razlike nisu klinički značajne. Tako je u jednoj od metaanaliza dokazano da je najvažniji efekat za prevenciju kardiovaskularnih bolesti snižavanje krvnog pritiska, a od svih skupina lijekova najbolji efekat su pokazali beta-blokatori. Terapija kardiovaskularnih oboljenja mora biti određena za svakog pacijenta pojedinačno, a prednost određenom lijeku se daje uzimajući u obzir prisutna popratna oboljenja. Ispravno primijenjeni beta-blokatori su dokazano izuzetno korisni lijekovi i ostaju lijek izbora kod hipertenzije, posebno oni sa vazodilatacijskim efektom kao što su karvedilol i nebivolol, i visoko selektivni beta-blokatori, poput bisoprolola.

Ključne riječi: beta-blokatori, indikacije, kardiovaskularna oboljenja, hipertenzija, efikasnost.

¹⁷ Halida Mahmutbegović, Evropski Univerzitet „Kallos“, Tuzla, mail:halida_mahmutbegovic@hotmail.com, phone:+38762368475

1. UVOD

Antagonisti beta-adrenergičkih receptora su veoma važna grupa lijekova. Otkriveni su 1958. godine, 10 godina nakon što je Ahlquist pretpostavio postojanje beta-receptora. Prvo jedinjenje, dihloroizoprenalin, imalo je vrlo malu jačinu i bilo je parcijalni agonist. Dalji razvoj vodi do propranolola, koji je mnogo potentniji i čist je antagonist koji blokira β_1 i β_2 -receptore podjednako. Potencijalne kliničke prednosti lijekova sa djelimičnom agonističkom aktivnošću, i/ili sa selektivnošću za β_1 -receptore, dovele su do razvoja praktolola, oksprenolola, alprenolola i atenolola.

β_1 -receptori se nalaze većinom u srcu i odgovorni su za pozitivne inotropne i hronotropne efekte kateholamina. β_2 -receptori su odgovorni za relaksaciju glatkih mišića u mnogim organima. Ovaj posljednji efekat često je terapijski koristan, dok je prvi štetan, stoga znatan napor je učinjen da se nađu selektivni β_2 -agonisti koji bi relaksirali glatke mišiće, a da ne utiču na srce, i selektivni β_1 -antagonisti koji bi vršili korisne blokirajuće efekte na srce, a da u isto vrijeme ne blokiraju β_2 -adrenergičke receptore u bronhijalnoj glatkoj muskulaturi.

Selektivnost ovih lijekova je relativna. Jedinjenja koja se koriste kao selektivni β_1 -antagonisti uvijek imaju izvijestan efekat i na β_2 -adrenergičke receptore, što može prouzrokovati neželjene efekte kao što je vazokonstrikcija (Rang, Dale, 2006).

2. KARAKTERISTIKE BETA-BLOKATORA

Cijela grupa beta-blokatora je hemijski slična grupi beta-agonista. Svi beta-blokatori sadrže bočni izopropilni lanac, koji je bitan za prepoznavanje beta-receptora. Vrsta hemijske supstitucije na aromatičnom prstenu je ono što lijeku daje antagonističke karakteristike u odnosu na beta-receptore.

Većina beta-blokatora se dobro resorbuje iz digestivnog trakta. Maksimalne koncentracije u krvi se postižu 1-3 sata poslije oralnog uzimanja. Većina lijekova iz ove skupine podliježu metabolizmu prvog prolaza, zbog čega imaju nisku biološku raspoloživost. Izuzetak su betaksolol, penbutolol i pindolol, čija biološka raspoloživost iznosi čak oko 90%. Ovi lijekovi se brzo raspodjeljuju i imaju veliki volumen distribucije. Beta-blokatori se mogu klasifikovati po lipofilnosti ili hidrofilnosti. Lipofilnost ili hidrofilnost lijeka bitno utiče na njegov farmakokinetički profil (Varagić, 2012).

Lipofilni lijekovi se bolje apsorbuju u probavnom traktu, brzo se metabolisu u jetri i imaju kratak poluživot i brzu eliminaciju. Propranolol, metoprolol, karvedilol i nebivolol su lipofilni, apsorbuju se u tankom crijevu, većinom se metabolizuju u jetri i imaju kratak i promjenljiv poluživot. Hidrofilni beta-blokatori se eliminišu bubrezima nepromijenjeni, imaju duži poluživot i stabilnije koncentracije u plazmi (Frishman, 2011).

Male varijacije u jetrenom metabolizmu mogu dovesti do velikih varijacija u plazmatskoj koncentraciji, posebno pri nižim dozama ovih lijekova, što može imati za posljedicu nepredvidive kliničke efekte. Ova varijabilnost može biti riješena propisivanjem maksimalnih doza. Stoga, u terapiji stanja gdje je stalno potrebno imati minimalnu koncentraciju lijeka u krvi poput angine pectoris, beta-blokatori se doziraju 2-3x/dan, dok je u terapiji hipertenzije dovoljno doziranje 1x/dan (Knežević, 2010).

Najvažniji efekti adrenergičkih beta-blokatora su oni koji nastaju usljed blokade beta-receptora u kardiovaskularnom sistemu, u bronhijama, u metabolizmu, u oku i na lipoproteinima (Varagić, 2012).

Blokadom β_1 -receptora i djelovanjem na sinusni i AV čvor usporava se frekvencija srca i slabi kontrakcija istog, što dovodi do smanjenja zahtjeva srca za kiseonikom i prevencije anginozne boli. To je značajan efekat u liječenju angine pectoris, za što je

prvobitno bila njihova jedina namjena (Opie, Horowitz, 2009).

Važan efekat antagonista beta-adrenergičkih receptora je i njihovo antihipertenzivno dejstvo. Kod pacijenata sa hipertenzijom (ali ne i normotenzivnih osoba) dolazi do postepenog pada arterijskog pritiska. Ovaj mehanizam je kompleksan i uključuje:

- smanjenje minutnog volumena;
- smanjenje oslobađanja renina iz jukstaglomerularnih ćelija bubrega;
- centralno dejstvo, sa smanjenjem simpatičke aktivnosti.

Blokiranje potencirajućeg dejstva presinaptičkih beta-receptora na oslobađanje noradrenalina također doprinosi antihipertenzivnom efektu. Antihipertenzivni efekat antagonista beta-adrenergičkih receptora klinički je veoma koristan. Pošto je refleksna vazokonstrikcija očuvana, manje poteškoća uzrokuju posturalna i hipotenzija izazvana naporom, u poređenju sa drugim antihipertenzivnim lijekovima (Rang, Dale, 2006).

Beta-blokatori utiču i na homeostazu glukoze, ubrzavaju glikogenolizu i mobilizaciju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju, a to povećava koncentraciju glukoze u krvi. Oni mogu prikriti simptome hipoglikemije ili uzrokovati preveliko sniženje glukoze u krvi kod osjetljivih pacijenata sa diabetesom. Selektivni beta-blokatori smanjuju inzulinsku rezistenciju i efikasno se koriste kod pacijenata koji imaju zatajenje srca i diabetes (Messerli i sar., 2007).

Studija GEMINI je poredila karvedilol i metoprolol u dijabetičara sa hipertenzijom i pokazala bolje kretanje glikemije i manju inzulinsku rezistenciju u pacijenata liječenih karvedilolom. Nebivolol je također pokazao povoljan efekat na inzulinsku rezistenciju u poređenju sa metoprololom.

3. INDIKACIJE ZA PRIMJENU BETA-BLOKATORA

Prihvaćene indikacije za beta-blokatore su:

1. koronarna bolest srca (angina pectoris stabilna i nestabilna, te infarkt srca sa ST-elevacijom ili bez nje u akutnoj i postinfarktnoj fazi);
2. hipertenzija;
3. aritmije (supraventrikularne, ventrikularne);
4. zatajenje srca;
5. hipertrofijska opstruktivna kardiomiopatija;
6. ostale kardiovaskularne indikacije (disekcija aorte, Marfanov sindrom, prolaps mitralne valvule, kongenitalna QT-prolongacija, Fallotova tetralogija, fetalna tahikardija);
7. centralne indikacije (anksioznost, esencijalni tremor, profilaksa migrene, profilaksa sustezanja alkohola);
8. endokrine (tireotoksikoza);
9. gastrointestinalne (profilaksa krvarenja iz jednjaka);
10. glaukom (u lokalnoj primjeni) (Knežević, 2010).

Beta-blokatori povećavaju toleranciju prema naporu i smanjuju učestalost napada angine pectoris. Mehanizmi pomoću kojih se ovo dešava su smanjenje frekvencije srčanog rada, umjereno smanjenje kontraktilnosti miokarda i snižavanje povišenog krvnog pritiska (Varagić, 2012). U terapiji hipertenzije beta-blokatori djeluju na više načina: inhibicijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, smanjenje minutnog volumena i srčane frekvencije, efektima na centralni nervni sistem, resetovanjem baroreceptora, smanjenjem volumena plazme, smanjenjem periferne vaskularne rezistencije, poboljšanjem vaskularne popustljivosti, sniženjem krvnog pritiska kao odgovorom na povećanu fizičku ili emocionalnu

aktivnost povezanu sa povećanim lučenjem kateholamina... (Jurjević, 2016).

Dugo vremena se smatralo da su beta-blokatori kontraindicirani kod zatajenja srca. Međutim, istraživanja su pokazala da metoprolol, bisoprolol, karvedilol i nebivolol mogu poboljšati ishod, smanjiti smrtnost i hospitalizacije u bolesnika sa zatajenjem srca. Među njima se posebno ističe nebivolol jer se dobro podnosi, nema vazokonstriktornu aktivnost i ne utiče na disajne puteve. U studiji SENIORS ovaj lijek je smanjio smrtnost i hospitalizaciju za 14% u odnosu na placebo (Flather i sar., 2005).

4. NEŽELJENI EFEKTI I KONTRAINDIKACIJE

Najčešći neželjeni efekti beta-blokatora potiču od njihove blokade receptora. Kod pacijenata sa astmom može doći do bronhokonstrikcije koja može biti izuzetno teška i opasna po život. Ovo je također od kliničkog značaja kod pacijenata sa drugim formama opstrukcije disajnih puteva npr. hronični bronhitis, emfizem...

Upotreba antagonista beta-receptora umanjuje simptome hipoglikemije, pa se upotreba antagonista beta-adrenergičkih receptora uopšteno izbjegava kod pacijenata sa loše kontrolisanim diabetesom. Postoji teorijska prednost u upotrebi selektivnih beta₁-agenasa, pošto je oslobađanje glukoze iz jetre kontrolisano beta₂-receptorima.

Bradikardija uz primjenu beta-blokatora može da progredira do srčanog bloka kod pacijenata sa koronarnom bolešću, pogotovo ako su liječeni sa antiaritmijским lijekovima koji remete srčanu sprovodljivost (Rang, Dale, 2006).

Zbog produženja provođenja kroz srce beta-blokatori su kontraindicirani u atrioventrikularnom bloku drugog i trećeg stepena. Upotreba sotalola može dovesti i do veoma rijetke ventrikularne tahikardije poznate kao „torsades de pointes“ (Opie, 2009).

Istraživanja su pokazala da izrazito selektivni beta-blokatori i oni sa vazodilatacijskim efektom imaju manju metaboličku aktivnost, pa je smanjena incidenca novonastale šećerne bolesti u poređenju sa klasičnim blokatorima beta-receptora (Uzunlulu i sar., 2006).

Jako puno pacijenata koji su fizički aktivni ne mogu se maksimalno aktivirati tokom terapije beta-blokatorima, tako da umor i smanjena radna sposobnost ograničavaju upotrebu ove skupine lijekova u fizički aktivnih pacijenata mlađe i srednje dobi.

Iako su beta-blokatori nezamjenjivi u liječenju srčane insuficijencije, postoji mogućnost izazivanja kardijalne dekompenzacije upotrebom beta-blokatora kod pacijenata kod kojih je aktivnost srca ovisna o jakoj aktivaciji simpatikusa.

Također, pri dužoj upotrebi ovih lijekova povećava se broj beta-receptora u ćelijama, pa ćelije postaju osjetljivije na simpatičku stimulaciju u slučaju prekida terapije. Tada nastaje tahikardija koja pri manjem opterećenju može dovesti do pogoršanja angine ili čak infarkta miokarda. Zato se pacijentima savjetuje postepeno isključivanje beta-blokatora i izbjegavanje zahtjevnije fizičke aktivnosti nekoliko dana nakon prestanka korištenja lijeka.

Beta-blokatori mogu dovesti i do dislipidemije, što najvjerovatnije dovodi i do lošijeg efekta u kardiovaskularnoj prevenciji pri liječenju hipertenzije. Često izazivaju i nesanicu i depresiju koje obično nestaju prestankom korištenja lijeka (Knežević, 2010).

Kontraindikacije za primjenu beta-blokatora uključuju izraženu bradikardiju, jači stepen AV-bloka, dekompenzaciju srca, astmu i labilni diabetes koji se mora liječiti inzulinom (Varagić, 2012).

5. BETA-BLOKATORI I ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Beta-blokatori su se godinama koristili kao prva linija lijekova u terapiji hipertenzije, ali u posljednje vrijeme postoje dileme oko toga da li je to ispravan pristup i da li neke

druge skupine lijekova trebaju imati prednost u odnosu na njih, pogotovo u monoterapiji. Klinička ispitivanja su pokazala da beta-blokatori nemaju očekivani efekat u primarnoj prevenciji infarkta miokarda i moždanog udara kod hipertenzivnih pacijenata.

