



ORIGINALNI NAUČNI RAD / ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLE



Efekti nehirurške dekompresije lumbalne kičme kod pacijenata sa diskus hernijom /
Effects of non-surgical decompression in patients with lumbar herniated disk

strana / page 9

ORIGINALNI NAUČNI RAD / ORIGINAL ARTICLE



Znanje o osteoporozi žena u postmenopauzi koje posećuju
ustanovu primarne zdravstvene zaštite /
Osteoporosis-related knowledge among postmenopausal women
attending primary health care services

strana / page 14

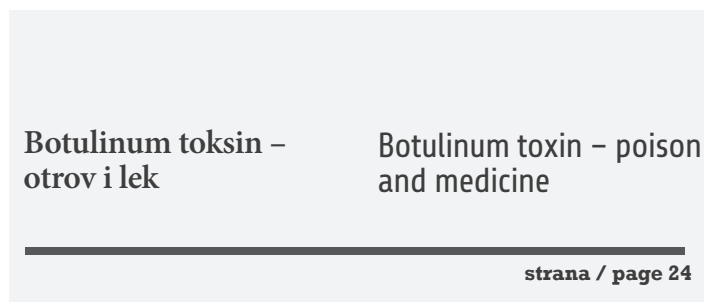
STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE



Navike u ishrani kod zdravstvenih i prosvjetnih rad-
nika /
Dietary habits within health and education profes-
sionals

strana / page 19

PREGLEDNI RAD / REVIEW ARTICLE

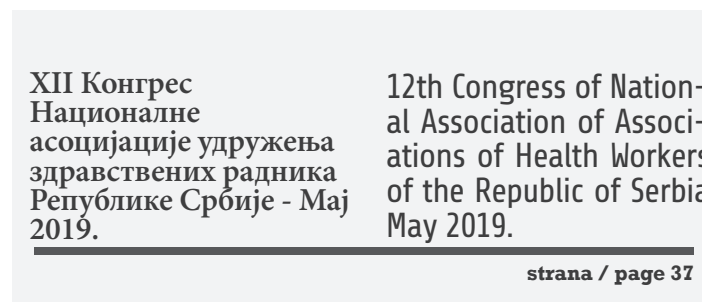


Botulinum toksin –
otrov i lek

Botulinum toxin – poison
and medicine

strana / page 24

HAJABA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT



XII Конгрес
Националне
асоцијације удружења
здравствених радника
Републике Србије - Мај
2019.

12th Congress of Nation-
al Association of Associ-
ations of Health Workers
of the Republic of Serbia
May 2019.

strana / page 37

Izdavači / Publishers

Visoka medicinska škola strukovnih studija Čuprija
Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" Čuprija
Srpsko lekarsko društvo Podružnica Čuprija
Društvo za neuronauke "Sozercanje iz Šumadije", Kragujevac
College of Applied Health Sciences Čuprija, Čuprija, Serbia
Institute for Public Health Čuprija "Pomoravlje" in Čuprija, Čuprija, Serbia
Serbian Medical Society Section Čuprija, Čuprija, Serbia
Society for Neuroscience "Sozercanje iz Sumadije", Kragujevac, Serbia

Vlasnik i nosilac autorskih prava© 2018 / Owner & Copyright© 2018

Visoka medicinska škola strukovnih studija Čuprija
College of Applied Health Sciences Čuprija, Čuprija, Serbia

Glavni urednik / Editor in Chief

Prof. dr Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

Izvršni urednik / Executive Editor

Dr sci. med. Christos Alexopoulos, Čuprija (SRB)

Pomoćnici urednika / Deputy Editors

Prof. dr Isidor Jevtović, Beograd (SRB)
Prof. dr Dragan R. Milovanović, Kragujevac (SRB)
Dr sci. med. Mile Despotović, Čuprija (SRB)

Uređivački odbor / Editorial Board

Prof. dr Dušan Đurić, Beograd (SRB)
Prof. dr Rade Grbić, Kosovska Mitrovica (SRB)
Prof. dr Srđan Milovanović, Beograd (SRB)
Prof. dr Dejan Petrović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Laslo Puškaš, Beograd (SRB)
Prof. dr Dragan Ravanić, Kragujevac, (SRB)
Prof. dr Predrag Sazdanović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Miroslav Stojadinović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Radmila Veličković Radovanović, Niš (SRB)
Doc. dr Darko Laketić, Beograd (SRB)
Doc. dr Svetlana Stojkov, Novi Sad (SRB)
Dr sci. med. Ljiljana Antić, Čuprija (SRB)
Dr sci. Slađana Arsić, Čuprija (SRB)
Dr sci. med. Momir Jovanović, Čuprija (SRB)
Dr sci. Jasmina Jovanović Mirković, Čuprija (SRB)
Mr sci. med. Miroslav Mitrović, Beograd (SRB)
Dr med. spec. Slobodan Gajić, Čuprija (SRB)
Dr med. spec. Ivica Jocić, Čuprija (SRB)

Izdavački savet / Publishing Council

Dr sci. med. Christos Alexopoulos, Čuprija (SRB)
Dr med. spec. Goran Radovanović, Čuprija (SRB)
Dr med. spec. Snežana Miletić, Čuprija (SRB)
Prof. dr Mihailo Pantović, Kragujevac (SRB)

Međunarodni uređivački odbor / International Editorial Board

Prof. Daniela Malnar, Rijeka (HRV)
Prof. Maja Račić, Feniks (USA)
Prof. Biljana Mijović, Foča (BIH)
Doc. Vladimir Biočanin, Travnik (BIH)
Asst. Prof. Jadranka Georgijevska, Skoplje (MKD)

Redakcija / Editorial Staff

Dipl. ing. el. Zoran Živković
Dipl. def. Jelena Aleksandrić
Dipl. ekon. Danilo Strugarević
Dr med. Vojislav Stanojević
Dr med. Andreja Todorović
Nikola Krstić

Redaktor i korektor za srpski jezik / Serbian Language Editing & Proofreading

Zorica Milenković, prof.

Redaktor i korektor za engleski jezik / English Language Editing & Proofreading

Dipl. filol. Tamara Ranisavljević
Mast. filol. Zorana Jurinjak

Dizajn / Design

Radisav Stanković, Zedesino, Beograd (SRB)

Tehnička obrada / Technical Editing

Zoran Živković, Niš (SRB)

Štamparija / Press

Štampa se ćirilicom i latinicom, na srpskom i engleskom jeziku /
Printed in Cyrillic and Latin, in Serbian and English language
Dizajn studio RP, Čuprija (SRB)

Tiraž / Circulation

200 primeraka / 200 copies
Izlazi polugodišnje / Issued semiannually

Godišnja pretplata / Yearly Subscription

Za pravna lica 4.000,00
Za fizička lica 2.000,00
Foreign Countries, 50,00 Euros

Instrukcije za plaćanje / Bank transfer instructions

Tekući račun 840-1380666-30, poziv na broj 2018; Visoka medicinska škola strukovnih studija Čuprija; za PONS Medicinski časopis; (kopije uplatnica slati na adresu časopisa)./
Intermediary: DEUTDEFFXXX (Deutsche Bank ag., F/M, Taunusanlage 12, Germany); Acc.with Bank: NBSRRSBBGXXX, Narodna banka Srbije (National Bank of Serbia-NBS), Belgrade, Nemanjina 7, Serbia; Beneficiary: RS3584000000003679047 COLLEGE OF HEALTH EDUCATION IN CUPRIA; Swift message: MT103 – EUR; (send a copy of payment on the journal address).

Adresa uredništva / Editorial Office Address

Visoka medicinska škola strukovnih studija Čuprija
PONS Medicinski časopis
35230 Čuprija, Bulevar vojske bb /
College of Applied Health Sciences Čuprija, Serbia
PONS Medical Journal
35230 Čuprija, Bulevar vojske bb, Serbia

Telefon / Phone

+381 (0)35 401 140

Faks / Fax

+381 (0)35 401 130

Elektronska pošta / E-mail

redakcija@ponsjournal.info

Internet sajt / Home Page

www.ponsjournal.info

Indeksiran / Indexed & Abstracted

SCIndeks, Index Copernicus

Skraćeni naslov / Abbreviated Title

PONS Med Č / PONS Med J

Prvi (nulti) broj PONS Medicinskog časopisa je izašao 3. juna 2004.
godine / The first (zero) issue of PONS Medical Journal was published on
3rd July 2004.

ISSN 1820-2411, eISSN 2406-1352, UDK 61, COBISS.SR-ID 115713804

SADRŽAJ / CONTENT

PONS Medicinski časopis / PONS Medical Journal

ORIGINALNI NAUČNI RAD / ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLE

- Antioxidant activity of *Juglans regia* L., Juglandaceae pericarp originated from Sumadija region /
Antioksidativna aktivnost perikarpa *Juglans regia* L., Juglandaceae poreklom iz Šumadije
Ksenija Kojičić, Vanja Tadić, Miroslav Sovrlić, Snežana Čupara 3
- Efekat nehirurške dekompresije lumbalne kičme kod pacijenata sa diskus hernijom /
Effect of non-surgical decompression in patients with lumbar herniated disk
Dragana Janković, Dragana Dragičević Cvjetković, Jelena Stanković 9
- Znanje o osteoporozi žena u postmenopauzi koje posećuju ustanovu primarne zdravstvene zaštite /
Osteoporosis-related knowledge among postmenopausal women attending primary health care services
Hristina Lazarević, Dragan R. Milovanović 14

STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE

- Navike u ishrani kod zdravstvenih i prosvjetnih radnika /
Dietary habits within health and education professionals
Gordana Magdelinić, Milorad Magdelinić, Nela Marinović, Srđan Živanović, Biljana Ilić 19

PREGLEDNI RAD / REVIEW ARTICLE

- Botulinum toksin – otrov i lek / Botulinum toxin – poison and medicine
*Svetlana Goločorbin-Kon, Aleksandra Mikov, Velibor Vasović, Nebojša Pavlović, Mladena Lalić-Popović,
Lucija Vasović, Saša Vukmirović, Sanja Kecman, Momir Mikov* 24

PREGLED LITERATURE / LITERATURE REVIEW

- Efikasnost procjene adherence i kompliance kod pacijenata sa hroničnim bolestima /
Efficacy of adherence and compliance assessment in patients with chronic diseases
Feka Pepić, Sabina Čongo, Edina Gafić, Vladimir Biočanin, Dušan Djurić 32

HAJABA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

- XII Kongres Nacionalne asocijacije udruženja zdravstvenih radnika Republike Srbije - Maj 2019 /
12th Congress of National Association of Associations of Health Workers of the Republic of Serbia May 2019... 37

IZVEŠTAJ SA SKUPA / CONFERENCE REPORT

2. Nacionalni kongres bolničke psihijatrije / 2nd National Congress of Hospital Psychiatry 38

ПРИКАЗ КЊИГЕ / BOOK REVIEW

- Лекови и бубрег у клиничкој пракси / Drugs and kidney in clinical practice
Dragan Milovanović 39

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /
Instructions for authors for the preparation of manuscripts 41
-

Antioxidant activity of *Juglans regia* L., *Juglandaceae* pericarp originated from Sumadija region

Antioksidativna aktivnost perikarpa *Juglans regia* L., *Juglandaceae* poreklom iz Šumadije

Ksenija Kojicic¹, Vanja Tadic², Miroslav Sovrlic¹,
Snezana Cupara¹

1. Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

2. Institute of Medical Plants Research "Dr Josif Pancic", Belgrade, Serbia

RECEIVED 27.06.2018.

ACCEPTED 02.09.2018.

Ksenija Kojičić¹, Vanja Tadić², Miroslav Sovrlić¹,
Snežana Cupara¹

1. Katedra za farmaciju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

2. Institut za proučavanje lekovitog bilja "Dr Josif Pančić", Beograd

PRIMLJEN 27.06.2018.

PRIHVAĆEN 02.09.2018.

ABSTRACT

Objective. The literature provides data on the antioxidant activity of different botanical parts of walnut (*Juglans regia* L., *Juglandaceae*) growing in various countries. This research has evaluated the antioxidant activity of pericarp (green husk) of unripe walnut fruit, originated from Sumadija region in Serbia.

Methods. The methanol extract of walnut husk was characterized by the total phenol and tannin content, while antioxidant evaluation was done by DPPH radical scavenging assay.

Results. It has been found that the antioxidant activity of walnut pericarp is within the range 25.32–79.35 % and is concentration dependent. The IC₅₀ is 1.223 mg/ml. The total phenol content was 119.8 mg GAE/g and tannin 2.645 %.

Conclusion. The investigated parameters of the green walnut pericarp from Sumadija region fit the range of values documented for different parts of walnut species growing in other areas in the world.

Key words: *Juglans*; nuts; antioxidants; phenols; tannins.

APSTRAKT

Cilj. U literaturi su dostupni podaci za antioksidativnu aktivnost različitih botaničkih delova oraha (*Juglans regia* L., *Juglandaceae*) koji raste u različitim zemljama. U ovom radu je određivana antioksidativna aktivnost perikarpa (zelene ljuske) nezrelog ploda oraha, sa stanistem u Sumadijskom regionu Srbije.

Metode. Metanolni ekstrakt perikarpa oraha je okarakterisan ukupnim sadržajem fenola i tanina, a antioksidativna aktivnost je ispitana DPPH metodom.

Rezultati. Utvrđeno je da se antioksidativna aktivnost perikarpa oraha nalazi u opsegu 25.32–79.35% i zavisi od koncentracije ekstrakta. Vrednost IC₅₀ je 1.223 mg/ml. Ukupni sadržaj fenola iznosio je 119.8 mg GAE/g, a tanina 2.645 %.

Zaključak. Ispitivani parametri perikarpa zelenog oraha iz šumadijskog regiona uklapaju se u opseg vrednosti dokumentovanih za različite delove vrsta oraha koje rastu u drugim oblastima u svetu.

Cljučne reči: *Juglans*; orasi; antioksidansi; fenoli; tanini.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Ksenija Kojicic, Miloša Obilica 68, 34220 Lapovo, Phone: +381 64 879 39 24, E-mail: ksenija.kojicic@gmail.com

Ksenija Kojičić, Miloša Obilića 68, 34220 Lapovo, Tel. 064 879 39 24, E-mail: ksenija.kojicic@gmail.com

INTRODUCTION

Walnut tree (*Juglans regia* L., Juglandaceae) has been found in a wide area throughout the world - from the Eastern Balkans to the Himalayas and Southwestern China. It grows as a tree, reaching 10-25 m in height, fruits being commonly used in the human diet.^{1,2} Its natural habitats have been found in Balkan region and Serbia.³ All parts of walnut tree have been evaluated for medicinal use. Preparations of walnut roots and leaves have been used in traditional medicine to treat diabetes, rheumatic pain, fever and skin diseases; while flowers have been used in the treatment of malaria and rheumatic pain.⁴⁻⁶ Immature walnut fruits have been used in Serbian traditional medicine for preparation of medicinal alcoholic beverage named "orahovača". Hypoglycemic properties of the leaves, bark and fruits have been demonstrated in experimental animal models. Walnut leaves reduced lipid level in streptozotocin-induced diabetic rats.^{6,8} Recent studies have also shown that this plant may possess analgesic and antimicrobial effect.⁹ Due to the high level of phenolic compounds, different parts of walnut tree have been evaluated for antioxidant properties, indicating potential anticancer and anti-inflammatory activity.^{9,10} The pericarp of walnut fruit (green husk) shows antioxidant, antiproliferative and antimicrobial activity.^{14,16-19}

Since there has not been data on the antioxidant activity of walnut husk from the species naturally distributed in Sumadija region of Serbia, the aim of this paper was to determine its phenol and tannin content, antioxidant activity and to compare it to the current information available on antioxidant activity of walnut parts from other regions.

MATERIALS AND METHOD

Plant material

Fresh, immature walnut fruits were collected in June 2017, in a small town of Lapovo in Sumadija region, Serbia. The plant material was identified by standard botanical keys for plant determination at Institute for Biology and Ecology at the Faculty of Science, University of Kragujevac, Serbia.^{3,11,12}

Extraction

The method used for extraction was maceration. The pericarp (green husk) was peeled off manually, chopped to pieces and mixed thoroughly with 500 ml of methanol. It was allowed to stand at room temperature in a closed glass container, protected from the light during five days, and followed by frequent agitation. The methanol extract was dried using a rotary vacuum evaporator at 40° C and stored in a desiccator until the experiment.

Determination of total phenolic content

The total phenol content was determined by Folin-Ciocalteu method.¹³ The procedure included mixing 100 µl of methanol extract with 0.75 ml of Folin-Ciocalteu reagent. The mixture was allowed to stand at 22° C. Sodium bicarbonate (0.75 ml of 60 g/l) solution was added after 5 min. The mixture was allowed to stand 90 min at 22° C. Absorbance was measured at 725 nm. Gallic acid (0-100 mg/l) was used for calibration of a standard curve. The calibration curve showed the linear regression at $r > 0.99$, and the results are expressed as milligrams of gallic acid equivalents per gram of dry extract weight (mg GAE/dw extract).