U jednoj od MRC studija iz 1992. godine vršenoj nad hipertoničarima starije dobi, bio je smanjen kardiovaskularni mortalitet, ali je moždani udar bio 2-4x češći u grupi koja je liječena beta-blokatorima u odnosu na diuretik. Carlberg i saradnici su u istraživanju iz 2004.godine dokazali da pacijenti liječeni atenololom u odnosu na pacijente liječene drugim antihipertenzivima pokazuju isti efekat na pritisak, ali imaju veći rizik od smrtnog ishoda za 13%, kardiovaskularne smrti 16% i moždanog udara 30%.

Korist od beta-blokatora u poređenju sa drugim antihipertenzivima još je dovedena u pitanje na osnovu rezultata dvije randomizirane studije (LIFE i ASCOT), koje su pokazale nadmoć ACE-inhibitora i blokatora kalcijumskih kanala nad terapijom beta-blokatorima.

Studija ASCOT pokazala je da je kombinacija atenolola i diuretika bendroflumetijazida manje efikasna od kombinacije amlodipina i perindopрила u prevenciji moždanog udara (23% veći rizik za moždani udar i 21% veći rizik od smrti). Rizik od novonastale šećerne bolesti bio je 30% veći u pacijenata liječenih atenololom i diuretikom. U studiji LIFE poredio se efekat atenolola i losartana. Grupa pacijenata koji su koristili atenolol imala je 25% veći rizik od moždanog udara i 25% veći rizik od nastanka šećerne bolesti (Boršo, 2007).

Manja efikasnost beta-blokatora u prevenciji moždanog udara može biti zbog manje sposobnosti sniženja centralnog arterijskog pritiska i pulsa, međjutim nižu efikasnost prevencije moždanog udara imaju i ACE inhibitori iako bolje smanjuju centralni sistolni pritisak u odnosu na beta-blokatore (Guidelines, 2013).

Bradley i saradnici su 2006.godine objavili metaanalizu u kojoj je učestvovalo 91561 pacijent, koja je pokazala da ne postoji značajna razlika u nastanku komplikacija između beta-blokatora i diuretika, ali da imaju lošije rezultate od blokatora kalcijumskih kanala i ACE-inhibitora u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja i moždanog udara. Zaključak ove studije je: beta-blokatori nisu optimalan lijek prvog izbora u liječenju nekomplikirane esencijalne hipertenzije.

Ovaj stav su prihvatili brojni autori koji su u svojim smjernicama i radovima beta-blokatore stavili kao drugu liniju antihipertenziva.

Suprotno ovim mišljenjima ima dosta autora koji smatraju da je za antihipertenzivni efekat dovoljno sniženje krvnog pritiska i da spomenute razlike nisu klinički značajne. Tako se u jednoj od metaanaliza ispitivao efekat antihipertenziva na prevenciju kardiovaskularnih bolesti, gdje je dokazano da je najvažniji efekat na sniženje krvnog pritiska, a od svih skupina lijekova najbolji efekat su pokazali beta-blokatori u liječenju hipertenzije u postinfarktних pacijenata u prve dvije godine nakon infarkta (Law i sar., 2009).

Beta-blokatori se mogu koristiti i u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima, u cilju postizanja kontrolisanog arterijskog krvnog pritiska. Labetalol je jedini beta-blokator koji se može koristiti parenteralno kod izuzetno povišenog krvnog pritiska, a lijek je izbora uz α -metil-dopu u pacijentica koje imaju hipertenziju u trudnoći (Mansoor, 2002).

6. ZAKLJUČAK

Iako postoje mišljenja koja umanjuju terapijsku efikasnost beta-blokatora, oni su ipak grupa lijekova sa najviše indikacija za liječenje kardiovaskularnih oboljenja. Neslaganja postoje oko njihove uloge u smanjenju kardiovaskularnih događaja tokom liječenja hipertenzije i upotrebe beta-

blokatora kao lijeka prvog izbora u monoterapiji.

Većina okrivljenih nepovoljnih efekata je vezana za atenolol, koji se najčešće koristio u metaanalizama, pa on ne bi trebao biti beta-blokator prvog izbora. Kod primjene beta-blokatora, prednost dajemo onima sa vazodilatacijskim efektom kao što su karvedilol i nebivolol, i visoko selektivnim beta-blokatorima poput bisoprolola.

Oni su i dalje lijek prvog izbora, posebno kod pacijenata mlađe životne dobi sa naglašenim povećanjem tonusa simpatikusa i kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom i dodatnim stanjima poput: zatajenja srca, angine pectoris, tahiaritmije, glaukoma, trudnoće i stanja nakon infarkta miokarda.

Ovi lijekovi se ne smiju upotrebljavati kod pacijenata sa nekontrolisanom astmom, AV-blokom, kardiogenim šokom, akutno dekompenziranim zatajenjem srca sa sistoličkom disfunkcijom i labilnim diabetesom ovisnim o inzulinu.

Terapija kardiovaskularnih oboljenja, uključujući i hipertenziju, mora biti određena za svakog pacijenta pojedinačno. Diuretici, beta-blokatori, antagonisti kalcijuma i ACE inhibitori su prikladni za započinjanje i održavanje terapije, ali ovisno o postojanju pridruženih bolesti daje se prednost određenom antihipertenzivu. Beta-blokatori su važni antihipertenzivni lijekovi koje ne bi trebalo izostavljati iz terapije ako pacijentima osiguravaju kontroliran krvni pritisak uz dobro podnošenje.

LITERATURA

1. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.
2. Boršo G, Laganović M, Vrkić TŽ., (2007). Blokatori beta-receptora i arterijska hipertenzija: jesu li dileme opravdane? *Medicus*, Vol. 16, No.2, Hipertenzija, Zagreb.
3. Bradley HA, Wijssonge CS, Volmink JA i sar., (2006). How strong is the evidence for use beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and metaanalysis. *J Hypertens*;24:2131-41.
4. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH., (2004). Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*;364:1684--9.
5. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ i sar., (2005). Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*;26:215–25.
6. Frishman WH, (2011). Alpha-and beta-adrenergic blocking drugs. U: Frishman WH, Sica DA (ur.). *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*, 3. izd. Minneapolis
7. Jurjević ZT, Jurjević N i sar., (2016). Beta-blokatori: lijekovi koji produžuju preživljavanje. *Medicus*, Vol.25, No 2, Kardiologija danas, Zagreb.
8. Knežević A, (2010). Beta-blokatori i njihova klinička primjena. *Medicus*, Vol. 19 No.2, Kardiologija, Zagreb.
9. Law MR, Morris JK, Wald NJ., (2009). Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*; 338:b1665
10. Mansoor GA, Frishman WH., (2002). Comprehensive management of hypertensive

- emergencies and urgencies. *Heart Dis*;4:358–71.
11. McGill JB, Bakris GL, Fouseca V i sar., (2007). Beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINY study. *Diabetes Obes Metab.*;9(3):408-17.
 12. Medical Research Council Working Party., (1992). MRC trial of treatment of hypertension in older adults; principals results *BMJ*;304:405-12.
 13. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V i sar. GEMINI Investigators, (2007). Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI.
 14. Opie LH, Horowitz JD., (2009). Beta-blocking agents. U: Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the heart*, Saunders.
 15. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK, (2006). *Farmakologija*, V izdanje, Beograd.
 16. Uzunlulu M, Oguz A, Yorulmaz E., (2006). The effect of carvedilol on Metabolic Parameters in Patient with Metabolic Syndrome. *Int Heart J*;47:421-30.
 17. Varagić V, Milošević M, (2012). *Farmakologija*, XXIII izdanje. Beograd.

Edina Muratović¹⁸

NESPECIFIČNI I SPECIFIČNI BAKTERIJSKI UZROČNICI UPALE KOD CERVİKALNE INTRAEPITELNE NEOPLAZIJE

SAŽETAK

Urogenitalne infekcije se ubrajaju u najčešće infektivne bolesti ljudi u svijetu. Jedan su od vodećih uzroka akutnih bolesti, hroničnog oštećenja zdravlja i smrtnosti. Spolno prenosive bolesti su javno zdravstveni problem radi epidemijske proširenosti, mnogobrojnih komplikacija i trajnih posljedica za zdravlje.

Procjenjuje se da svake godine više od 400 miliona odraslih osoba u svijetu oboli od spolno prenosivih bolesti, a da se 60% infekcija pojavljuje u osoba mlađih od 25 godina (Škerk, 2010). Infekcija genitalnih organa žene je veliki zdravstveni problem u svijetu, naročito infekcija grlića i vagine. Inficirani grlić materice je dobro polazno mjesto za nastanak promjena koje predhode karcinomu grlića materice, 96% infekcija rezultira iz pet stanja po redu učestalosti: bakterijska vaginoza od 4-64%, vulvovaginalna kandidijaza od 28 do 37%, cervicitisi uzrokovani *Chlamydom trachomatis*, *Neisseriom gonorrhoeae*, *Herpes simplex virusom* tip 2 do 20% i trihomonasni kolpitis.

Ključne riječi: bakterijski uzročnici, infekcija, cervikalna intraepitelna neoplazija

¹⁸ Edina Muratović, spe.medicinske mikrobiologije sa parazitologijom, Odjel mikrobiologija, DZ Tuzla

1. UVOD - BAKTERIJSKA VAGINOZA

Bakterijska vaginoza je hronični ili recidivni sindrom povezan sa neidentificiranim činiocima, a patogeneza je polimikrobna i multikauzalna. Međunarodno je definirana kao zamjena *Lactobacila* vagine sa karakterističnom skupinom bakterija, zbog čega su izmjenjena svojstva vaginalne sekrecije (Numanović, 2001). Najčešća je vaginalna infekcija u žena reproduktivne dobi (Škerk, 2010). Dijagnoza bakterijske vaginoze postavlja se klinički i laboratorijski. Za postavljanje kliničke dijagnoze neophodno je zadovoljiti najmanje tri od postavljena četiri prihvaćena kriterija po Amselu: kiselost vaginalnog iscjetka veća od pH 4,5; homogeni, adherentan iscjedak; pozitivan amino odor test i prisustvo ćelija poput klupka. Klinički znaci i simptomi bakterijske vaginoze su: pojačan vaginalni iscjedak sivo bijele boje, konzistencije poput mlijeka, intenzivnog mirisa po ribi. Bakterijska vaginoza je udružena sa povećanim rizikom od nekoliko patoloških stanja uključujući postoperativne infekcije nastale poslije histerektomije, pelvičnu inflamatornu bolest i endometritis. U trudnica bakterijska vaginoza je udružena sa prisustvom fetalnog fibronektina u cervikovaginalnom iscjetku tokom drugog i trećeg tromjesečja a samim tim je i rizik od kliničkog horioamnionitisa, neonatalne sepse i preranog poroda povećan za 16 puta. Jedna od posljedica bakterijske vaginoze može biti i cervikalna neoplazija, zbog onkogenog potencijala nitrozamina, koje produciraju anaerobne bakterije uzročno povezane sa bakterijskom vaginozom (Uthayakumar, 1998). Od bakterijske vaginoze češće oboljevaju žene koje su imale više od 5 seksualnih partnera, korisnice intrauterinih uložaka, pušači, te osobe koje boluju od neke druge seksualno prenosive bolesti. *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella species.*, *Peptostreptococcus* spp., *Mycoplasma hominis* i *Mobiluncus* spp. su mikroorganizmi udruženi sa

bakterijskom vaginozom. Dokazano je da je *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*) dominantan mikroorganizam u 95 % žena sa kliničkim znacima vaginoze mada je ona izolovana iz vaginalnog iscjetka u 40 do 50 % zdravih žena.

Hipotezu o mogućoj uzročnoj povezanosti bakterijske vaginoze, koja se svrstava u seksualno prenosive bolesti i cervikalne intraepitelne neoplazije prvi je postavio Pavić (Pavić, 1984). On smatra da nitrozamini kao metabolički produkti anaerobnih bakterija imaju mutageno djelovanje na DNA ćelije.

Istraživanja o povezanosti bakterijske vaginoze i cervikalne intraepitelne lezije koja su sprovedena u Brazilu, pokazuju učestalost bakterijske vaginoze kod ispitanica sa CIN I u 18%. Ono što je značajno jeste da su u 33% ispitanica našli bakterijsku vaginozu povezanu sa CIN III (Discaccati, 2006).

1.2. AEROBNA BAKTERIJSKA FLORA

Razne bakterije kao što su streptokoki, stafilokoki, *Koli-bacili*, enterokoki, *Proteus vulgaris* mogu uzrokovati češće upalu na oštećenom tkivu grlića nastalu usljed uticaja raznih mehaničkih faktora (nastalu pri porođaju, pobačaju i intrauterinim intervencijama). Prema realnom značaju, periodi poslije porođaja i pobačaja, kada je epitelna površina ekto i endo cerviksa oštećena, predstavljaju najpovoljniji momenat kada su ulazna vrata za infekciju širom otvorena. Zbog specifične anatomske građe žlijezda u endocervikalnom kanalu, koje se pružaju duboko i granaju u zabačene kriptе, infekcija grlića od samog početka ima tendenciju da se razvija kao hronično, vrlo dugotrajno oboljenje i može da traje decenijama. Termin aerobni vaginitis (AV) prvi put su 2002 godine upotrebili Donders i sar. da bi definisali patološko stanje vaginalne flore kod koga se ne može utvrditi postojanje specifične vaginalne infekcije, niti se može postaviti dijagnoza bakterijske vaginoze (BV). Aerobni vaginitis je upala vagine izazvana razmnožavanjem aerobnih

mikroorganizama, ponajviše streptokokom grupe B te bakterijom *Escherichia coli*, ali i sfafilokokom i enterokokom. Poremećena bakterijska flora je bila češća kod ispitanica koje su imale ćelijske abnormalnosti u istraživanju holandskih žena (Verbruggen, 2006). Kod žena kod kojih zapaljenski proces dugo traje ostaje parakeratoza pločasto slojevitog epitela, znatna hipertrofija grlića usljed umnožavanja vezivnog tkiva i brojni novostvoreni krvni sudovi što potpuno mijenja i makroskopski izgled grlića. Najzad, u nepovoljnim slučajevima, zavisno od toka i razvoja procesa reparacije u papilama, razvoja metaplazije, i stepena diferenciranosti novostvorenog pločastog slojevitog epitela, može se na grliću na mjestu ranije pseudoerozije razviti patološki epitel u raznim varijantama sa svojom posebnom evolucijom. Dugo trajanje procesa spontane reparacije, česti recidivi i egzacerbacije zapaljenja danas su priznati faktori koji stimulativno djeluju u pogledu razvoja patološkog epitela na grliću materice. Efikasno saniranje hroničnog cervicitisa danas predstavlja u pravom smislu profilaktičku terapiju i preventivu pojave patološkog epitela na grliću materice.

U fakultativne patogene uzročnike bakterijskog vaginitisa ubrajaju se razne vrste gram pozitivnih koka (*Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* β -haemoliticus, *Enterococcus faecalis*), gram negativni organizmi (*E. coli*, *Klebsiella* spp.) i drugi mikroorganizmi. Predominantni rast nekog od mikroorganizama iz grupe uslovno patogenih ili patogenih mikroorganizama, kao što su *Streptococcus* β -haemoliticus, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* dovodi do vaginitisa. Istraživanjem koje je provedeno u Tuzli 2007. godine prisustva abnormalnih lezija grlića materice kod žena sa vaginitisom i zdravih ispitanica nađen je veliki broj abnormalnih citoloških nalaza čak u 29% dok je kod zdravih nađen u 9% (Jahić, 2007).

1.3. *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis pripada rodu *Chlamydia* skupa sa *Chlamydia pneumoniae* i *Chlamydia psittaci*. U svijetu je inficirano oko 700 miliona ljudi, sa približno 50 miliona novih infekcija godišnje. *Chlamydia trachomatis* je najčešće spolno prenosivi patogen. Uzročnik je negonoričnog uretritisa, lymphogranuloma venerum, trachoma, inkluzionog konjunktivitisa, neonatalne pneumonije i Reiter-ovog sindroma. *Chlamydiae trachomatis* serotip D do K su najzastupljeniji u infekcijama genitourinarnog trakta. Tipovi A-C izazivaju trachom, a tipovi L1-L3 veneričnu bolest lymphogranuloma venereum. Infektivna forma ove bakterije je metabolički inaktivna i naziva se elementarno tjelešće, veličine je oko 300 nm i kuglastog oblika. Ulaskom u stanicu iz infektivne forme nastaje metabolički aktivna forma - retikularno tjelešće, veličine oko 1 μ m. Retikularna tjelešća se razmnožavaju intenzivno 2 dana i potom se ponovno kondenziraju u elementarna tjelešća. Pucanjem inficirane stanice, chlamydie se nastavljaju širiti. Ukoliko ne dođe do pucanja stanice, chlamydie mogu u ovom obliku perzistirati godinama u genitalnom traktu ne izazivajući nikakove simptome. Izvan stanica su chlamydie veoma neotporne. Procjenjuje se da pri svakom spolnom odnosu postoji približan rizik od oko 75% za prijenos infekcije s jednog na drugog partnera. Kod muškaraca uzrokuje uretritis, epididymitis i prostatitis. Očituje se vrlo blagim simptomima (iscjedak svijetle boje, neobičan osjećaj u mokraćnoj cijevi ili u donjem dijelu trbuha) koji su slabo izraženi i nejasni, pa najčešće prolaze neprimjećeni ili ih se zanemaruje, a u 50% bolest se razvija pritajeno. Infekcija kod žena dovodi do pojave urethritisa, cervicitisa i salpingitisa/adneksitisa. Simptomi kod žena su nešto izraženiji. Uzrokuje svrbež, bolove i abnormalan vaginalni sekret i ako su inficirani unutarnji genitalni organi to u većini slučajeva vodi sterilitetu.

Chlamydia trachomatis je najčešće spolno prenosivi patogen. Infekcija se prenosi spolnim kontaktom i može proći bez simptoma. Bakterija može ostati u inficiranom organizmu i do deset godina i najveći dio ovih infekcija ostaje nedijagnostikovano. Kao posljedica infekcije javlja se i zapaljenje materice i jajovoda što ima za posljedicu sterilitet žena. Jedino mikrobiološkim testiranjem brisa grlića na *Chlamydia trachomatis* može se znati postoji li *chlamydiska* infekcija. *Chlamydia trachomatis* se obično „ugrijezi“ na prelazu pločasto slojevitog epitela u cilindrični epitel grlića materice. Upala grlića materice najčešća je spolno prenosiva bolest kod nas i u svijetu. Predpostavlja se da je oko 9% spolno aktivnih žena u dobi od 16 do 40 godine života zaraženo sa *Chlamydia trachomatis*. Učestalost je nešto veća kod spolno aktivnih adolescentica gdje iznosi 15-25%. U istraživanju cervikalnih intraepitelnih lezija i infekcije *Chlamydia trachomatis* kod 237 seksualno aktivnih adolescentica nađena je *chlamydia* kod 24 (9,3%) i 58 (22,6%) patoloških PAPA testova. Kod 24 pacijentice sa infekcijom *Chlamydia trachomatis* nađeni su sljedeći rezultati: unutar granica normalnog nalaza 37,5%, benigne celularne promjene 41,7%, atipične skvamozne ćelije neodređenog značenja (ASCUS)-12,5% i cervikalne intraepitelne lezije (CIN I) 8,3% (Edelman, 2000).

S obzirom na prirodu *chlamydiske* infekcije Centar za kontrolu bolesti u SAD-u stvorio je postupnik za dijagnosticiranje i liječenje *chlamydiske* infekcije. Preporučuje se testiranje na *chlamydisku* infekciju za sve spolno aktivne adolescentice, čak i kad nemaju simptome. Sve spolno aktivne žene između 20 i 25 godina i žene sa cervicitisom moraju biti najmanje jednom godišnje testirane (Skerlev, 2010).

1.4. Cervikalne intraepitelne lezije lakšeg stepena (CIN I)

Neoplazije grlića materice su poznati zdravstveni problem svugdje u svijetu. Danas broj cervikalni intraepitelni

neoplazija na području Bosne i Hercegovine nije poznat. U SAD oko 2,5 miliona žena ima cervikalnu displaziju (Behbakht, 2002). Češće se javlja kod žena sa čestim zapaljenskim procesima na grliću, kod žena koje su imale više porođaja ili pobačaja, kod onih koje rano počinju sa seksualnim životom, češće mijenjaju partnere i kod žena sa lošom polnom higijenom (Plećaš, 2006).

Još sredinom 20. stoljeća primjećene su epitelne promjene na grliću materice koje izgledaju kao invazivni karcinom ali su ograničene samo na epitel i ne probijaju bazalnu membranu. Na temelju tog zapažanja postavljen je koncept preinvazivne bolesti grlića materice. Kasnije studije su pokazale kako se, ako se takve promjene ne liječe doista mogu razviti u invazivni karcinom grlića materice (Čorušić, 2005)). Richart je 1968. godine ukazao na to da sve displazije imaju mogućnost daljnjeg napredovanja i pogoršanja i uveo pojam cervikalne intraepitelne neoplazije kao preinvazivne promjene. Danas se zna kako se većina CIN promjena, ako se ne liječe može spontano povući ali i napredovati tokom određenog vremena u invazivni karcinom grlića materice. Procijenjeno je da se svake godine u svijetu otkrije 50 miliona slučajeva CIN. Prema nekim podacima CIN se citološki otkriva u 2,3% pacijentkinja, od čega CIN I i II u 2,2% a CIN III u 0,2% svih briseva.

CIN je predominantno bolest žena reproduktivnog perioda, sa velikim uticajem na populaciju i faktorima rizika karakterističnim za seksualno prenosive bolesti. Klinički izgled i epidemiologija prekursora cervikalnog karcinoma dramatično su se promijenili tokom posljednjih nekoliko decenija. Posebno je zabrinjavajući porast učestalosti ovih oboljenja u veoma mladih žena. U posljednje vrijeme znaci teške displazije citološki se mogu otkriti u djevojaka mlađih od 15 godina. Istraživanje koje je provedeno u Kaliforniji na 622 djevojaka starosti od 13 do 24 godine pokazalo je da je učestalost CIN III 6,6% (Moscicki, 2008). Faktori

rizika za nastanak premalignih i malignih promjena grlića materice su: genitalne infekcije, hemijska kancerogeneza, imunosupresija, seksualne navike, faktori vezani za muškog partnera i način života. U novijim istraživanjima sprovedenim u Indiji nađeno je da pacijenti sa perzistentnom inflamacijom prisutnom u PAPA brisu imaju visoku incidencu premaligne lezije (CIN) i do 20,9%, dok CIN II/III i Carcinoma in situ (CIS) su nađeni kod 6,9% slučajeva (Dasari, 2010). Neke studije pokazuju visoku incidencu cervikalnih intraepitelnih neoplazija kod žena sa bakterijskom vaginozom (Behbakht, 2002). Kod žena koje nisu imale spolni odnos karcinom grlića materice pojavljuje se izuzetno rijetko.

1.4.1. Uzročnici cervikalnih intraepitelnih lezija lakšeg stepena

Danas se uzročnikom prekanceroznih lezija i karcinoma grlića materice smatra Humani papiloma virus (HPV). Ugradnja DNK HPV tipova visokog onkogenog rizika je ključni faktor u malignoj transformaciji pločastih ćelija. Ali infekcija HPV-om u današnje vrijeme poprima epidemijske razmjere, a ipak samo mali broj inficiranih žena oboljeva od planocelularnog karcinoma grlića materice. Zato postoji opravdana sumnja da još neki faktori imaju ulogu u etiologiji nastanka prekanceroznih lezija i karcinoma grlića materice. Epidemiološke studije tvrde da korištenje antiinflamatorne terapije pokazuje smanjenje rizika za karcinom i smanjuje broj prekanceroznih lezija (Luciano, 2007). Nesumljivo je da je infekcija grlića materice osnovni faktor u nastanku premaligne lezije a time i karcinoma grlića materice. Koliki je udio bakterijskih infekcija u nastanku premalignih lezija nije poznato i da li je neka bakterija posebno značajna za nastanak premalignih lezija ostaje otvoreno pitanje.

Analizom 4128 PAPA briseva žena iz SAD je nađeno kod 3454 (83%) infekcija a u 450 (10,9%) reaktivne promjene, 1056 (25,6%) abnormalnosti pločastih ćelija. Od 3454

inflamatorno izmijenjenih PAPA briseva infekcije sa *Trichomonas vaginalis* su bile kod 3140 (90,9%) a u 2624 (76%) gljive kod 312 (9%) bakterijska vaginoza kod 28 (0,8%), *actinomyces* u 68 (2%), Doderlein cytotoxicity 52 (7,3%) (Burdakadze, 2004).

Upalne promjene koje su posljedica infekcije su izuzetno čest kolposkopski nalaz i sreću se u oko 30% slučajeva. Infekcija grlića materice može biti: primarna i sekundarna. Oko 2/3 ovih inflamacija su sekundarne, zbog toga što mikroorganizmi, koji su uobičajeno prisutni u vagini (uslovno patogeni), dovode do infekcije na predhodno postojećoj leziji. Čak je i obična ektopija u većini slučajeva udružena sa inflamacijom. Značaj cervicitisa je izuzetan i zasluhuje da bude istaknut iz više razloga: predstavlja dugogodišnje latentno žarište infekcije u genitalnim organima žene, izvor je novih infekcija i egzacerbacija hroničnih adneksitisa i parametritisa, prouzrokuje dugotrajnu leukoreju, može da dovede do znatnih deformacija grlića i povećava dispoziciju za razvoj patološkog epitela i prekanceroznih lezija na grliću materice.

3. ZAKLJUČAK

Urogenitalne infekcije se ubrajaju u najčešće infektivne bolesti ljudi u svijetu. Jedan su od vodećih uzroka akutnih bolesti, hroničnog oštećenja zdravlja i smrtnosti. 96% infekcija su posljedica pet stanja i to prema učestalosti:

1. Bakterijska vaginoza 4-64%
2. Vulvovaginalna kandidijaza 28-37%
3. Cervicitis uzrokovan *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*,
4. Herpes simplex virusom tip 2 do 20%
5. *Trichomonas*ni kolpitis

Danas se uzročnikom prekanceroznih lezija i karcinoma grlića materice smatra HPV. Ugradnja DNK HPV tipa visokog onkogenog rizika je ključan faktor u malignoj transformaciji pločastih ćelija. Koliki je udio bakterijskih infekcija u nastanku premalignih lezija nije poznat i da li je neka bakterija posebno značajna za nastanak premalignih lezija ostaje otvoreno

pitanje. Značaj cervicitisa je izuzetan i zaslužuje da bude istaknut iz više razloga: predstavlja dugogodišnje latentno žarište infekcije u genitalnim organima žene, izvor je novih infekcija i egzacerbacija hroničnih adneksitisa i parametritisa, uzrokuje dugotrajnu leukoreju, može dovesti do znatnih deformiteta grlića i povećava dispoziciju za razvoj patološkog epitela i prekanceroznih lezija na grliću.

Ključne riječi: urogenitalne infekcije, CIN (cervikalna intraepitelna neoplazija), PAPA-test, bakterijska vaginoza, HPV (humani papiloma virus).