Evaluation of antioxidant activity

The total antioxidant activity of the plant extract was assessed by using 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging assay.¹⁴ The method uses the DPPH solution, which was prepared by adding 50 ml of 70% methanol to 0.002 g of DPPH. Samples of dry extract were restituted in methanol and filtered. The 4 plant extract samples were prepared in different concentrations (0.5, 1.0, 1.5 and 2 mg/ml). The mixture of a sample and DPPH solution was made by addition of 3600 µl of DPPH solution to 400 µl of extract sample, shaken and allowed to stand at room temperature for 30 minutes in dark place. The reduction of DPPH free radical was measured by the UV-VIS spectrophotometer. The absorbance was noted at 517 nm against a blank (methanol without plant extract). All tests were carried out in triplicate. Results were presented as the mean $\pm$ SD of three independent measurements. The radical scavenging activity was expressed as percentage of inhibition in all extract samples. This value was calculated using the following formula:

$$\% = ((A_0 - A_1) / A_0) \times 100,$$

where A_0 was absorbance of blank at $t = 0$ min; A_1 was absorbance of the sample at $t = 30$ min.

The total antioxidant activity is presented as the sample concentration required to scavenge 50% of the DPPH radicals (IC₅₀) which was calculated from regression equation for the concentration of extract and percentage inhibition, which was obtained by plotting the percent inhibition against the sample concentration. Lower IC₅₀ values correlate with higher antioxidant activity of the sample.

Determination of tannin content

The percentage content of tannins in plant extract was examined by the method described in the European Pharmacopoeia Ph. Eur. 7.0.15 Decoctions prepared from the investigated samples were treated with phosphomolybdic reagent in alkaline medium after and without treat-

ment with hide powder. The absorbance was measured by UV-VIS Spectrophotometer HP 8453, at λ_{max} 760 nm. The percentage content of tannins was expressed as pyrogallol (% w/w) and was calculated as the difference of absorbance of total polyphenols and polyphenols not adsorbed by the hide powder.

The results represent the mean of three determinations.

RESULTS

Scavenging effect of DPPH radical for concentrations of 0.5 mg/ml, 1.0 mg/ml, 1.5 mg/ml and 2.0 mg/ml of plant extract was 25.32 %, 41.96%, 57.17% and 79.35 %, respectively. We observed that the scavenging effect of DPPH radical was concentration dependent. Higher values of scavenging activity were associated with stronger concentrations of plant extract (Fig. 1).

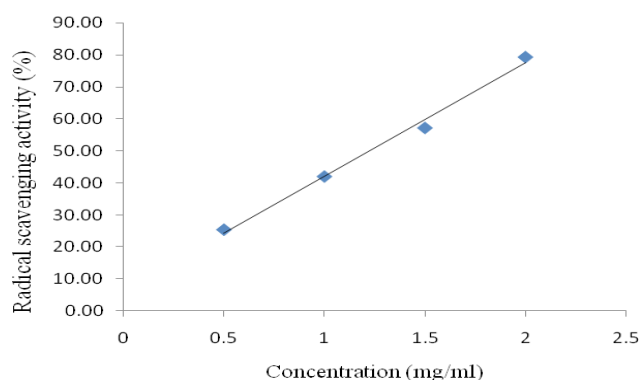


Figure 1. Antioxidant activity of walnut green husk extract.

The concentration of a sample required to scavenge 50 % of the DPPH radical (IC₅₀) was 1.223 mg/ml. The total phenol content in the investigated extract was 119.8mg GAE/g extract and the tannin content was 2.645 %.

DISCUSSION

The green pericarp of walnut fruit has captured the attention of researchers who attempted to evaluate its antioxidant activity.²⁰ In the absence of data for antioxidant activity of walnut pericarp from Sumadija region, we considered as a prerequisite to study this plant material.

All parts of walnut showed antioxidant activity - research has been carried on leaves, husks, seeds, fruits, shells, pellicles and kernels.^{10,16-29} Several different methods were equally employed for assessing antioxidant activity of different parts of walnut tree - FRAP (Ferric Reduction Antioxidant Power), Hydroxyl Radical Scavenging assay, Nitric oxide scavenging activity, β -carotene linoleate model system,

TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity), ABTS assay (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid), DPPH radical scavenging activity assay and DPPH using EPR (Electron Paramagnetic Resonance).^{10,16,17,22-29} Both IC₅₀ and EC₅₀ appear as suitable for reporting antioxidant activity of different walnut parts. Therefore, in our work, we used IC₅₀ to express the antioxidant activity of walnut pericarp (green husk).

The study conducted in Portugal investigated the antioxidant activity of pericarp extracts obtained by different solvents. Methanolic and petroleum ether extracts of different walnut parts (seed, husk and leaf) were compared.¹⁷ Methanol seems to be a good solvent for the extraction of compounds contributing to the antioxidant activity since all methanolic extracts showed higher antioxidant activity than petroleum ether extracts. Methanolic extracts were categorized in the following order - the highest antioxidant activity possessed seed extract (EC₅₀ 0.143 mg/ml), which was followed by leaf extract (EC₅₀ 0.199 mg/ml), and the last was green husk extract (EC₅₀ 0.412 mg/ml). Researchers concluded that methanol is more suitable for assessing antioxidant activity than petroleum ether, since the lowest value for antioxidant activity of a methanolic extract (husk) was still higher than the value for petroleum ether husk extract (0.412 mg/ml and 1.479 mg/ml, respectively).¹⁷ These findings could be explained by the difference in polarity of solvents. Petroleum ether is non-polar solvent and it has less ability to extract compounds which contribute antioxidant activity than polar solvents.

Researchers from Portugal compared the impact of solvent used for extraction on the antioxidant activity. The plant material was the green walnut husk. They found that highest antioxidant activity showed the extract made by the mixture of water and ethanol, followed by the mixture of water and methanol, pure methanol and pure ethanol (EC₅₀ 0.33 mg/ml, 0.34 mg/ml, 0.38 mg/ml, 0.49 mg/ml, respectively). The lowest antioxidant potential had aqueous green husk extract (EC₅₀ 0.72 mg/ml).¹⁸ Another research group from Portugal found that aqueous extract of walnut fruit husk, from different cultivars collected in Autumn, showed EC₅₀ 0.35 – 0.51 mg/ml. They connected the antioxidant activity to the total phenol content since they observed compatibility between stronger antioxidant activity and samples with higher content of phenolic compounds.²⁰

Another study of antioxidant activity of walnut methanolic extracts was performed on plant material from Iran, collected in September. It resulted in similar data - the descending order of values for antioxidant activity of different walnut parts was observed for several genotype species that were compared. The highest antioxidant activity had pelli-

cles, followed by husk, shell and kernels (EC50 0.15 mg/ml, 0.34 mg/ml, 0.41 mg/ml, and 0.77 mg /ml, respectively).²³

There was a study similar to our work which used unripe, green walnut husks collected in June, but the study employed a mixture of methanol and water for extraction. They obtained results corresponding to the previously reported range for antioxidant activity for different walnut parts (EC50 0.18 mg/ml).²⁸ Obtained antioxidant activity was higher than ours, but we assume that this may be due to the changed polarity of the solvent. We have used pure methanol for extraction, while they used the mixture of methanol/ water (60%).

We tried to evaluate the antioxidant activity of walnut husk extract originated from the plant growing in Sumadija region and compare it to the available data. Searching the literature data we found that data were presented as IC50 and EC50, since DPPH radical assay employs both values for giving information about the antioxidant activity of different plant parts and those solvents used for walnut extracts were: water, methanol and petroleum ether. We used methanol in our research, because the data indicate that it is the most suitable for the extraction of compounds that contribute to the antioxidant activity.¹⁷ We found that the antioxidant activity of walnut pericarp extract in our research was EC50 1.223 mg/ml, which is in accordance with data found for different walnut parts extracted by different solvents.^{17,20,28} The methanol extract of green walnut husk from Sumadija region showed lower antioxidant activity when compared to the methanol extract of walnut husk from Portugal or Iran. We assume that this difference in values for the antioxidant activity of the same walnut part extracted by the same solvent may be due to different habitat conditions and harvesting time which influences the ripening process of pericarp plant tissue. The researchers from Portugal and Iran collected the plant material that had fallen to the ground in the autumn, when fruits shed dry husk to the ground. In our research, however, the plant material was collected in June, while the fruit was unripe and still placed on the branches. Pericarp that was peeled off immature walnut fruit in our research did not fall off the fruit. Instead, it was still connected to the kernel and juicy due to the content of water in active plant tissue.