LITERATURA

- Behbakht K, Friedman J, Heimler I, Aourtecheva A, Simoes J, Faro S. (2002) Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 10: 181-186.
- Burdakadze G, Turashvil G. (2004) Cytology interpretations of cervical PAP smears in Georgia. *The internet Jurnal of Gynecology and Obstetrics* Vol 3 Number 2.
-  oru i  A, Babi  D,  aimija M,  obat H. (2005) Ginekolo ka onkologija. Zagreb. Medicinska naklada, 162-174.
- Dasari P, Rajathi S, Surendra V. (2010) Colposcopic evaluation of cervix with persistent inflammatory Pap smear: A prospektive analitical study. *Cyto Journal* 7-16.
- Discacciati MG, Simoes JA, Lopes ES, Silva SM, Montemor EB, Rabelo-Santos SH. (2006) Is bacterial vaginosis asociated with squamous intraepithelial lesion of the uterine cervix. *Diagn. Cytopathology* 34(5):323-325.
- Donders GG, Vereecken A, Bosmans E. (2002) Definition a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 109: 3443.
- Edelman M, Fox A, Alderman E, Neal W, Shapiro A, Silver E, Spigland I, Suhrland M. (2000) Cervical Papanicolaou Smear Abnormalities and Chlamydia Trachomatis in Sexually Active Adolescent Females. *Jurnal of the North American Socyety for Pediatric and Adolescent Gynecology* (13):65-69.
- Jahi  M. (2007) Klini ke mikrobiolo ke i citolo ke karakteristike enterokoknog vaginitisa. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerzitet u Tuzli.
- Luciano S, Rajeshwar R, Tekmal, Paulo N, Maria I, Nameer K, Philip T. Macrophages, (2007) Inflammation and risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) progression *Clinicopathological correlation* 105:157-165.
- Moscicki A, Barbara M. (2008) Risks for cervical intraepithelial neoplasia 3 among adolescents and young women with abnormal cytology. *Obstetrics and Gynecology* 6:1335-1342.
- Nugent, R. P., M. A. Krohn, and S. L. Hillier. (1991). Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J. Clin. Microbiol.* 29:297-301
- Numanovi  F. (2001) Korelacija razli itih biotipova Gardnerella vaginalis i bakterijske vaginoze. Magistarski rad. Medicinski fakultet Univerzitet u Tuzli.
- Pavic N. (1984) Is there a local production of nitrosamines by the vaginal microflora in anaerobic vaginosis/trichomoniasis *Med Hypotheses* 15: 433-6.
- Ple a  D, Stanimirovi  B, Stankovi  A, Vasiljevi  M. (2006) Ginekologija i akušerstvo.

- Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Beograd, 140-141.
15. Skerev M. (2010) Savremeni koncept dijagnostičkih, terapijskih i preventivskih odrednica muškarca s HPV genitalnom infekcijom. Mjesto i uloga kolposkopije u ranoj dijagnozi i prevenciji neoplastičnih promjena vrata materice i donjeg genitalnog trakta. Zagreb. Medicinska Naklada, 55-57.
16. Škerk V, Markotić A. (2010) Urogenitalne infekcije, antimikrobno liječenje. Med Glas 7(1):1-11.
17. Uthayakumar S, Boyle DC, Barton SE, Nayagam AT, Smith JR. (1998) Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: cause or coincidence? J Obstet Gynaecol 18: 572-4.
18. Verbruggen B, Boon M, Boon L. (2006) Dysbacteriosis and squamous preneoplasia of immigrants and Dutch women as established in population based cervical screening. Diagn. Cytopathology 34(5): 377-381.

Amra Dervišević¹⁹, Alen Tvica²⁰

PRIMJENA BOTULINUM TOKSINA U LIJEČENJU GLAVOBOLJA

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 holinergičkih 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 neuroexocytosis, 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*

¹⁹ Amra Dervišević, student Fakulteta zdravstvenih nauka-farmacija, Evropski univerzitet „Kallos2, Tuzla

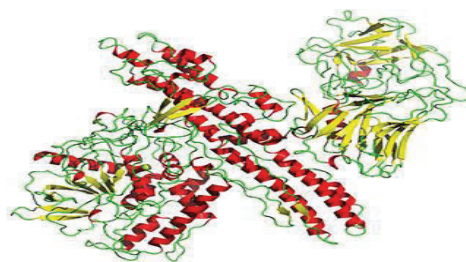
²⁰ Alen Tvica, JZU UKC Tuzla, Klinika za Radiologiju i nuklearnu medicinu

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 Maryland-u. Vršeci 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 neuromuskulaturnu 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)

2. 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 farmakokinetička 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)

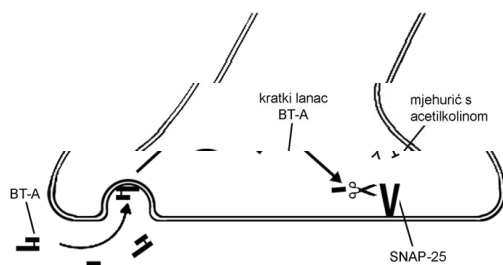


Slika 1. Struktura botulinum toksina (9)

2.1. 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 4. mehanizam djelovanja botulinum toksina tipa A (1)

Uslijed 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)

3. 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.

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
------------	--------------------------------

Tabela 1. Značajnije terapijske indikacije za tretman botulinom toksinom

3.1. 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, takođe se mogu smatrati neželjenim efektima kad slabost obuhvati neodređene zone ili ako je slabost mnogo jača od očekivane.(7)

3.2. 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)

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

Tabela 2. Toksičnost (10)

4. 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.

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

Tabela 3. Prvi nivo međunarodne klasifikacije glavobolja (2)

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)

4.1. 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 četvoricu, 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 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:

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

Tabela 4. Distribucija probadajuće boli

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)

4.2.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 najvjerojatnija 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 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)

4.3.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, fonoobiju, 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 zabilježila 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 obezbijedi 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 frekvencije 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. kranio cervikalna 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 pacijenata od ukupno uključenih 27 pacijenata.

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

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

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 apliciranje dok efekti prve injekcije još traju, postoji mogućnost do efekta 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)

5. 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 odsustvo 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 Neuropsiquiatr 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.)

**Hršćić Edin²¹, Džinović Eda²², Hodžić Emina, Hrščić Aida, Osmanović Salih,
Osmanović Edin, Harisa Šarić**

STANJE I MOGUĆNOSTI ORALNOG ZDRAVLJA TRUDNICA I PRENATALNOG RAZVOJA ČOVJEKA

SAŽETAK

Briga o oralnom zdravlju odnosno dentooralnom zdravlju važan je dio općeg zdravlja samog čovjeka, a sama briga o njemu i način života direktno utiče i na sami kvalitet života. Kao prvi korak brige o dentooralnom zdravlju trebao bi biti razvoj zdravstvene pismenosti jer je ona snažan pokazatelj općeg zdravlja odnosno oralnog zdravlja. Dentooralne bolesti su jedne od najčešćih kroničnih bolesti i veliki su javno zdravstveni problem ne samo kod nas nego i u cijelom svijetu. Zato se puno prostora daje pravovremenoj edukaciji, preventivnim mjerama i promociji oralnog zdravlja. Trudnoća je najljepši dio života svake žene, u kome se događaju fizičke, hormonalne i emocionalne promjene. Trudnice spadaju u ranjivu skupinu i kao takvim treba posvetiti više brige, pažnje i kojoj treba pravovremeno pomoći jer je u pitanju ne samo zdravlje trudnice nego i zdravlje budućeg djeteta. To je period koji je najpoželjniji za edukaciju o svemu što donosi dobrobiti djetetu. Edukacija se odnosi na pravilnu prehranu, higijenu usne šupline, preventivne preglede, važnost dojenja, prehrana i higijena djetetove usne šupljine, preventivni pregledi i preventivni zahvati djeteta kao što su fluoridacija i pečaćenje fisura.

Posvećivanje pažnje prevenciji i promociji oralnog zdravlja je od iznimne važnosti. Promocijom se može uticati na faktore rizika a promocija je širi koncept koji se zasniva na zdravlju.

Multidisciplinarni pristup u brizi o oralnom zdravlju je neophodan i treba da se sprovodi odnosno da su uključeni ginekolozi, pedijatri, obiteljski liječnik, patronažne sestre i dentalni tim a multidisciplinarni pristup dolazi u potpunosti do izražaja kada su u edukaciju, promociju, prevenciju uključeni svi ostali stručnjaci kao što su odgajatelji, učitelji, nastavnici, profesori, te oni koji odlučuju o finansijama, zakonima, porezima i strategijama važnim za očuvanje opšteg zdravlja odnosno oralnog zdravlja.

Ključne riječi: oralno zdravlje, trudnoća, edukacija, prevencija, promocija, saradnja, dijete

ABSTRACT

Oral health care or dental health is an important part of the general health of the human being, and the very care about it and the way of life directly affects the quality of life itself. As a first step, dental health care should be a major part of health knowledge because it is a strong indicator of general health or oral health. Dental diseases are one of the most common chronic diseases and are a major public health problem not only in our country but in the whole world. Therefore, a lot of

²¹ Hrščić Edin, JZU Dom zdravlja Gradačac

²² Džinović Eda, Evropski univerzitet Brčko Distrikt

space is given to education, preventive measures and the promotion of oral health. Pregnancy is the most beautiful part of every woman's life, in which physical, hormonal, and emotional changes occur. Pregnant women fall into a vulnerable group, and as such, more care should be taken, attention and help, because it is not only the health of the pregnant woman, but also the health of the future child. This is the period that is most desirable for education about everything that brings benefits to a child. Education refers to proper nutrition, hygiene of the oral cavity, preventive examinations, the importance of breastfeeding, nutrition and hygiene of the child's oral cavity, preventive examinations and preventive activities of the child such as fluoridation and sealing of fissures. Paying attention to the prevention and promotion of oral health is of crucial importance. Promotion can influence risk factors, and promotion is a broader concept based on health. A multidisciplinary approach in the care of oral health is necessary and should be implemented by gynecologists, pediatricians, family physicians, nursing nurses and dental team, and a multidisciplinary approach comes to the full when all other experts are involved in education, promotion, prevention such as educators, teachers, teachers, professors, and those who decide on finances, laws, taxes and strategies important for the preservation of general health or oral health.

Keywords: oral health, pregnancy, education, prevention, promotion, cooperation, child

1. UVOD

Dentooralno zdravlje predstavlja segment u sklopu opšteg zdravlja čovjeka. Osnovni cilj stomatološke djelatnosti je sačuvati zdravlje orofacijalne regije, koštanih, dentalnih i mekih tkiva. Dentooralne bolesti su prevetabilne, ali one zahtijevaju i interdisciplinarni pristup. Dentooralne bolesti su jedne od najčešćih hroničnih bolesti i veliki su javno zdravstveni problem ne samo kod nas nego i na globalnoj razini. Moderna individualna preventivna terapija oslanja se na utvrđivanje faktora rizika, faktora bolesti i protektivnih faktora i prema tome se izrađuju planovi edukacije za svakog pojedinca. Čak i najrazvijenije zemlje svijeta nose se s njim zbog prevalencije i zbog utjecaja na život pojedinca kao i cijele zajednice, a sanacija iziskuje ogromne troškove koji smanjuju budžet predviđen za prevenciju i promociju.

U samoj zajednici puno se pažnje treba posvetiti prevenciji i promociji oralnog zdravlja. Promocija zdravlja je puno širi koncept od prevencije i ona se oslanja isključivo na zdravlje. Ona se odvija tamo gdje ljudi žive, rade, igraju se, provode slobodno vrijeme, a to je jedini, kreativan i isplativ način poboljšanja zdravlja. Prevencijom se može utjecati na faktore rizika, dok je promocija širi koncept koji se zasniva na zdravlju. I prevencija i promocija dijele mnoge ciljeve i igraju važnu ulogu, te imaju važan zajednički cilj, održati ljude sigurnima i zdravima. Jednostavnim jezikom prevencija teži tome da reducira pojavu bolesti i šalje poruke kako ih izbjeći. Ona je rješenje kada smo već iskusili neku lošu vijest o vlastitom zdravlju s ciljem da ne padnemo ispod nule na skali virtualnog zdravlja dok promocija teži tome da gradimo snažnije zdravlje, što bi se moglo usporediti s trčanjem prema nečem neodoljivo dobrom nastojeći postići što bolji rezultat na virtualnoj skali zdravlja i šalje poruku kako pojačati vlastitu

produktivnost, osnažiti i osjećati se nevjerojatno zadovoljno ispunjavajući cilj što boljeg zdravlja. Ona uključuje niz pozitivnih emocija kao što su nada, sreća, interes i pogled u budućnost. Promocija zdravlja nas spaja s našim najboljim ja i daje smisao zadovoljstva našem životu jer smo napravili nešto dobro u svijetu.

2. TRUDNOĆA I PRENATALNA SKRB

Posebno važna skupina su trudnice koje će brigom o vlastitom oralnom zdravlju dati priliku potomstvu da započne život bez tereta dentooralnih bolesti koje se mogu negativno odraziti na gotovo sve organske sustave, te tako ozbiljno narušiti fiziološko, psihološko i socijalno zdravlje, što se odražava na sami kvalitet života.

U prenatalnoj skrbi sudjeluju brojni zdravstveni profesionalci (ginekolozi, pedijatri , obiteljski ljekari i dr.) i svi su odgovorni za zdravlje trudnice u koje mora biti inkorporirano i oralno zdravlje kao važan dio općeg zdravlja.

Prenatalna skrb treba biti dobro organizirana kako bi trudnica bila educirana, u ovom slučaju, o oralnom zdravlju, te kako bi dobila pravovremenu pomoć ukoliko ima problem u usnoj šupljini i kako bi bila educirana o brizi za dentooralno zdravlje djeteta, što znači da bi i svi koji se brinu o zdravlju trudnice trebali biti dobro educirani, što se posebno odnosi na zdravstvene radnike.

Embrionalni razvoj zubi se odvija u vrlo ranoj fazi trudnoće. Prvi znakovi razvoja oralne šupljine postoje vrlo rano, već 14 dana embrionalnog perioda a prvi znaci razvoja mliječnih zuba zapažaju se u 6 nedjelji u vidu zadebljanja oralnog epitela u gornjoj i donjoj vilici. U 8 nedjelji razvijaju se zametci za sve mliječne sjekutiće, očnjake i prve molare a u 10. nedjelji za druge molare. U 16 nedjelji počinje razvoj prvih stalnih molara. Kalcifikacija mliječnih zuba počinje početkom 6. mjeseca fetalnog života, tako da su do rođenja kalcificirane krunice svih

mlječnih zuba. Upravo prije samog rođenja može početi i kalcifikacija prvih stalnih zuba tj. molara i sjekutića.



U vrlo ranoj fazi trudnoće se odvija embrionalni razvoj zuba i zdravlje trudnice kao i stanje njene usne šupljine snažno će utjecati i na zdravlje djeteta jer je prijenos kariogenih bakterija vertikalni. Trudnica mora biti educirana o pravilnoj prehrani i higijeni usne šupljine, kao i o redovnim preventivnim pregledima, a to je i period kada ju treba uputiti kako se brinuti o oralnom zdravlju djeteta kroz edukaciju o važnosti dojenja. Kada se dijete rodi edukacija se nastavlja kroz edukaciju o prehrani i higijeni djetetove usne šupljine, o važnosti preventivnih pregleda i o važnosti preventivnih zahvata kao što su fluoridacija i pečaćenje fisura.

Spoznaje o razvoju zuba nužne su za razumijevanje patoloških procesa, a posredno utječu na određivanje mjera zaštite zuba i sprečavanja bolesti zuba, kao i na pravilan položaj zuba u čeljusti. Tvari koje su važne za pravilan embrionalni razvoj zuba i zubnih struktura moraju biti u sinergiji i u fiziološki dopuštenim granicama jer u protivnom razvoj i struktura zubnih organa mogu biti ozbiljno poremećeni. Svi organi i tkiva u zametku nastaju kao rezultat interakcije između embrionalnih stanica, koje su se u toku gastrulacije i kasnijih morfogenetskih zbivanja rasporedile u točno određenim prostornim odnosima. Tako i razvoj zuba

(odontogeneza) uključuje mnoge složene biološke procese.

Trudnoća je normalno fiziološko stanje žene koje se karakteriše promjenama metabolizma i hormonalnog disbalansa. Disbalans hormona ima utjecaj na samu trudnicu koji se odražava na sami kvalitet života trudnice, što je svrstava u samu ranjivu skupinu. To zahtijeva puno više njege i brige nego inače. Samom brigom o trudnici vrši se briga i još nerođenog djeteta.

Problemi u usnoj šupljini djeteta su važni čimbenici koji mogu uzrokovati niz negativnih posljedica na svakodnevni život, a posljedice će dijete osjećati tijekom odrastanja kao i cijelog života. Struktura dječjeg samodoživljavanja zdravlja ovisi o dobi, a oslanja se između ostaloga i na razvoj kognicije, emocija, ponašanja, socijalizacije i na razvoj govora i jezika. Najčešća oralna bolest u djece je rani dječji karijes i ona djeca koja od njega boluju imati će znatnije narušenu kvalitetu života nego ona koja nemaju karijes.

Prenatalna zaštita odnosi se na trudnicu koja će svojim pozitivnim zdravstvenim ponašanjem utjecati na vlastito zdravlje usne šupljine i istovremeno će djelovati na zdravlje još nerođenog djeteta. U obzir treba uzeti promjene u usnoj šupljini koji dolaze s trudnoćom, a edukacija će biti usmjerena na higijenu usne šupljine, zdravu prehranu, te edukaciju o brizi za djetetovu usnu šupljinu kada ono dođe na svijet. Kako bi edukacija bila uspješna najvažnije je trudnicu motivirati na način da dobijemo važne informacije o tome kako se osjeća i što misli, kakve su joj financijske prilike i stupanj obrazovanja jer bez toga se neće moći napraviti individualan plan.

3. TRUDNOĆA I ORALNO ZDRAVLJE

Trudnoća je zasigurno najljepše razdoblje u životu svake žene. To je fiziološko stanje koje

se manifestira u vidu raznih promjena na koje se žensko tijelo, u vrlo kratkom vremenu, mora naviknuti: endokrinoloških, imunoloških, metaboličkih, dermatoloških, vaskularnih, emotivnih, što može rezultirati pojavom poremećaja koji će trudnicu ometati u svakodnevnom životu. Sve te promjene imaju za cilj pripremiti organizam žene, buduće majke za trudnoću i porođaj. Oralno zdravlje i kontrola oralnih bolesti štiti zdravlje trudnice i njenu kvalitetu života kroz trudnoću, a glavni je potencijal u tome i redukcija prijenosa patogenih bakterija na dijete. Trudnoća je razdoblje najpoželjnije za edukaciju o svemu što donosi dobrobit djetetu. Budući roditelji željni su znanja i spoznaje o svemu što je važno za pravilan razvoj djeteta, a trudnica već od trenutka začeća može utjecati na to da zubi djeteta budu zdravi i otporniji na karijes. Trudnoća je posebno važan period jer će posljedice koje dolaze narušavanjem zdravlja biti nepovratne i mogu narušiti mnoge funkcije djetetovog organizma.

Voditi zdrav život izuzetno je važno jer se najkritičniji periodi razvoja fetusa, pa tako i razvoja oralne šupljine, događaju u prvih nekoliko tjedana trudnoće kada trudnica možda niti ne zna da je trudna. U našem podnevlju preovladava mišljenje da tokom trudnoće propadaju zubi ili da svako dijete stoji majku jedan zub, no ono je apsolutno znanstveno neutemeljeno što je potkrepljeno činjenicama da zubi nisu izvor minerala za potrebe ploda, da ako se provodi pravilna prehrana ne dolazi do smanjenja razine minerala kalcija i fluora, jer je kalcij u zubu u vrlo stabilnom spoju i kemijski sastav zuba izvađen u trudnice nepokazuje nikakva odstupanja od normalnih vrijednosti, čime možemo zaključiti da trudnoća, kao takva, ne može biti uzrok povećanog broja karijesa i propadanja zuba u trudnice.

U trudnoći postoje čimbenici koji pridonose uvjetima u kojima može doći do pojave dentalnog karijesa, patoloških promjena u

žena na mekim tkivima usta i ostalih oralnih bolesti. Zbog razvoja djeteta dolazi do promjena u pojedinim sustavima organa i na sluznicama pri čemu treba staviti naglasak na promijenjenu sluznicu usne šupljine.

Trudnica kada shvati da je trudna logičnim slijedom će se javiti svom ginekologu koji bi ju između ostalih pregleda i testiranja trebao uputiti u ordinaciju dentalne medicine. Ginekolozi bi trebali biti ti koji će motivirati trudnice na posjet dentalnom profesionalcu.

Tokom trudnoće dolazi do povećanog lučenja polnih hormona koji pridonose promjenama u usnoj šupljini uslijed djelovanja hormona estrogena i progesterona.

- Gingivitis je upalni proces zubnog mesa koji se manifestira bolom, crvenilom i često desni krvare, te zahvaća 30-75% trudnica, a najizraženiji je u trećem trimestru trudnoće (Gingivitis gravidarum, gingivitis hyperplastika gravidarum)

- Parodontitis nastaje zbog povišenih vrijednosti cirkulirajućeg estrogena uzrokovan najčešće gram-negativnim aerobnim i anaerobnim bakterijama koje koloniziraju subgingivalno područje i proizvode proinflammatorne medijatore, a značajno je da su interleukin 6 i 8 pronađeni u amnionskoj tekućini, kao i u krvi, te je nađen S. mutans u amnionskoj tekućini trudnica koje su se prije vremena porodile. A majka može imati povećan rizik za preeklampsiju. Važno je napomenuti da parodontitis nije uzrokovan trudnoćom, nego da ona pogoršava onaj koji je već prisutan.

- Granuloma pyogenicum (trudnički granulom) se može pojaviti tijekom drugog i trećeg mjeseca trudnoće (razina cirkulirajućeg estrogena najviša) a manifestira se kao kvržica najčešće u interdentalnom prostoru gornjih prednjih zubi i može krvariti tijekom obavljanja higijene. To je bezazlena tvorba koja obično ne boli i spontano nestaje nakon poroda (kada se smanjuje razina cirkulirajućeg estrogena), no ako postane bolan može se i u trudnoći sigurno odstraniti.

•Karijes, kojem prethodi erozija zubi, češće se pojavljuje u trudnoći kao posljedica kiselosti medija koje pogoduje povećanju patogenosti bakterija zbog povraćanja i nedovoljne higijene (plak,gingivitis,parodontitis), te konzumacije hrane bogate šećerima.

4. PREHRANA ZA VRIJEME TRUDNOĆE

Pravilna prehrana za vrijeme trudničkih dana je od iznimne važnosti,kako za samu trudnicu tako i za prenatalni razvoj djeteta. Poznato je da pravilna prehrana je jedan od najvažnijih faktora pravilnog rasta i razvoja kako svih zuba tako i svih organskih sistema. U pravilnoj prehrani moraju biti dnevno zastupljene sve hranjive tvari: bjelančevine, ugljikohidrati, masti, vitamini i minerali. Prirodna prehrana trudnice direktno djeluje na zdravlje usne šupljine djeteta odnosno omogućuje pravilan razvoj orofacijalne musculature, pravilan rast i razvoj čeljusti i zubi djeteta zbog čega je od iznimne važnosti.



Bjelančevine su složeni kemijski spojevi građeni od lanaca aminokiselina. Za opstanak organizma najvažnije su esencijalne bjelančevine jer imaju veliku biološku vrijednost. Proteini su potrebni organizmu za rast, izgradnju tkiva, sintezu antitijela, hormona i enzima i posebno su važan građevni materijal organskog dijela zuba. U trudnoći se potrebe za proteinima povećavaju za 30g/kg.

S ugljikohidratima treba pripaziti jer su neka istraživanja pokazala da zubi potomstva sadrže više glikoproteina ukoliko se pretjerivalo u konzumaciji tijekom trudnoće. Ipak ugljikohidrati su važni za stvaranje energije i važan su dio prehrane.

Masti imaju visoku kalorijsku vrijednost, i imaju važnu ulogu u apsorpciji vitamina A i D, a djeluju i karijesprotektivno.

Vitamini su potrebni za održavanje staničnog integriteta. Mogu biti topivi u vodi (C,B) i mastima (A,D,E,K). Za zube su najvažniji vitamini A,D i C.Vitamin A (vitamin A i provitamin A -karoten) nalazimo u mlijeku, mrkvi, marelicama, paprici, kelju, špinatu, kupusu i jetri, a njegov nedostatak dovest će do degeneracije i atrofije ameloblasta, stanica odgovornih za stvaranje cakline, te njihovo odumiranje.Vitamin C možemo pronaći u većini voća i povrća kao što su kivi, naranča, limun, peršin, paprika, brokula, šipak, a nedostatak uzrokuje promjene u tijelu zuba – dentinu, zbog atrofije ameloblasta. Nedostatak C vitamina može prouzročiti i klimanje zuba sve do ispadanja. Nedostatak B kompleksa uzrokovat će promjene na sluzokoži, a moguće su i malformacije zuba. Izvore vitamina B skupine možemo pronaći u kvascu, kruhu, krumpiru, nemasnoj svinjetini i sirevima. Vitamin D regulira metabolizam kalcija i fosfora u organizmu i njegov manjak dovodi do poremećaja u kalcifikaciji kostiju i zuba.

Minerali imaju različitevažne funkcije u organizmu i trebaju biti uravnoteženi. Za pravilan razvoj zuba najvažniji su kalcij, fosfor i fluor. Kalcij organizam dobiva najviše iz vode a ostali izvori su mlijeko i mliječni proizvodi, žumanjak, kelj, sirevi, orasi i crni kruh. Nedostatak posebno pogađa dentin, jer je kalcij njegov najvažniji dio zbog čega zubi postaju porozni i lomljivi. Kako bi bio učinkovit, fosfor mora s kalcijem biti u omjeru 1,0:0,8. Izvori fosfora su jednaki

izvorima kalcija, a nedostatak izaziva lomljivost zuba. Nedostatak fluora izazvat će slabost cakline, jer je njegovo djelovanje vezano za pretvaranje hidroksiapatita u fluoroapatit koji zube čini otpornijima i manje topivim u kiseloj sredini. Najpoznatiji izvori fluora su izvorska voda, mlijeko i sol. U trudnoći postoji također i povećana potreba za gvožđem od oko 1 grama.

5. ORALNA HIGIJENA U TRUDNOĆI

U prvim mjesecima trudnoće kod trudnica je izražena mučnina i povraćanje što otežava provođenje oralne higijene. Savjetuje se često ispiranje vodom ili otopinom sode bikarbone kako bi se neutralizovao kiseli sadržaj usne šupljine. Preporučuje se također i vježbanje dubokog, polaganog i smirenog disanja kroz nos, kako bi se na taj način smanjio reflex povraćanja. Ako reflex povraćanja izaziva i sama zubna četkica, potrebno je zamijeniti četkicom manjih dimenzija i prikladnijeg oblika s mekim vlaknima. Ne preporučuje se odmah nakon povraćanja oprati zube zubnom četkicom u kombinaciji sa pastom za zube. Želučana kiselina nagriza caklinu, takva caklina je tada podložnija oštećenju koja se može napraviti upotrebom zubne četkice i paste prilikom pranja zuba. Zbog toga savjetuje se sačekati period od 30 minuta kako bismo bili sigurni da nećemo oštetiti caklinu.