Antioxidant activity of *J. regia* pericarp has been attributed to different phenolic compounds.^{18,20} The total content of phenols documented in literature seems to depend on genotype, cultivars, environmental conditions and harvesting season as well as processing of the plant material and solvent used for extraction.^{18,21} Investigating the effect of different polarity solvents on walnut green husk phenol extraction, researchers from Portugal proved that the highest

amount of phenols was extracted by 50% aqueous solution of ethanol (84.46 mg GAE/g), followed by 50% aqueous solution of methanol (81.50 mg GAE/g), pure methanol (65.76 mg GAE/g) and pure ethanol (51.87 mg GAE/g). The lowest concentration of phenol compounds was found in green husk aqueous extract (40.39 mg GAE/g).¹⁸ Phenols found in other extracts of walnut husk are: different cultivars, aqueous extract (32.61 – 74.08 mg GAE/g), petroleum ether extract (25.06 mg GAE/g) and methanol/water extract (34.28 mg GAE/ 1g).^{17,20,28} Content of phenol compounds found in our research is higher than the previously reported data (119.8 mg GAE/g), including the data reported for content of phenols in extracts of the walnut husk – 50.18 mg GAE/g (collected in September, Portugal) and 26.2 mg/g GA and 29.5 mg GAE /g (collected in November, Turkey).^{17,29}

We present this data as the first results on antioxidant activity of walnut pericarp from Sumadija region. Based on previous studies that connected antioxidant potential of different walnut parts to the concentration of phenols in plant material, we tend to assume that antioxidant activity of our plant material is also a consequence of the total phenol content.²⁰⁻²⁹ However, we observe a discrepancy between the value of antioxidant activity and the content of phenolic compounds. Antioxidant activity of plant material in our research is lower than reported data, while the content of phenols is higher than the reported data. Though this may be due to the differences in harvesting time, solvents used for extraction or investigated cultivar; we consider that limitations of this work could be overcome by using simultaneously several validated techniques for estimation of antioxidant activity and further determination of all compounds that may influence antioxidant activity of *Juglans regia* L., Juglandaceae pericarp.

CONCLUSION

In our study, we determined antioxidant activity, the content of phenols and tannins of walnut green pericarp from Sumadija region. We found that investigated parameters for walnut green pericarp from Sumadija region fit the range of values documented for different parts of walnut species growing in other areas in the world. The promising continuation of this research could include following the fluctuations in the content of the tannins and phenolics in regards to the harvesting time.

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare that there are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Delaviz H, Mohammadi J, Ghalamfarsa G, Mohammadi B, Farhadi N. A review study on phytochemistry and pharmacology applications of *Juglans regia* plant. *Pharmacogn Rev* 2017; 11: 145-52.
2. Zhao MH, Jiang ZT, Liu T, Li R. Flavonoids in *Juglans regia* L. leaves and evaluation of in vitro antioxidant activity via intracellular and chemical methods. *Sci World J* 2014; 2014: 1-6.
3. Josifović M. Flora of SR Serbia. Belgrade. Srpska akademija nauka i umetnosti 1970. (in Serbian).
4. Mohammadi J, Mirzaei A, Azizi A, Rouzbehi A, Delaviz H. The effects of hydroalcoholic extract of *Juglans regia* leaf on histological changes of Langerhans islet in diabetic rats model. *Iran S Med J* 2012; 4: 293-301.
5. Mohammadi J, Saadipour K, Delaviz H, Mohammadi B. Anti-diabetic effects of an alcoholic extract of *Juglans regia* in an animal model. *Turk J Med Sci* 2011; 41: 685-91.
6. Mohammadi J, Delaviz H, Malekzadeh JM, Roozbehi A. The effect of hydro alcoholic extract of *Juglans regia* leaves in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25: 407-11.
7. Asgary S, Parkhideh S, Solhpour A, Madani H, Mahzouni P, Rahimi P. Effect of ethanolic extract of *Juglans regia* L. on blood sugar in diabetes-induced rats. *J Med Food* 2008; 11: 533-8.
8. Gholamreza K, Hossein B. Effects of walnut leaf aqueous extract on blood sugar and lipids in male diabetic rats. *Saudi Med J* 2008; 29: 1350-2.
9. Shah TI, Sharma E, Ahmad G. *Juglans regia* Linn: a phytopharmacological review. *World J Pharm Sci* 2014; 2: 364-72.
10. Pereira JA, Oliveira I, Sousa A, et al. Walnut (*Juglans regia* L.) leaves: phenolic compounds, antibacterial activity and antioxidant potential of different cultivars. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 2287-95.
11. Javorka S, Csapody V. Iconography Flora of South-Eastern and Central Europe. Budapest: Academiai kido, 1979 (In Latin)
12. Tutin T.G, Burges N.A, Chater A.O, et al. *Flora Europaea*. 2nd ed. Cambridge. Cambridge University Press, 1993; 1:67.
13. Velioglu YS, Mazza Gao L, Oomah BD. Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables, and grain products. *J Agric Food Chem* 1998; 46: 4113-7.
14. Stanojevic Lj, Stankovic M, Nikolic V, et al. Antioxidant activity and total phenolic and flavonoid contents of *Hieracium pilosella* L. extracts. *Sensors* 2009; 9: 5702-14.
15. European Pharmacopoeia Commission. Determinations of tannins in herbal drugs. In: *European Pharmacopoeia* 7th ed. Council of Europe, Strasbourg Cedex, France, 2014.
16. Wenzel J, Storer Samaniego C, Wang L, et al. Antioxidant potential of *Juglans nigra*, black walnut, husks extracted using supercritical carbon dioxide with an ethanol modifier. *Food Sci Nutr* 2016; 5: 223-32.
17. Carvalho M, Ferreira PJ, Mendes VS, et al. Human cancer cell antiproliferative and antioxidant activities of *Juglans regia* L. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 441-7.
18. Fernández-Agulló A, Pereira E, Freire MS, et al. Influence of solvent on the antioxidant and antimicrobial properties of walnut (*Juglans regia* L.) green husk extracts. *Ind Crop Prod* 2013; 42: 126-32.
19. Alshatwi AA, Hasan TN, Shafi G, et al. Validation of the antiproliferative effects of organic extracts from the green husk of *Juglans regia* L. on pc-3 human prostate cancer cells by assessment of apoptosis-related genes. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 1-8.
20. Oliveira I, Sousa A, Ferreira IC, Bento A, Estevinho L, Pereira JA. Total phenols, antioxidant potential and antimicrobial activity of walnut (*Juglans regia* L.) green husks. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 2326-31.
21. Jakopic J, Veberic R, Stampar F. Extraction of phenolic compounds from green walnut fruits in different solvents. *Acta Agric Slov* 2009; 93: 11-5.
22. Sharma P, Ravikumar G, Kalaiselvi M, Gomathi D, Uma C. In vitro antibacterial and free radical scavenging activity of green hull of *Juglans regia*. *J Pharm Anal* 2013; 3: 298-302.
23. Akbari V, Jamei R, Heidari R, Sfahlan AJ. Antiradical activity of different parts of Walnut (*Juglans regia* L.) fruit as a function of genotype. *Food Chem* 2012; 135: 2404-10.
24. Ren X, He L, Wang Y, Cheng J. Optimization extraction, preliminary characterization and antioxidant activities of polysaccharides from *Semen Juglandis*. *Molecules* 2016; 21: 1-14.

25. Negi AS, Luqman S, Srivastava S, Krishna V, Gupota N, Darokar MP. Antiproliferative and antioxidant activities of *Juglans regia* Fruit extract. *Pharm Biol* 2011; 49: 669-73.

26. Zhang Z, Liao L, Moore J, Wu T, Wang Z. Antioxidant phenolic compounds from walnut kernels. *Food Chem* 2009; 113: 160-5.

27. Labuckas D, Maestri D, Perello M, Martinez M, Lamarque A. Phenolics from walnut (*Juglans regia* L.) kernels: antioxidant activity and interactions with proteins. *Food Chem* 2008; 107(2): 607-12.

28. Rahimipana M, Hamedi M, Mirzapour M. Antioxidant activity and phenolic contents of Persian walnut (*Juglans regia* L.) green husk extract. *Afr J Food Sci Technol* 2010; 1: 105- 11.

29. Akin M, Arabaci G, Saki N. Total phenols, antioxidant potential and tyrosinase inhibitory activity of walnut (*Juglans regia* L.) leaf, husk and seed. *Asian J Chem* 2013; 25: 9337-40.

Efekat nehirurške dekompresije lumbalne kičme kod pacijenata sa diskus hernijom

Effect of non-surgical decompression in patients with lumbar herniated disk

Dragana Janković, Dragana Dragičević Cvjetković,
Jelena Stanković

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ Banja Luka,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

PRIMLJEN 02.08.2018.

PRIHVAĆEN 19.10.2018.

Dragana Jankovic, Dragana Dragicevic Cvjetkovic,
Jelena Stankovic

Institute of Physical Medicine and Rehabilitation „Dr Miroslav Zotović“ Banja Luka,
Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

RECEIVED 02.08.2018.

ACCEPTED 19.10.2018.

APSTRAKT

Cilj. Bol u leđima uzrokovan lumbalnom diskus hernijom ima veliki medicinski i socioekonomski značaj. Kontroverzno je pitanje optimalnog tretmana ovih pacijenata. Cilj rada je ispitati efekat intermitentne trakcije lumbalne kičme na funkcionalni status pacijenata sa diskus hernijom.