Budućoj majci se savjetuje minimum dva puta dnevno četkati zube a po mogućnosti posle svakog obroka kako bi se smanjila razina patogenosti bakterija, uzročnika karijesa i upala, čime će se smanjiti i pojava istih u djeteta jer je prijenos vertikalni. Obavezna je upotreba interdentalnih četkica i/ili zubnog konca kako bi se interdentalni prostori očistili. Nakon četkanja zuba potrebno je pažljivo očetkati i jezik, kako bi



se smanjila količina bakterija u ustima a također pomoglo u održavanju svježeg daha.

Zbog očekivanih problema oralne sluznice tijekom trudnoće preporuka je mekana četkica, a tim u ordinaciji dentalne medicine će prema rizičnim faktorima odrediti dodatna sredstva kao što su vodice za ispiranje usne šupljine ili antibakterijske otopine. Bilo bi dobro da trudnica zdravstvenom profesionalcu pokaže način na koji pere zube s vlastitom četkicom, kako bi se moglo utvrditi da li se koristi ispravnom tehnikom pranja zuba kako bi joj se u slučaju neke nepravilnosti mogao pokazati ispravan način. Istovremeno ćemo tako dobiti uvid i u pribor kojim se koristi jer ljudi nisu skloni redovitom mijenjanju četkica za zube pa one mogu biti deformiranog oblika zbog dugotrajnog korištenja što će dovesti do dodatnog oštećenja oralne sluznice i zuba i dodatni su izvor infekcija.

Trudnicama se prije savjetovalo da od početka četvrtog mjeseca pa do kraja laktacije uzima tablete fluora, ali savremeno shvatanje smatra da takav način ne jamči bolju čvrstoću djetetovih zuba. Tablete otopljene u ustima

više djeluju na majčine zube. Najnovija saznanja daju prednost sadržaju i djelovanju fluora iz sline pa je direktna upotreba fluora učinkovitija.

Od trudnice se očekuje da se svaka tri mjeseca javlja na preglede u stomatološku ordinaciju kako bi se na vrijeme moglo utjecati na poboljšanje postojećeg stanja. Relativno često se dešava da žene u poodmkloj trudnoći imaju po nekoliko gangrenoznih zuba ili zaostalih korijenova što predstavlja idealan osnov dentogenih infekcija, koje nekada mogu vrlo ozboljno da ugroze zdravstveno stanje majke i fetusa.

Trudnica bi trebala da ima saniranu usnu šupljinu i da sprovodi besprekornu oralnu higijenu posebno za vrijeme trudničkih dana. Za vrijeme trudničkih dana trebala bi da se riješi i negativnih navika i poroka, kao što je pušenje. Briga o telu podrazumeva prestanak pušenja. Pušenje tokom trudnoće dovodi do rađanja deteta manje porođajne težine, ali i dugoročno slabi bebino zdravlje. Takođe može da dovede do komplikacija, poput pretećeg pobačaja.

U trudnoći počinje prevencija zdravlja zubi potomstva, jer će se trudnica poučiti o osnovnim preventivnim zaštitnim zubozdravstvenim mjerama u dojenčeta.

6. PRIBOR ZA HIGIJENU USNE ŠUPLJINE I TEHNIKA PRANJA ZUBI

Osnovni pribor za higijenu usne šupljine odraslih tako i trudnica je:

- Mehanička četkica za zube-postoje mnoge varijacije, a najefikasnije su mekane ili ultra mekane sa velikim brojem vlakana, jer takve ne oštećuju zubno meso niti caklinu zuba.

- Električne četkice za zube

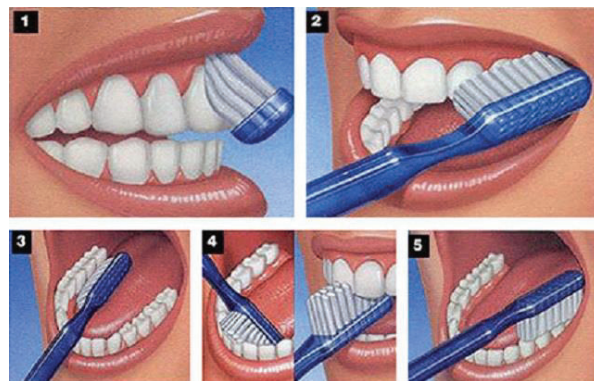
- Dentalni irigatori ili tuševi-vrh se postavi u interdentalnu papilu i zadrži na tom mjestu nekoliko sekunda, rade na principu mlaza vode. Ne koristi se u zamjenu za četkicu.

- Interdentalne četkice-koriste se za higijenu interdentalnih prostora

- Zubni konac-koristi se za čišćenje interdentalnih prostora. Uzme se oko 40 cm i omota oko srednjih prstiju obje ruke, pri čemu se ostavi oko 10 cm između prstiju. Postavi se na točku kontakta između dva zuba i lagano se spušta do gingive i vraća nazad do kontaktne točke. Za svaki zub treba uzeti novih 10 cm i paziti da se ne povrijedi gingiva.

- Interdentalni stimulatori-pogodni su za stimulaciju i masažu gingive pri čemu ju istovremeno prokrvljuju.

- Strugači za jezik-pogodan je za skidanje naslaga s jezika, ali jezik se može očetskati i s četkicom za zube.



Svaka trudnica trebala bi minimalno dva puta preti zube kao i posle svakog obroka ako je u mogućnosti. Za odrasle osobe pa tako i za trudnice najefikasnija tehnika pranja zuba se pokazala modificirana Bass metoda i Charters metoda, no najbolji način za odabir ispravnog načina četkanja zubi je prethodno utvrđivanje motoričkih sposobnosti svakog pojedinca.

Postoji više tehnika četkanja zuba i sve se su efikasnije od nepranja zuba, interdentalnih

prostora, gingive i jezika. Naučiti pacijente pravilnu tehniku četkanja zubi je kompleksna procedura koja zahtijeva vrijeme.

7. STOMATOLOŠKI ZAHVATI U TRUDNOĆI I SMJERNICE ZA LIJEČENJE U TRUDNOĆI

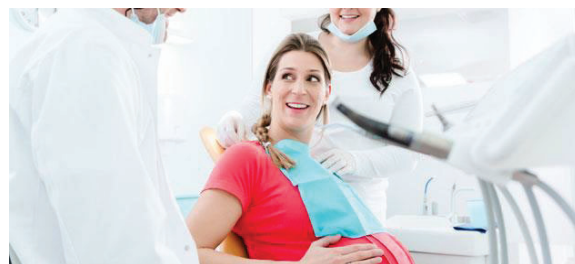
Po dolasku u ordinaciju stomatolog bi se trebao pobrinuti da trudnica ima ugodan, poluuspravan položaj u stolici kako bi se izbjegao pritisak maternice na donju šuplju venu (venu cavu inferior) i samim time nastanak sinkope. Ako se ipak dogodi sinkopa tokom zahvata, trudnicu treba staviti u položaj sa glavom u nivou ili malo ispod nivoa srca sa tijelom okrenutim na lijevo. Ovo se posebno odnosi na tretmane u toku trećeg trimestra trudnoće.

RTG snimanje treba izbjegavati u prvom trimestru trudnoće, a u daljnjem dijelu njegova upotreba je opravdana samo kada je to neophodno za tretman. Obavezna je zaštita olovnom kecljom i ovratnikom. Kad god smo u mogućnosti da odgodimo snimanje ili prologiramo za neko izvjesno vrijeme, najbolje posle poroda treba odgoditi.

Upotreba lokalnih anestetika u toku trudnoće nije štetna ali je poželjno da se izbjegavaju tokom prvog trimestra trudnoće. Uobičajena doza anestetika za stomatološki zahvat je dovoljno mala da bude uništena u jetri prije nego što dospije do fetalne cirkulacije. Anestetik izbora je 2% lidokain sa adrenalinom.

Svaki urgentni slučaj kod trudnica zahtijeva posjetu kod stomatologa bez obzira u kom trimestru se nalazi trudnica. Rutinski zahvati se izbjegavaju u prvom trimestru, ne zato što bi naštetili fetusu već više radi izraženog nagona na povraćanje. Idealni period za izvođenje stomatoloških zahvata je drugi trimestar i to između 16 i 20 sedmice trudnoće. U liječenju karijesom oboljelih zuba nema nikakvih ograničenja osim onih koji su vezani za upotrebu anestetika i

primjenu rendgen snimanja. Poželjno bi bilo endodontski zahvat odgoditi do iza poroda kada se stomatolog slobodnije može koristiti RTG snimcima. Ukoliko to nije moguće odgoditi, endodontski tretman se izvodi poštujući sva uobičajena pravila. Većina medikamenata koja se koristi u te svrhe nije štetna za plod.



Parodontološki tretman trudnica zasniva se na pravilnom i redovnom izvođenju mjera oralne higijene kako bi se minimizirale promjene na desnim praćene krvarenjem i preosjetljivošću usljed promjena hormonalnog statusa. Ne postoji kontraindikacija za upotrebu ultrazvučnog aparata u svrhu čišćenja zubnih naslaga. Sve oralno-hirurške intervencije se izvode uz primjenu lokalnih anestetika a da bi se izbjegla potreba za istim, sva stanja u kojima se očekuje bol, treba sanirati prije trudnoće.

Ponekad je, u stomatološkoj praksi, neizbježna upotreba lijekova tokom trudnoće, naročito antibiotika i analgetika.

Upotreba penicilina i cefalosporina je dozvoljena, ali u periodu dojenja treba biti oprezan jer svi oni u manjoj mjeri prelaze u majčino mlijeko te time postoji opasnost od senzibilizacije djeteta putem mlijeka. Zbog toga se savjetuje uzimanje lijeka u vremenu neposredno prije dojenja zbog male koncentracije lijeka u krvi. Gentamicin se izbjegava zbog ototoksičnosti. Tetraciklini uzrokuju diskoloraciju zuba i defekte zubne cakleni pa se ne preporučuju u trudnoći, kao ni tokom dojenja.

Od analgetika se izdvaja paracetamol (acetaminofen) kao najsigurniji lijek za korištenje u trudnoći. Pacijentice trebaju biti naučene da koriste ovaj lijek pri čemu maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 4 g/dan. Većina drugih analgetika se treba propisivati u najefikasnijoj terapijskoj dozi za najkraći vremenski period. Analgin, Andol, Caffetin i Coffadon su lijekovi koji se mogu naći u majčinom mlijeku te ih treba izbjegavati tokom dojenja.

8. ZAKLJUČAK

Trudnoća je najljepši period života svake žene također i fiziološko stanje koje dovodi do brojnih promjena u organizmu žene. Svaka žena i prije trudnoće trebala bi da ima saniranu usnu šupljinu i da pokazuje zavidan nivo zdravstveno-vaspitne pismenosti. Trudnoćom, budućoj majci treba da se posveti puno njege i brige, a i sama trudnica mora da posveti sebi puno više pažnje i njege. Samom brigom o sebi brine se i o nerođenoj bebi odnosno o pravilnom rastu i razvoju.

Tokom trudnoće usled disbalansa hormona dolazi do mnogih promjena u organizmu žene koje se odražavaju i na samu usnu šupljinu odnosno posljedice su moguće na zubima i sluznici.

Prevencijom oralne higijene u trudnoći sprečavaju se mnoga štetna djelovanja koja mogu imati utjecaja na pravilan rast i razvoj ploda.

Trudnica mora voditi računa o pravilnoj ishrani tokom trudnoće jer su nutritivni elementi jako važni za sami rast i razvoj još nerođenog djeteta.

Redovnim stomatološkim pregledima će se ukazati na pravilno održavanje oralne higijene, preventivne mjere i postupci koji se odnose ne samo na dentooralno zdravlje,

kao i stomatološki zahvati i smjernice za liječenje u trudnoći.

Prenatalnom zaštitom trudnica će svojom pozitivnom zdravstveno-vaspitnom prosvijećenošću uticati na vlastito dentooralno zdravlje i istovremeno uticati na zdravlje još nerođenog djeteta.

Prevenција i promocija dentooralnog zdravlja je važan segment očuvanja opšteg zdravlja čovjeka i u njemu moraju sudjelovati mnogi zdravstveni stručnjaci ne samo stomatolozi jer su oni u našoj sredini uglavnom zatrpani kurativnim zahvatima. Multidisciplinarni pristup ne samo zdravstvenih radnika nego i odgajatelja, učitelja, nastavnika, profesora te oni koji odlučuju o finansijama, zakonima, porezima i strategijama je put koji garantuje očuvanje opšteg zdravlja odnosno oralnog zdravlja.

LITERATURA

1. Nidžara Maglajlić (2001) Oralno zdravlje preventivni aspekti 63-65
2. Maglajlić N. et al, Organizacija i sadržaj rada stomatološke prevencije u trudnoći, Zbornik radova XXVI Naučni sastanak Pula 1985
3. Hraste J., Socijalna stomatologija i oralna epidemiologija, Školska knjiga Zagreb 1982 : 49-65
4. Dragutin Stanković, Goran Jovanović Problematika bolesti rizika u stomatološkoj praksi, SKC Niš 2001 : 246-252
5. Gregović V., Ivanović S.: Stomatohirurške intervencije u trudnoći. XV Stomatološka nedelja SR Srbije, Beograd, 1981., Stom. Glas. S., 1982.: 325-326
6. Leković V., Lekić P., Petrović V.: Antibiotici u stomatološkoj praksi. Naučna knjiga, Beograd, 1989, 59-92

7. Negovetić –Vranić D. prof. dr. sc.(2011) Topikalna upotreba fluorida u prevenciji karijesa u djece. Zagreb, Sonda, Stomatološki fakultet: (2) 21-23
8. Pavić S., Lubina L., Čučković –Bagić I.(2008) Kariogena i antikariogena hrana. Sonda, Stomatološki fakultet u Zagrebu; 16: 20-22
9. Zarevski P., Škrinjarić I., Vranić A(2005). Psihologija za stomatologe. Jastrebarsko Naklada Slap: 21-47, 45-155
10. Milan Marković () Ortodoncija: 31-34
11. Ambarkova V., Gorseta K.,Jankolovska M., Glavina D., Škrinjarić I.(2013) Učinak fluoridnih gelova i lakova na demineralizaciju/ remineralizaciju cakline u usporedbi s kompleksom CPP-ACP. Acta stomatol Croat, (47) 99-110
12. Barbosa T de S., Morais Turelli M.C., Nombredos-Santos M., Puppini-Rontani R.M., Duarte Gavisao M.B.(2013) The relationship between oral conditions, masticatory performance and oral health-related quality of life in children. Original Research Article. Archives of Oral Biology 58(9); 1070-1077
13. Colak H.,Dulgergil C.T., Dalli M., Hamidi M.M.(2013) Early childhood caries update: A review of causes, diagnoses, and treatments, J. Nat Sci Biol Med;4(1):29-38
14. Državni zavod za statistiku republike Hrvatske.(2017) Statistički ljetopis Republike Hrvatske, Zagreb
15. Divaris K.,Vann W.F.,Baker A.D.,Lee J.Y.(2012) Examining the accuracy of caregivers' assessments of young children's oral health status. J Am Dent Assoc. ;143(11):1237-1247
16. Hrvatska komora dentalne medicine.(2012) program promocije oralnog zdravlja u zajednici „Edukacijom do zdravlja zubi“ .
17. Hrvatska komora dentalne medicine.(2015)Epidemiološko istraživanje oralnog zdravlja u Republici Hrvatskoj (Oral health Survey-OHS))
18. Indian Dental Association(2018).Four types of Brushing Teeth –Modified Bass technique
19. Koch G., Poulsen S.(2005) Pedodoncija. Jastrebarsko Naklada Slap, 2005: 72-77, 119-144, 148-151, 253-256, 301-305.
20. Kusama T., Ota K.(2002) Radiological protection for diagnostic examination of pregnant women.Congenit Anom ; 42:10-14
21. Lučanin D., Despot Lučanin J.(2010) Komunikacijske vještine u zdravstvu. Jastrebarsko, naklada Slap :15-28
22. Ministarstvo zdravstva RH.(2015) Nacionalni program za preventivu i zaštitu oralnog zdravlja.
23. Moimaz S.A.S, Najara B. Rocha N.B, Garbin A.J.I., Cléa A.S. Garbin C.A.S, Saliba O.(2016)Influence of Oral Health on Quality of Life in Pregnant Women. AOL 29(2):186-193
24. Patil S., Thakur R.,Madhu K., Santhosh T. P., Gadicherla P.(2013) Oral Health Coalition: Knowledge, Attitude, Practice Behaviours among Gynaecologists and Dental Practitioners, J Int Oral Health; 5(1):8-15
25. Petričević N., Čelebić A., Baučić Božić M.,Rener-Sitar K.(2008)Oralno zdravlje i kvaliteta života: temelj suvremenog pristupa. Zagreb, Medix ,75: 62-66
26. Petričević N., Čelebić A., Baučić Božić M.,Rener-Sitar K.(2008)Oralno zdravlje i kvaliteta

- života: temelj suvremenog pristupa.
Zagreb, Medix ,75: 62-66
27. Pezelj-Ribarić S. i suautori (2013).
Oralno zdravlje uvijet za opće
zdravlje. Rijeka, Medri : 20-25, 40-
44
 28. Roberts J.F., Curzon M.E., Koch G.,
Martens L.C.(2010) Behaviour
Management Techniques in
Paediatric Dentistry. Journal of the
Eur Arch Paediatr Dent. ; 11(4):166-
174
 29. Tatalović Vorkapić S.(2013)
razvojna psihologija. Rani i
predškolski odgoj i obrazovanje,
Rijeka, Učiteljski fakultet: 19-38, 73-
81, 99-117, 143-145
 30. Vodanović M. (2007)Trudnoća i
zdravlje usne šupljine. Zdrav
život;5(49):58-

UPUTSTVO / UPUTA 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.

Prezimeni 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 ubutar 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, redoslijedom 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 of 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. prešampati niti se može objaviti pod sličnim naslovom i u izmjenjenom obliku.

Priredio: Prof .dr.sc. Mithat Tabaković
**KAKO NAPISATI NAUČNI
RAD**

*Akademsko pisanje je vještina – jedini
način da u tome budete uspješni jeste
kontinuiran rad i pisanje!*
Samuel Johnson

U svakodnevnom radu studenti, diplomci i postdiplomci se susreću sa izazovom kako napisati stručni, odnosno naučni rad (članak). Namjera nam je da na pojednostavljen i korektan način svima koji se žele baviti naučnim pisanjem, ponudimo simplifikaciju uputa kao doprinos da ovaj izazov učinimo u praktičnom smislu prihvatljivijim.

U pripremanju i nastajanju ovog teksta korišteni su različiti izvori i iskustva eminentnih stručnjaka u oblasti naučnog pisanja.

Pisanje naučnog rada zove se naučno pisanje i predstavlja uobičajeni način prenosa informacija. Ove informacije se prenose na dva načina: prvo publiciranje vlastitih istraživanja, kada svoje iskustvo prezentiramo drugim stručnjacima, drugo sistem naučnih publikacija služi kao najbolji izvor podataka i informacija iz kojih treba učiti. Postoje različite forme naučnih radova koje se razlikuju po obimu i sadržaju: esej, seminarski rad, prikaz knjige, Naučni rad (članak u naučnom časopisu), diplomski rad, master (magistarski rad), disertacija. Rukopisi trebaju biti napisani u odgovarajućem obliku, uz poštivanje uputa o pisanju.

Formu i sadržaj rada bira, odnosno predlaže sam autor. Rad može također nastati i na prijedlog mentora, odnosno može biti određen od strane akademske zajednice. Npr. seminarski rad se može pisati na odabranu ili zadatu temu. Bez obzira da li temu bira autor ili je ista zadata, pravila za pisanje naučnog rada su uvijek ista i moraju se dosljedno primjenjivati.

Elementi naučnog rada: a) naslovna strana, b) stranica teksta, c) odabir slova, e) sadržaj: problematiziranje (razrada) teme, f) citiranje, g) literatura, h) napomene, i) jezička uputstva.

Svaki rad mora imati naslovnu stranu. Izuzetak mogu biti članci pisani za naučne časopise. U vrhu naslovne strane treba da stoji naziv institucije (npr. Evropski Univerzitet Kallos Tuzla, Medicinski fakultet/Fakultet Zdravstvenih nauka). Na sredini strane stoji naslov rada, tj. naziv teme (npr. Arterijska hipertenzija u posebnim stanjima). U donjem lijevom uglu navodi se ime mentora, a u donjem desnom uglu ime autora. U dnu naslovne strane stoji mjesto i godina izrade teksta (npr. Tuzla, 2018.g.). Na naslovnoj strani se ne navode drugi podaci.

Korice i naslovnu stranu rada treba pisati slovima tipa Times New Roman, veličine 14 bold stilom. Naslov rada se piše slovima veličine 16 pts. Svi elementi korica se pišu

velikim slovima bold stilom. Elementi naslovne strane rada također se pišu velikim slovima, bold stilom. Podaci o mentoru, predmetu, studentu, mjestu i datumu se pišu malim slovima.

Stranica treba da ima standardne margine: 2,5 cm gore i dole, odnosno 3 cm lijevo i desno (standardna podešavanja u programu za pisanje na računaru). Ukoliko se mijenja veličina margina, gornja i donja margina moraju obavezno biti manje od margina sa strane.

Razmak između redova treba podesiti tako da jedna stranica teksta sadrži 35-40 redova (standardno podešeno u programu za pisanje na računaru, "srednji razmak"). Preporučuje se poravnanje stranica - justified. Diplomski rad treba da sadrži najviše 30 - 50 stranica teksta.

Osnovni princip pri izboru slova (font) je da bude lako čitljiv. Slova mogu imati svoj osnovni izgled, kao u prvom dijelu ove rečenice, ili mogu biti ispisana u kurzivu, boldirana, odnosno podvučena. Kurziv i boldirana slova se koriste kada želimo da naglasimo određeni dio teksta, odnosno kada želimo istaći ključne pojmove i definiciju. Najčešće se koristi tip slova Times New Roman, veličine 12. Veličina i tip slova su jednako važni kao i forma i sadržaj.

Sažetak (Abstract) predstavlja kratko poglavlje. Piše se na početku rada, ispod naslova. Predstavlja sadržaj napisanog u skraćenoj formi. Sažetak treba da bude jasan, koncizan i bez stranih riječi. Može se pojaviti i samostalno u sekundarnim publikacijama, akreditacijama. Sažetak može biti napisan u jednom pasusu (nestrukturiran), ili napisan u više kratkih pasusa (strukturiran). Obično se piše u pasivu i 3. licu. Sažetak može biti napisan i

na engleskom jeziku i ne sadrži reference i fusnote. U pisanju sažetka treba izbjegavati skraćenice. Sastav i sadržaj sažetka su određeni sastavom i sadržajem izvještaja o istraživanju ili saopštenju. U pisanju sažetka koriste se ključni izrazi iz izvještaja. Pisanje sažetaka često predstavlja izazov. U pravilu je ograničen na samo nekoliko stotina riječi. Većina časopisa dužinu sažetka ograničava na 150 - 300 riječi.

Sažetak sumira glavne elemente rada: razlog ili svrhu zašto je istraživanje rađeno, metode koje su korištene, glavne rezultate koji su dobijeni i zaključke koji iz rezultata proizilaze.

Veliki broj naučnih časopisa traži da se iza sažetka navede nekoliko najvažnijih, **ključnih riječi** koje se odnose na rad (Key words).

Predgovor nije obavezan dio diplomskog rada. Ukoliko rad sadrži predgovor, isti se navodi na samom početku rada, nakon naslovne stranice. U predgovoru autor navodi motive i razloge zbog kojih se opredjelio da piše o određenoj temi, zatim kome je rad namenjen, opisuje uslove i prilike sa kojima se sretao tokom izrade rada. Autor, također može izraziti zahvalnost svima koji su mu pomagali u izradi rada. Predgovor treba da sadrži najviše jednu stranicu teksta.

Sadržaj je obavezan dio diplomskog rada. Elementi sadržaja: a) naslovi i podnaslovi, b) numerisanje naslova i podnaslova (kao u tekstu rada), c) redni brojevi početnih stranica svih djelova rada. Sadržaj se najčešće nalazi na početku rada - prije uvoda, a poslije predgovora.

Riječ „sadržaj“ piše se velikim slovima tipa Times New Roman, veličine 14, bold stilom, sa po jednim razmakom između slova. **Naslove poglavlja** treba pisati

velikim slovima veličine 12, (bold). Naslove potpoglavlja pišemo malim slovima veličine 12 običnim stilom. Naslovi potpoglavlja, u odnosu na naslove poglavlja, treba da ubudu uvučeni udesno, približno do početka teksta prethodnog nivoa poglavlja odnosno potpoglavlja. Za kreiranje sadržaja koristi se funkcija references - table of contents (Office 2007). Za korištenje ove funkcije potrebno je prethodno svaki naslov poglavlja u tekstu označiti kao Heading 1, a naslove potpoglavlja kao Heading 2 ili Heading 3.

Tema diplomskog rada može biti povezana sa teorijskim ili praktičnim aspektima naučne discipline u oblasti istraživanja. Izradi diplomskog rada možemo pristupiti na dva načina: student prikuplja, strukturira, obrađuje i prezentira saznanja iz literature relevantna za temu, odnosno, implementira znanje koje je stekao analizom odgovarajuće literature u traženju načina za rješavanje teorijskih ili praktičnih problema. Ovo se može ostvariti na osnovu analize primjera iz prakse, obradom podataka, empirijskim istraživanjima, studijom slučajeva ili na neki drugi način. Problemiziranje teme je najvažniji dio rada. Na osnovu ovog dijela rada mentor će procijeniti razumjevanje i interpretaciju problema od strane kandidata u samom tekstu.

Uloga mentora je vrlo značajna u svim fazama izrade završnog rada. Saradnja mentora i studenta, odnosno kandidata, najčešće se realizuje na nivou konsultacija. Konsultacije predstavljaju važan i koristan oblik pomoći u izradi rada. Ovakav način saradnje može da olakša i ubrza pisanje rada i da značajno doprinese njegovom kvalitetu. Komunikacija mentora i studenta, odnosno

kandidata, može biti ostvarena i elektronskim putem.

Mentor je osoba koja usmjerava kandidata da pravilno izabere i formuliše temu, da preporuči literaturu koja je neophodna za izradu rada i da usmjeri kandidata na potrebne izvore za pisanje svoga rada. Mentor je obavezan da kandidatu pruži osnovne metodološke upute i smjernice za pisanje rada.

Korištenje tuđih tekstova je dozvoljeno samo uz saglasnost autora, u protivnom predstavlja plagijat. Prije nego se kandidat odluči da piše, potrebno je izvršiti pripremu npr.: da pročita literaturu koja je u vezi sa temom rada. Dobar tekst se lakše i bolje piše ako je kandidat dobro pripremljen. Naučni rad se sastoji: 1. uvod, 2. definicija 3. analiza, 4. zaključak.