Metode. Prospektivnim istraživanjem je praćeno 90 pacijenata sa hroničnim bolom u leđima uzrokovanim lumbalnom diskus hernijom. Pacijenti su podijeljeni u tri grupe od po 30 pacijenata prema vrsti primijenjenih rehabilitacionih intervencija. Grupu A činili su pacijenti koji su provodili ambulantni fizikalni tretman (kineziterapija, elektroterapija i radna terapija) bez balneoterapije i intermitentne trakcije. U grupi B pacijenti su imali sve terapijske procedure kao i pacijenti iz grupe A uz balneoterapiju (hidroterapiju i peloid), ali bez intermitentne trakcije, dok su u grupi C svi pacijenti imali sve naprijed navedene terapijske modalitete. Svi pacijenti su provodili rehabilitacioni tretman jednom dnevno u trajanju od deset dana. Parametri praćenja ishoda rehabilitacije bili su: VAS bola, Schober indeks pokretljivosti lumbalne kičme i Oswestry indeks. U statističkoj analizi primijenjeni su Wilcoxon-Mann-Whitney i Kruskal-Wallis test.

Rezultati. Ispitivani uzorak od 90 pacijenata činilo je 53,3% muškaraca i 46,7% žena prosječne starosti $48,26 \pm 11,60$ godina. Kod sve tri grupe pacijenata na kraju rehabilitacijskog tretmana nađeno je visoko statistički značajno poboljšanje ($p < 0,05$), ali ova razlika između grupa nije statistički značajna ($p > 0,05$).

Zaključak. Dokazani su pozitivni efekti provedenog desetodnevnog rehabilitacionog tretmana tokom kojeg je provedena kineziterapija, elektroterapija i radna terapija. Nisu nađeni pouzdani dokazi o superiornosti primjene lumbalne trakcije u odnosu na ostale primijenjene rehabilitacione intervencije.

Ključne riječi: pomeranje intervertebralnog diskusa; terapija; rehabilitacija; trakcija; balneologija.

ABSTRACT

Objective. Back pain caused by lumbar herniated disc has a great medical and socioeconomic significance. The question of optimal treatment of patients with a lumbar herniated disc is still controversial. The aim of this study is to examine the effect of intermittent lumbar spine traction on the functional status of these patients.

Methods. A prospective study was followed by 90 patients with chronic back pain caused by lumbar discus hernias, both sexes, an average age of 48.26 ± 11.60 years. Group A consisted of patients who performed ambulatory physical treatment without balneotherapy and intermittent lumbar traction. In group B patients had the same procedures like patients from group A, with balneotherapy but without intermittent traction, while in group C all patients had all of the above therapeutic modalities. All patients performed a ten-day rehabilitation treatment. Monitoring parameters were: VAS, Schober index and Oswestry index. Statistics analysis was done by SPSS version 19.0 by Wilcoxon-Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test. Value of $p > 0.05$ was considered as statistical significant.

Results. There was no statistically significant difference in the indicated parameter between groups. An analysis of the parameters monitored in all three groups of patients found a statistically significant improvement over the baseline ($p < 0.05$), but this difference between the groups did not reach statistical significance ($p > 0.05$).

Conclusion. The application of ten-day rehabilitation treatment, in the form of kinesiotherapy, electrotherapy and work therapy, is effective in patients with lumbar disc hernias. Reliable evidence of the superiority of lumbar application in relation to other applied rehabilitation interventions was not found.

Key words: intervertebral disc displacement; therapeutics; rehabilitation; traction; balneology.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dragana Janković, Slatinska 11, 78000 Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina, Tel. +38765711138, E-mail: dragicevicdr@gmail.com

Dragana Jankovic, Slatinska 11, 78000 Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, Phone: +38765711138, E-mail: dragicevicdr@gmail.com

UVOD

Bol u lumbalnom dijelu kičme je veliki zdravstveni problem u mnogim zemljama i ne može se reći da postoji saglasnost oko toga kad on prerasta u hronično stanje.¹⁻³ Hronični bol u donjem dijelu leđa je jedan od najčešćih muskuloskeletnih oboljenja. Za života 80% populacije biva pogođeno ovim stanjem, a od ukupnog broja 90% ljudi u roku 2-3 sedmice prestaje osjećati ove tegobe, dok se u 60-80% slučajeva taj bol ponovo javi u roku od godinu dana. Ovaj bol se počinje smatrati hroničnim kada traje duže od perioda od 7-12 sedmica.^{4,5} U Velikoj Britaniji procjene govore da je lumbalni bol najčešći pojedinačni uzrok izostajanja sa posla i da je odgovoran za 12,5% od ukupnog broja dana bolovanja.⁶ Liječenje bola u donjem dijelu leđa se smatra teškom problematikom zbog nedostatka saglasnosti kojom metodom ga je najbolje tretirati. Efikasnost mnogih terapijskih agensa nije sigurna, a i odgovarajuća terapija nije poznata.^{7,8} Cilj rada je ispitati efekat intermitentne trakcije lumbalne kičme na funkcionalni status pacijenata sa diskus hernijom.

BOLESNICI I METODE

Prospektivnim istraživanjem praćeno je 90 pacijenata sa hroničnim bolom u leđima uzrokovanim lumbalnom diskus hernijom (verifikovanom MR), oba pola, starosti od 37 do 60 godina. Pacijenti su podijeljeni u tri grupe prema vrsti primijenjenih rehabilitacionih intervencija. Grupi A (n=30) činili su pacijenti koji su provodili ambulantni fizikalni tretman (kineziterapija, elektroterapija i radna terapija) bez hidro, peloidoterapije i intermitentne lumbalne trakcije. U grupi B (n=30) pacijenti su imali sve terapijske procedure kao i pacijenti iz grupe A uz balneoterapiju (hidroterapiju i peloid), ali bez intermitentne trakcije, dok su u grupi C (n=30) svi pacijenti imali sve naprijed navedene terapijske modalitete. Pacijenti u svim grupama provodili su rehabilitacioni tretman jednom dnevno u trajanju od deset terapijskih dana. Parametri praćenja ishoda rehabilitacije bili su: vizuelna analogna skala (VAS) za bol, Schober index pokretljivosti lumbalne kičme i Oswestry index. Statistička obrada podataka rađena je softverom SPSS verzija 19.0. U statističkoj analizi primjenjeni su parametri deskriptivne statistike, te Wilcoxon test i Kruskal-Wallis test. Vrijednost $p > 0,05$ smo smatrali statistički značajnim.

REZULTATI

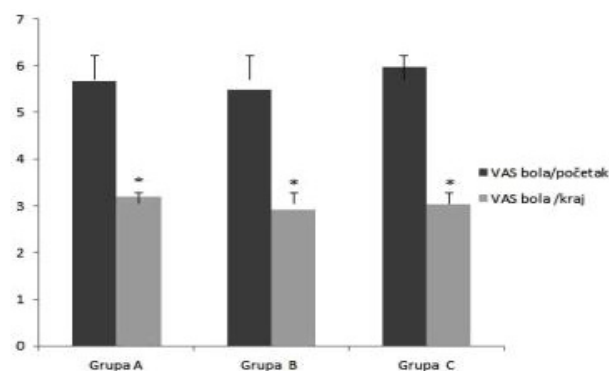
Ispitivani uzorak od 90 pacijenata činilo je 53,3% muškaraca i 46,7% žena prosječne starosti $48,26 \pm 11,60$ godina (Tabela 1). Statistički visoko značajno poboljšanje u smislu smanjenja bola u leđima nakon provedenog rehabilitacionog tretmana nađeno je kod sve tri grupe pacijenata ($p < 0,05$).

Tabela 1. Distribucija ispitanika prema životnom dobu.

Varijabla	Grupa A (N=30)	Grupa B (N=30)	Grupa C (N=30)	Ukupno
Godine starosti	$50,37 \pm 10,87$	$51,90 \pm 9,70$	$42,50 \pm 12,16$	$48,26 \pm 11,6$

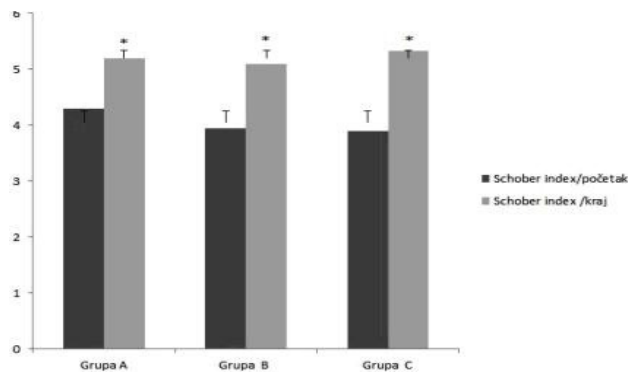
brojevi predstavljaju srednje vrednosti $\pm$ standardne devijacije

Nivo bola praćen VAS je statistički značajno smanjen kod pacijenata bez obzira na pripadnost grupama ($p < 0,05$) (Slika 1).