Uvod zadaje najviše poteškoća. Većina autora se teško odlučuje da piše. Uvod treba da sadrži cilj rada, definiciju problema, sažet pregled prethodnih razmatranja problema i tezu koju kandidat nastoji potvrditi radom. Ukoliko sam rad sadrži nekoliko stranica, uvod ne smije biti duži od polovine strane. Uvod opširnijih radova može imati jednu ili više stranica (npr. doktorat). U uvodu ne treba pisati o stvarima koje nemaju poseban značaj. Cilj uvoda je da čitaoca upozna sa temom koja se obrađuje u radu, te da definira problem i predmet istraživanja, zatim da odredi cilj istraživanja, postavi opšte i posebne hipoteze, naznači koje metode istraživanja su korištene u radu, opiše sadržaj određenih dijelova rada, ukaže na teorijski i praktični značaj teme. Ukoliko rad nema predgovor, uvod može sadržavati elemente koji se obično navode u predgovoru.

Definicija sadrži određenje građe, metode, modele i terminologiju koja se koristi u radu. Preporučuje se da ne bude duža od

nekoliko rečenica i obično predstavlja sam dio uvoda.

Razrada teme predstavlja glavni dio rada i zauzima najviše prostora u radu. Sastoji se iz više djelova. U prvom dijelu čitaoc se upoznaje sa problemom, istorijatom nastanka problema, osnovnim pojmovima koji će biti korišteni u radu i sa dosadašnjim rezultatima istraživanja.

U drugom dijelu izlažu se činjenice, podaci i rezultati do kojih se došlo na osnovu vlastitih ili tuđih istraživanja, a u svrhu dokazivanja ili opovrgavanja postavljenih hipoteza. Treći dio predstavlja prijedlog mogućeg rešenja problema. Važno je na osnovu pročitano, steći vlastiti stav i argumentaciju (stav bez argumenata nema poseban značaj). Ovisno o temi rada, argumentacija može uvijek biti za i protiv. Potrebno je analizirati problem i pokušati ga povezati sa drugim problemima i pitanjima (različita dešavanja, promjene i slično).

Kvalitet teksta zavisiće upravo od pristupa problemu i načinu njegovog izlaganja, te umjeća u pisanju naučnog teksta.

Zaključak je važan jednako kao i ostali djelovi teksta. Bez dobrog zaključka, tekst gubi na svom kvalitetu. Zaključak mora biti logički osmišljen (npr. ako u analitičkom djelu iznosimo stav i argumente da je neki od navoda pozitivna pojava, u zaključku ne može stojati suprotno). Drugim riječima, zaključak treba da proističe iz analitičkog djela stava i navedene argumentacije. U zaključku se iznose rezultati do kojih se došlo u razradi teme, mogu se istaći najvažnije konstatacije glavnog dijela rada, te potvrditi ili odbaciti hipoteze postavljene u uvodu. U zaključku ne navodimo tabele, ilustracije, citate i fusnote. Zaključak ne treba da bude duži od jedne, maksimalno dvije stranice teksta.

Citiranje predstavlja izvor informacija koje su upotrebljene u istraživanju. Citirati u tekstu je neophodno kada god se spomene prethodno napisani rad. Načешće koristimo tri načina citiranja: 1. Vankuverski (citiranje po redosljedu pojavljivanja), 2. Harvardski (citiranje imena i godina) i 3. Abecedno-numerički sistem, koji predstavlja zapravo kombinaciju prethodna dva sistema. Citati se stavljaju u znake navoda. Ukoliko je iz citata izostavljeno nekoliko riječi onda je potrebno taj dio staviti u zagradu i tri tačke unutar njih. Ako izostavimo nekoliko rečenica iz citata, izostavljeni dio se zamjenjuje zagradom i sa tri crtice. Citati iz sadržaja napisanih na stranom jeziku, se prevode osim kada ne postoje posebni naučni razlozi da se tekst zadrži u originalu. Pravilno upotrebljeni citati daju tekstu poseban kvalitet. Treba izbjegavati nekritičnu upotrebu citata, posebno kada nisu od bitnog značaja za sam tekst.

Literatura predstavlja obavezni dio svakog naučnog teksta. Navodi se na kraju rada kao popis literature korištene tokom pisanja. Literatura ne smije biti izmišljena (u radu moraju postojati jasne naznake da se autor koristio navedenom literaturom poput citata, fusnota i slično).

Spisak literature se pravi po abecednom redu i predstavlja kombinaciju Harvardskog i Vankuverskog sistema. Ukoliko su četiri ili više autora pisali jedno djelo, navodi se samo ime i prezime prvog autora. Imena drugih autora se zamenjuju skraćenicom i dr., kada je rad na našem jeziku, odnosno et al. ukoliko je riječ o stranom jeziku. Spisak literature se može praviti po značaju literature koja je korištena. Pravo je autora da u saradnji i dogovoru sa mentorom, odabere način navođenja literature.

Svaki časopis preferira svoj način pisanja referenci. Preporučuje se da autor

prethodno pročitati uputstvo časopisa u koji želi poslati, odnosno objaviti svoj rad.

Primjer popisa literature:

Kahan BD, Ponticelli C: Established immunosuppressive drugs: clinical and toxic effects. In: Kahan BD, Ponticelli C (eds): Principles and practice of renal transplantation. Martin Duniz Ltd. 2000; 349- 405.

Karamehić J. i sar., "Transplantacija bubrega", Sarajevo-New Haven, 2004.

Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ, Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. Am Transplant 2003 Feb, 3(2) 178-85.

Ležaić V, Đukanović Lj, Blagojević Lazić R, Radivojević D, Marković V, Petronić V, Borić Z, Marinković J: Living related kidney donors over 60 years old. Transplant Intl 1996;9: 109-114.

Ukoliko je literatura korištena sa sajta (elektronska) potrebno je navesti punu adresu i datum kada je izvršen uvid na sajtu (google, wikipedia i slični sajtovi ne mogu biti navedeni kao literatura).

Kada u svom tekstu želimo da nešto napomenemo ili da navedemo referencu koju smo citirali, potrebno je da napomenu navedemo u dnu strane (fusnota). Fusnote se jednostavno dodaju i automatski numerišu izborom opcije u programu za pisanje na računaru (Insert/Footnotes). Ako se u fusnoti ponavlja ista referenca, onda se umjesto čitave reference stavlja naznaka Isto ili Ibidem (Ibid).

Ilustracije su sastavni dio rada. Upotrebljavaju se za jednostavnije i sažetije prikazivanje pojava koje su deskriptivno obrađene u tekstu: tabele, grafikoni i šeme.

Tabela je sistematski pregled podataka o karakteristikama posmatrane pojave koji su dobijeni grupisanjem prikupljenih i obrađenih pojedinačnih podataka. Svaka ilustracija u radu treba imati redni broj i naslov, naznaku izvora podataka i eventualne napomene. Izvor podataka se obično navodi ispod ilustracije a ostali elementi iznad ilustracije. Elementi ilustracije treba pisati slovima veličine 12, osim izvora i napomene u ilustracijama koje se pišu slovima veličine 10. Veličina slova u ilustracijama prilagođava se potrebama samog teksta.

Prilikom izrade diplomskog rada povremeno se javlja potreba da se nakon teksta u rad dodaju određeni prilozi kao što su: anketni upitnici, rezultati statističke analize, tabele sa podacima i sl. Svaki prilog treba da ima redni broj, naslov, izvor podataka i eventualno napomene. Pravila pisanja i način povezivanja teksta sa prilogom su isti kao kod ilustracija.

Obzirom da je uobičajeni pristup pisanja rada na računaru, potrebno je skrenuti pažnju na slijedeće: iza svake riječi je potreban razmak, poslije navoda znakova interpunkcije slijedi također razmak. Znakovi interpunkcije, znak za postotak i sl. pišu se zajedno riječju ili brojem iza kojeg slijede, bez razmaka. Nakon tih znakova u rečenici slijedi ponovno razmak. Skraćenice mjerne jedinice i oznake valutne jedinice odvojene su razmakom od broja koji im prethodi i razmakom od riječi koja slijedi. Ako iza neke riječi dolazi tekst u zagradi, između te riječi i početka zagrade potreban je razmak. Za isticanje pojedinih dijelova teksta preporučuje se koristiti kurziv (*italic* slova). Za pisanje formula preporučuje se upotreba editora formula (Insert – Object – Microsoft Equation 3). Formule se označavaju malom zagradom sa

rednim brojem formule i postavljaju se uz desnu marginu. Za sve simbole iz formule potrebno je napisati objašnjenje.

Znaci interpunkcije pišu se odmah po završetku riječi, bez razmaka. Poslije svakog znaka interpunkcije pravi se razmak, izuzetak su znaci koji idu u paru (zgrade, navodnici) kod njih se razmak piše ispred prvog i iza drugog znaka iz para. Primjer: materijalnost (značajnost), "iz prve ruke". Razmak se kuca i ispred naziva mjernih jedinica (20 GB, 85 Hz) i prije i poslije "putače" (1920 x 1080). Navod unutar navoda označava se jednoznačnim navodnikom.

Nazive firmi treba pisati bez navodnika i onako kako glase u originalu (Palmolive, Apple, Hewlett-Packard ...drugo).

Drugi nazivi se pišu kurzivom, onako kako glase u originalu (Loreal bath...SoundBlaster Live! Player 5...). Nazivi knjiga, filmova, časopisa i drugih izdanja pišu se pod navodnicima, ne kurzivom (italic). Koristi se "decimalni zarez" (1,55 MB, 10,7 GB, 4,6kg...). Sa tačkom se označavaju stotine u višecifrenim brojevima (7.000, 83.000, 15.770.500...). Cjene se zaokružuju i prevode (npr. 500 USD, 500 dolara).

U sklopu rečenice jednocifreni brojevi pišu se slovima ("Pretpostavimo tri scenarija.."), ali se u slučaju višecifrenih brojeva (označavaju se brojčano), mjerna jedinica piše takođe oznakom a ne slovima (75%, 32° C...). Godine se pišu arapskim brojevima i u skraćenom obliku ('90-tih), dok se vjekovi označavaju rimskim brojevima (XVI, u XX vijeku). Bez tačke se pišu samo osnovni brojevi (1 minut dnevno...), a svaka promjena broja u

padežu označava se tačkom (15. u mjesecu, u 42. godini života, u toku mjeseca...2017. godine...).

Najčešće skraćenice: a) skraćenice kod kojih se skraćivanje označava tačkom: br. (broj), tzv. (takozvani), ž.r. (ženski rod), uč. (učenik), i sl. (i slično), v.d. (vršilac dužnosti), str. (strana), tj. (to jest), o.g. (ove godine), god. (godina). b) skraćenice za mjere, veličine, novčane jedinice koje se pišu bez tačke: m (metar), g (gram), Hz (herc), USD (američki dolar), cm (centimetar), t (tona), EUR (euro), km (kilometar), l (litar), kg (kilogram), mg (miligram), dcl (decilitar), hl (hektolitar), GBP (britanska funta). Bez tačke se pišu i skraćenice: dr (doktor), gđa (gospođa), gđica (gospođica), mr (magistar), sa tačkom se piše: prof. (profesor) i g. (gospodin).

Strana vlastita imena pišu se na različite načine. Izvorno, onako kako se pišu u jeziku iz kojeg potiču, npr.: Albert Einstein (Albert Ajnštajn), Beethoven (Betoven), Shakespeare (Šekspir), Cambridge (Kembridž), New York (Njujork), München (Minhen); u tom slučaju se u zagradi piše kako se ime izgovara, i to kad se pominje prvi put.

Pojedine strane riječi ne prevodimo, pišemo ih onako kako se čitaju (hardver, softver...). Izuzetak su riječi koje nezgrapno zvuče navedene u transkripciji. Te riječi pišemo u originalu: download, browser....Kod manje poznatih stranih riječi ili ličnih imena, na prvom mjestu kada se pojavljuju u tekstu, pored transkripcije navodimo riječ ili ime onako kako se piše u originalu u zagradi i u kurzivu: "trejling (trailing) predstavlja..."

Obzirom na padeže strane riječi i nazivi proizvoda i firmi pišu se bez crtice (u HM.....,) osim, kada su upitanju skraćenice

(iz HM-a.....).U dvokomponentnim stranim riječima, nazivima i imenima promjenu u padežu trpi samo poslednja riječ nizu (Piter Drakera, umesto Pitera Drakera itd.)

Najčešće greške se javljaju kada zanemarujemo značenja skraćenica preuzetih iz stranih riječi. Tako se javljaju tzv. pleonazmi kao npr.: RAM memorija,DVD disk, LCD displej, selotejp traka... ili čak štaviše, oba dva, isto takođe, velika većina...

Pojmovi kao što su softver, hardver ili oružje su zbirne imenice. Tako ne postoje ni “različiti softveri” ili “različita oružja”, već “različit softver (npr. Za tabelarne proračune)” ili “različito oružje”. Nepravilno je reći “softverski alati”, već “alat”, a u množini mogu da budu “softverske alatke”.

Svi nazivi funkcija koje trpe “bezbolnu” promjenu u ženskom rodu pišemo poštujući biološki pol nositeljke funkcije (poslanica, lektorka, profesorka...). Oblici koji se završavaju na -ski ili -čki, pišu se malim slovima (tuzlanski... beogradskim putevima...).

Literatura:

1. Marušić Matko (ur): Uvod u znanstven rad u medicini, Medicinska naklada, Zagreb, 2008.
2. Silobrić Vlatko: Kako sastaviti, objaviti i ocjeniti znanstveno djelo, Medicinska naklada, Zagreb, 2003.
3. http://ppf.unsa.ba/Dokumenti/uputstvo_za_izradu_ms_rada.pdf (pristupljeno 30. 03. 2016).
4. 2016).
5. Popović V. Z.: Kako napisati i objaviti naučno delo, Akademska

misao i Institut za fiziku, Beograd, 2004.

6. Đurđev S. B.: Metodologija naučnog rada, Univerzitet u Novom Sadu PMF, Institut za geografiju, Novi Sad, 2000.