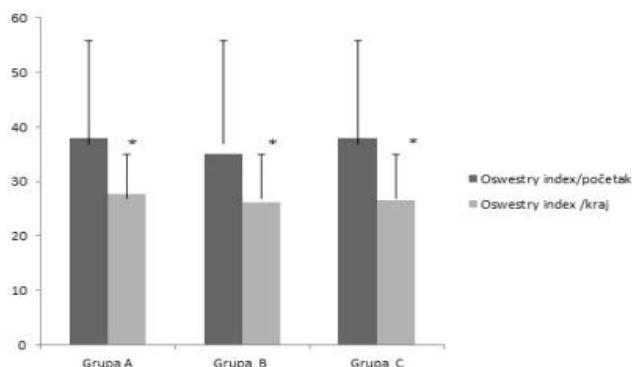
Slika 1. Uporedne vrijednosti VAS bola na početku i završetku rehabilitacionog tretmana u sve tri grupe pacijenata. * $p < 0,05$.

Mjerenjem pokretljivosti lumbalne kičme po Schober-u nađeno je statistički visoko značajno poboljšanje kod sve tri grupe pacijenata na završetku rehabilitacionog tretmana u odnosu na početne vrijednosti ($p < 0,05$) (Slika 2).



Slika 2. Uporedne vrijednosti Schober indexa pokretljivosti lumbalne kičme na početku i završetku rehabilitacionog tretmana u sve tri grupe pacijenata. * $p < 0,05$.

Kvalitet života pacijenata sa hroničnim bolom u leđima izazvanim lumbalnom diskus hernijom praćen preko Oswestry indeksa pokazuje na završetku tretmana visoko statistički značajno poboljšanje u odnosu na vrijednosti na početku istog kod pacijenata u svim grupama ($p < 0,05$) (Slika 3).



Slika 3. Uporedne vrijednosti Oswestry indeksa kod pacijenata na početku i završetku rehabilitacionog tretmana u svim grupama. * $p < 0,05$.

DISKUSIJA

Epidemiološke studije pokazuju da je oko 80% odraslog stanovništva doživjelo barem jedanput tokom života bol u kičmenom stubu.⁹ Kako liječiti 60-85% populacije, koja pati od tegoba u nekom periodu svog života zbog posljedica degenerativnog reumatizma najpokretnijih segmenata kičmenog stuba, a nemaju ni relativnu indikaciju za operativno lečenje?

Rehabilitacija predstavlja efikasnu metodu, kako u tretmanu nedefinisanih bolova u kičmenom stubu, tako i u postoperativnom tretmanu nefunkcionalnosti, koja se pojavljuje nakon operativnog zahvata i omogućava brz povratak pune pokretljivosti i samostalnog funkcionisanja pacijenta.¹⁰ Mnogi autori u svojim istraživanjima navode da psihološki i socijalni faktori imaju značajan uticaj na rezultat rehabilitacije kod hroničnog bola u leđima.¹¹

Veliki je broj modaliteta liječenja stanja hroničnog bola u lumbalnom dijelu kičmenog stuba, kao što su terapije vježbanjem i manipulativne terapije, ali sve one nisu podržane strogom testiranju.¹² Postoje studije koje pokazuju benefit od kineziterapije kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom čemu svjedoči i naša studija.¹³⁻¹⁶

Ima autora koji govore u prilog pozitivnih efekata različitih elektroterapijskih modaliteta u terapiji hroničnog bola u leđima.¹⁷⁻¹⁹ Neke studije, međutim, ne govore u prilog benefita od elektroterapijskih procedura.^{20,21} Naša studija je pokazala da u kombinaciji sa kineziterapijom i radnom terapijom, primijenjene elektro procedure daju pozitivan efekat.

U posljednje vrijeme balneoterapija pokazuje zadovoljavajuće rezultate na ovom polju imajući u vidu njen analgetski, termički, hemijski i mehanički efekat na ljudsko tijelo. Sprovodi se ili kao samostalan modalitet liječenja ili sastavni dio spa terapije. Kao dodatak balneoterapiji, spa terapija upotrebljava i druge modalitete liječenja poput fizioterapije i terapije vježbanjem. Termin spa terapija je češći sinonim koji se koristi umjesto balneoterapija. Ona je u osnovi terapija za tretman muskuloskeletnih bolesti.²²⁻²⁴ Dobijen je srebrni dokaz (silver evidence) u djelotvornosti balneoterapije u osteoartritisu.²⁵

U dostupnoj literaturi postoji samo jedna meta-analiza koja obrađuje pet različitih studija. U ovoj analizi pretražene su baze podataka sa akcentom na američku i evropsku literaturu i to one koje se odnose na komplementarnu medicinu. Postoje ohrabrujući dokazi da spa i balneoterapija mogu biti efikasne u liječenju lumbalnog bola, dok s druge strane nije jasno da li bi ovakve vrste liječenja trebale biti sprovedene kao integralni dio banjskog liječenja ili se mogu organizovati i na drugim mjestima sa istim terapijskim efektima, ali uz manje troškove. U zemljama poput Velike Britanije i Sjedinjenih država koriste se ove metode liječenja, ali se i tamo smatraju komplementarnim - drugim metodama liječenja. U drugim zemljama one se posmatraju kao dio konvencionalne medicine. Balneoterapija i spa terapija se povezuju sa visokim troškovima liječenja, tako da su često na udaru kritike tako da je neophodno više dokaza o njihovoj cjelishodnosti.²⁶

Kulisch i Bender u svom radu su imali za cilj da uporede efikasnost termalne mineralne vode u odnosu na običnu vodu primjenjene u liječenju hroničnog bola u leđima prateći intenzitet bola prema VAS, mobilnost kičmenog stuba prema Schober indeksu i kvalitet života prema Oswestry indeksu.²⁷ Zaključili su da se balneoterapija sa upotrebom termalne vode može smatrati efikasnim modalitetom liječenja, posebno kada se sprovodi kao dopuna farmako- i fizioterapiji, i to zbog pozitivnih efekata po svim mjerenim parametrima.

Dogan i saradnici su u svojoj studiji takođe ispitivali efikasnost kombinovane metode liječenja termomineralnom vodom sa fizioterapijom u poređenju sa fizioterapijom upotrebom samostalno kod tretmana pacijenata sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa.²⁸ Iako je prosječna starost ispitanika po grupama bila veća u odnosu na prosječnu starost ispitanika ove studije, na kraju terapije su dobili značajno smanjenje bola po VAS-i, povećanje mobilnosti po Schober indeksu, kao i kvaliteta života po revidiranom Oswestry indeksu. Prema rezultatima koje donosi ova studija, balneoterapija zajedno sa fizioterapijom je efikasnija od same fizioterapije u segmentima koji se odnose

na otklanjanje bola, mobilnost i stepen invalidnosti kod pacijenata sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa.²⁸ Naša studija nije pokazala ovaj benefit vjerovatno zbog malog broja praćenih pacijenata.

U studiji francuskih autora sprovedenoj na 121 pacijentu, koji su imali hronični bol u donjem dijelu leđa, svi ispitanici su podijeljeni u dvije grupe.²⁹ Prva grupa tretirana je kompleksnom spa terapijom u trajanju 21 dan (balneoterapija mineralnom vodom, terapija blatom od 45 stepeni u trajanju 20 minuta i na kraju tuširanje pod visokim pritiskom u trajanju od dvije minute), dok je druga grupa liječena samo farmakoterapijom. Mjereni su Schober-ov indeks, rastojanje prstiju od poda, bol, pacijentovo samovrednovanje i upotreba analgetika. Svi parametri osim Schober-ovog indeksa i upotrebe analgetika pokazuju značajno poboljšanje neposredno nakon hidroterapije i 6 mjeseci nakon završetka liječenja i na taj način potvrđuju produženo pozitivno dejstvo ovakve vrste liječenja.

Guillemin i saradnici su sproveli studiju koja se odnosi na uticaj balneoterapije napacijente sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa (terapija u trajanju 3 sedmice) u poređenju sa rezultatima na vanbolničkom liječenju (pacijentima je bilo dozvoljeno uzimanje medicinskih proizvoda).³⁰ Mjerenjima na početku eksperimenta, 26-tog dana po početku terapije i 9 mjeseci nakon terapije, dobili su rezultate u smanjenju bola po VAS-i, povećanje mobilnosti kičmenog stuba i poboljšanje kvaliteta života i nakon terapije prema Oswestry indeksu.

Studije o primjeni lumbalne trakcije kao metode nehirurške dekompresije dale su oprečne rezultate. Neki autori govore u prilog njene primjene, dok dugi navede da je njen pozitivan efekat na poboljšanje funkcionalnog statusa kod pacijenata sa hroničnim bolom u leđima ispoljen u kombinaciji sa ostalim fizikalnim procedurama.³¹⁻³⁴ Ima i studija koje ne dokazuju pozitivne efekte lumbalne trakcije.³⁵ Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa navedenim studijama, jer nisu nađeni pouzdani dokazi o superiornosti primjene lumbalne trakcije u odnosu na ostale primijenjene rehabilitacione intervencije.

U zaključku, dokazani su pozitivni efekti provedenog desetodnevno rehabilitacionog tretmana tokom kojeg je provedena kineziterapija, elektroterapija i radna terapija. Nisu nađeni pouzdani dokazi o superiornosti primjene lumbalne trakcije u odnosu na ostale primijenjene rehabilitacione intervencije.

LITERATURA

1. Walker BF, Muller R, Grant WD. Low back pain in Australian adults; prevalence and associated disability. *J Manipulative Physiol Ther* 2004; 27: 238-44.
2. da Silva MC, Fassa AG, Valle NC. Chronic low back pain in a Southern Brazilian adult population: prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica* 2004; 20: 377-85.
3. Stranjalis G, Tsamandouraki K, Sakas DE, Alamanos Y. Low back pain in a representative sample of Greek population: analysis according to personal and socioeconomic characteristics. *Spine* 2004; 29: 1355-60.
4. Koes BW, Van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ* 2006; 332: 1430-4.
5. Van Tulder M, Koes B, Bombardier C. Low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 761-75.
6. Anderson GB. Epidemiological features of chronic low back pain. *Lancet* 1999; 354: 581-5.
7. Van Tulder MW, Koes BW, Boster LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. A systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 2128-56.
8. Zentner J, Schneider B, Schramm J. Efficacy of conservative treatment of lumbar disc herniation. *J Neurosurg Sci* 1997; 41: 263-8.
9. Hakkinen A, Ylinen J, Kautiainen H, et al. Pain, trunk muscle strength, spine mobility and disability following lumbar disc surgery. *J Rehabil Med* 2003; 35: 236-40.
10. Kuzdzal A, Magon G. Rehabilitation after surgical treatment of lumbar disc herniation: overview of clinical studies and suggestions of management. *Med Rehabil* 2007; 11: 6-12.
11. Choi G, Raiturker PP, Kim MJ, Chung DJ, Chae YS, Lee SH. The effect of early isolated lumbar extension exercise program for patients with herniated disc undergoing lumbar discectomy. *Neurosurgery* 2005; 57: 764-72.
12. Atlas SJ, Nardin RA. Evaluation and treatment of low back pain: an evidence-based approach to clinical care. *Muscle Nerve* 2003; 27: 265-84.
13. Henchoz Y, de Goumoëns P, Norberg M, Paillex R, So AK. Role of physical exercise in low back pain rehabilita-

tion: a randomized controlled trial of a three-month exercise program in patients who have completed multidisciplinary rehabilitation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35: 1192-9.

14. Stuber KJ, Bruno P, Sajko S, Hayden JA. Core stability exercises for low back pain in athletes: a systematic review of the literature. *Clin J Sport Med* 2014; 24: 448-56.

15. Searle A, Spink M, Ho A, Chuter V. Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2015; 29: 1155-67.

16. Bachmann S, Oesch P. Physiotherapy and rehabilitation for low back pain. *Ther Umsch* 2013; 70: 543-8.

17. Pivec R, Minshall ME, Mistry JB, Chughtai M, Elmallah RK, Mont MA. Decreased opioid utilization and cost at one year in chronic low back pain patients treated with transcutaneous electric nerve stimulation (TENS). *Surg Technol Int* 2015; 27: 268-74.

18. Hazime FA, de Freitas DG, Monteiro RL, et al. Analgesic efficacy of cerebral and peripheral electrical stimulation in chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind, factorial clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 7. (doi: 10.1186/s12891-015-0461-1).

19. Tousignant Laflamme Y, Laroche C, Beaulieu C, Bouchard AJ, Boucher S, Michaud Letourneau M. A randomized trial to determine the duration of analgesia following a 15- and a 30-minute application of acupuncture-like TENS on patients with chronic low back pain. *Physiother Theory Pract* 2017; 33: 361-9.

20. Ebadi S, Henschke N, Nakhostin Ansari N, Fallah E, van Tulder MW. Therapeutic ultrasound for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD009169. (doi: 10.1002/14651858.CD009169.pub2).

21. Gladwell PW, Badlan K, Cramp F, Palmer S. Direct and indirect benefits reported by users of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic musculoskeletal pain: qualitative exploration using patient interviews. *Phys Ther* 2015; 95: 1518-28.

22. Bender T, Karagulle Z, Balint G, Gutenbrunner C, Balint P, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int* 2005; 25: 220-4.

23. Sukenik S, Flusser D, Abu-Shakra M. The role of spa therapy in various rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25: 883-97.

24. Kulisch A, Bender T, Nemeth A, Horvath K. Effect of thermal water and adjunctive electrotherapy on chronic low back pain: a double-blind, randomized, follow-up study. *J Rehabil Med* 2009; 41: 73-9.

25. Verhagen A, Bierma Zeinstra S, Lambeck J, et al. Balneotherapy for osteoarthritis. A Cochrane review. *J Rheumatol* 2008; 35: 1118-23.

26. Pittler MH, Karagulle MZ, Karagulle M, Ernst E. Spa therapy and balneotherapy for treating low back pain; meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology* 2006; 45: 880-4.

27. Kulisch A, Bender T, Nemeth A, Horvath K. Effect of thermal water and adjunctive electrotherapy on chronic low back pain: a double-blind, randomized, follow-up study. *J Rehabil Med* 2009; 41: 73-9.

28. Dogan M, Sahin O, Elden H, Hayta E. Additional therapeutic effect of balneotherapy in low back pain. *South Med J* 2011; 104: 574-8.

29. Constant F, Collin JF, Guillemni F, Boulange M. Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain; a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1995; 22: 1315-20.

30. Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation for low back pain. *Phys Ther* 2001; 81: 1641-74.

31. Karimi N, Akbarov P, Rahnama L. Effects of segmental traction therapy on lumbar disc herniation in patients with acute low back pain measured by magnetic resonance imaging: a single arm clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2017; 30: 247-53.

32. Chow DHK, Yuen EMK, Xiao L, Leung MCP. Mechanical effects of traction on lumbar intervertebral discs: a magnetic resonance imaging study. *Musculoskelet Sci Pract* 2017; 29: 78-83.

33. Demirel A, Yorubulut M, Ergun N. Regression of lumbar disc herniation by physiotherapy. Does non-surgical spinal decompression therapy make a difference? Double-blind randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2017; 30: 1015-22.

34. Madson TJ, Hollman JH. Lumbar traction for managing low back pain: a survey of physical therapists in the United States. *J Orthop Sports Phys Ther* 2015; 45: 586-95.

35. Thackeray A, Fritz JM, Childs JD, Brennan GP. The effectiveness of mechanical traction among subgroups of patients with low back pain and leg pain: a randomized trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016; 46: 144-54.

Znanje o osteoporozi žena u postmenopauzi koje posećuju ustanovu primarne zdravstvene zaštite

Osteoporosis-related knowledge among postmenopausal women attending primary health care services

Hristina Lazarević, Dragan R. Milovanović

Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

PRIMLJEN 21.01.2019.

PRIHVAĆEN 01.02.2019..

Hristina Lazarevic, Dragan R. Milovanovic

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

RECEIVED 21.01.2019..

ACCEPTED 01.02.2019..

APSTRAKT

Cilj. Procenat žena obolelih od osteoporoze iz godine u godinu se povećava i s tim u vezi cilj rada bio je da se proceni znanje žena u postmenopauzi o osteoporozi i faktorima rizika, kako bi se sprovele adekvatne preventivne mere.

Metode. Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka, po metodologiji ankete, u Domu zdravlja u Kragujevcu, tokom 2017. i 2018. godine. U studiju su bile uključene žene posle menopauze, starosti preko 50 godina, nezavisno od toga da li boluju od osteoporoze ili ne. Procena znanja vršena je na osnovu OKAT-S (Osteoporosis Knowledge Assessment Tool - Shorter Version) upitnika. Prikupljeni su sledeći podaci o faktorima rizika za osteoporozu: starost, početak i trajanje menopauze, upotreba cigareta, životni stil, redovno izlaganje sunčevoj svetlosti, korišćenje suplemenata vitamina D ili kalcijuma. Podaci su analizirani korišćenjem deskriptivne statistike i testiranjem hipoteze, pri $p \leq 0.05$.

Rezultati. Ukupno 200 ispitanica, prosečne dobi od 63,6 godina (standardna devijacija 8,5) odgovorilo je na upitnik. Dve ispitanice su tačno odgovorile na sva pitanja, dok 26 ispitanica nije tačno odgovorilo ni na jedno postavljeno pitanje. Nivo njihovog znanja (prema tačnim odgovorima) varirao je od 24.0% do 80.0% ispravnih odgovora. Kod ispitanica u studiji upotreba suplementata vitamina D (32%-da, 68%-ne) i suplemenata kalcijuma (30%-da, 70%-ne) je bila mala, dok je dnevno izlaganje sunčevim zracima (minimum 15 minuta dnevno) bilo zadovoljavajuće (92%-da, 8%-ne).

Zaključak. Znanje žena u postmenopauzi o osteoporozi je vrlo oskudno što zahteva planiranje i sprovođenje odgovarajućih mera edukacije.

Glavne reči: osteoporoza; žene; postmenopauza; znanje o zdravlju, stavovi, praksa; Srbija.

ABSTRACT

Objective. The percentage of women affected by osteoporosis is increasing from year to year and, in this regard, the aim of this work was to assess the knowledge on osteoporosis and risk factors of postmenopausal women, in order to implement adequate preventive measures.

Methods. The study was conducted as a cross-sectional, survey research, in the Health Center in Kragujevac, during 2017 and 2018. The study included postmenopausal women, aged over 50 years, regardless if they were suffering from osteoporosis or not. The assessment of knowledge was based on the OKAT-S questionnaire. The following data on risk factors for osteoporosis have been collected: age, menopause beginning and duration, smoking, lifestyle, regular sunbathing, supplementation with vitamin D or calcium. Data were analyzed using descriptive statistics and hypothesis testing, at $p \leq 0.05$.

Results. Total of 200 women, the mean age 63.6 years (standard deviation 8.5) responded to the questionnaire. The two women correctly answered all the questions, while 26 respondents did not answer exactly any question. The level of their knowledge (according to the correct answers) ranged from 24.0% to 80.0% of the accurate responses. In the study subjects, the uses of vitamin D supplements (32%-yes, 68%-no) and the calcium supplements (30%-yes, 70%-no) were low, while daily exposure to sunshine (minimum 15 minutes) was satisfactory (92% -yes, 8% -no).

Conclusion. The knowledge of postmenopausal women about osteoporosis is very deficient, which requires planning and implementation of appropriate educational measures.

Key words: osteoporosis; women; postmenopause; health knowledge, attitudes, practice; Serbia.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prof. dr Dragan R. Milovanović, Fakultet medicinskih nauka, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Tel/Faks: 034 306 800, E-mail: piki@medfkg.ac.rs

Prof. dr Dragan R. Milovanovic, Faculty of Medical Sciences, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone/Fax: +381 34 306 800, E-mail: piki@medfkg.ac.rs

UVOD

Osteoporoza je generalizovani skeletni poremećaj, koga karakteriše kompromitovana čvrstina kostiju.¹ To je progresivna, asimptomatska bolest, praćena niskom gustoćom kostiju i poremećajem strukture kosti, što rezultira povećanim rizikom od preloma. Smatra se da jedna od tri žene ima osteoporozu, a posebno je zabrinjavajuća postmenopauzalna osteoporoza, jer dovodi do povećanog rizika od preloma, uz dodatne negativne uticaje na zdravlje i kvalitet života starijih žena.² Osteoporoza je glavni uzrok fraktura kod starijih osoba, što u krajnjem dovodi do bola, invaliditeta, skupe rehabilitacije, lošeg kvaliteta života i pojave prerane smrti.³

Proces gubitka i formiranja kosti je na celularnom nivou posredovan osteoklastima, sa jedne strane, koji deluju na uklanjanje starijeg koštanog tkiva i osteoblastima sa druge strane, koji su uključeni u formiranje nove kosti. Kod mladih, zdravih žena se održava ravnoteža između ova dva procesa. Međutim, u toku menopauze javlja se nedostatak estrogena, što za posledicu ima aktivaciju kako osteoklasta tako i osteoblasta, pri čemu je aktivacija prvih dominantna, što dovodi do smanjenja koštane mase. Smatra se da je nedostatak estrogena glavni faktor koji doprinosi gubitku kostiju nakon menopauze.

Osteoporoza je glavni i sve veći javni zdravstveni problem razvijenim i zemljama u razvoju.⁴ Poznavanje faktora rizika i lečenja osteoporoze predstavlja glavne programe prevencije. Ključna komponenta u sprovođenju prevencije jeste obrazovanje pacijenata od strane zdravstvenog radnika, ali i razumevanje šta žene znaju o bolesti i u kojoj meri obavljaju mere prevencije. Međutim, uprkos medicinskom i socio-ekonomskom značaju osteoporoze u savremenom društvu istraživanja o znanju žena o toj bolesti su kod nas retka. U jednom od njih je korišćen specifičan uputnik, validiran za srpsko jezičko područje (Osteoporosis Knowledge Assessment Tool - Shorter Version - OKAT-S) kod blizu 150 žena u postmenopauzi, a rezultati su pokazali da je njihovo znanje o osteoporozi, uopšte uzev, bilo vrlo oskudno. Udeo tačnih odgovora na pitanja iz upitnika je bio od 27,94-74,26% a prosečni OKAT-S skor je bio oko polovine od maksimalno mogućeg rezultata.⁵ Slične studije u svetu su, za razliku od naših prilika, veoma brojne i uključile su raznovrsne subpopulacije stanovništva kao što su adolescenti i osobe mlađeg uzrasta, žene i muškarce srednje životne dobi kao i zdravstvene profesionalce - lekare i medicinske sestre.⁶⁻⁹

Zato je cilj ove studije bio da korišćenjem validnog instrumenta procene kod žena u postmenopauzi ustanovi stepen znanja o značaju, merama prevencije i terapiji osteoporoze u našoj sredini. Imajući u vidu oskudnost podataka iz domaćih istraživanja, očekuje se da će rezultati biti od koristi radi pouzdanijeg planiranja odgovarajućih mera u oblasti preventivne zdravstvene zaštite.

ISPITANICI I METODE

Istraživanje je sprovedeno prema dizajnu studija preseka, po metodologiji ankete, u Domu zdravlja u Kragujevcu, tokom 2018. i 2019. godine. U ispitivanju je učestvovalo 200 ispitanica, starosti preko 50 godina, u postmenopauzi, bez obzira na to da li boluju od osteoporoze ili ne. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su da je osoba ženskog pola, starija od 50 godina, da je u periodu posle menopauze, da je saglasna da učestvuje u istraživanju i da je sposobna da sama iskazuje svoje mišljenje. Osobe muškog pola, žene od 50 godina i mlađe, žene pre ili tokom menopauze i ispitanice koje nisu bile u mogućnosti da odgovore adekvatno na pitanja bile su isključene iz istraživanja. Sprovođenje studije je odobreno od strane Etičkog odbora Doma zdravlja u Kragujevcu.

Za procenu nivoa znanja korišćen je OKAT-S (Osteoporosis Knowledge Assessment Tool - Shorter Version) upitnik, koji je validiran za srpsku populaciju.¹⁰ Upitnik obuhvata 9 pitanja o osteoporozi, preventivnom ponašanju, ali i o faktorima rizika kao što su starost, početak i dužina trajanja menopauze, indeks telesne težine (Body Mass Index - BMI), podaci o prelomima, upotreba cigareta, životni stil (aktivni ili sedeći), redovno sunčanje, dopuna kalcijumom i vitaminom D, korišćenje mleka i mlečnih proizvoda. Upitnik je bio anoniman i dobrovoljan, a popunjavan je tokom poseta ispitanica odabranom lekaru zbog razloga koji nisu bili u vezi sa sprovođenjem studije.

Procena veličine uzorka za sačinjena shodno pretpostavci broja žena starijih od 50 godina za grad Kragujevac koje posećuju ambulate Doma zdravlja na teritoriji užeg gradskog područja (~20.000), sa intervalom poverenja od 7% i granicama poverenja od 95%. Korišćenjem onlajn kalkulatora za proračun uzorka studija u kojima se koristi metod ankete izračunat je studijski uzorak od najmanje 194 ispitanika tako da je konačnu uzorak utvrđen na 200 osoba (<https://www.surveysystem.com/sscalc.htm>). Za statističku analizu korišćen je odgovarajući računarski program i metode deskriptivne statistike (srednja vrednost i učestalosti, sa merama varijabiliteta) i testiranja hipoteze, uz nivo verovatnoće statističke značajnosti od $p \leq 0.05$.

REZULTATI

Opšte karakteristike ispitanica i primena preventivnih i terapijskih mera za osteoporozu su prikazani u tabeli 1. Utvrđeno je da 66% ispitanica vodi aktivni stil života (dnevna šetnja bar 30 minuta), ali čak 58% ispitanica su aktivni pušači, što predstavlja faktor rizika za razvoj osteoporoze. Više od polovine žena koje su učestvovala u istraživanju ne koristi vitamin D i kalcijum u dovoljnim količinama, a kao razlog za nedovoljnu primenu ispitanice su uglavnom navodile da nisu dovoljno upoznate sa značajem kalcijuma ili vitamina D.

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitanica i sprovođenje mera prevencije osteoporoze (n=200)

Varijabla	Vrednost*
Životna dob (godine)	63,60 ± 8,5
Visina (cm)	169,34 ± 6,45
Težina (kg)	61,78 ± 7,00
Indeks telesne mase (kg/m ²)	21,50 ± 6,50
Početak menopauze (godine)	49,34 ± 2,33
Trajanje menopauze (godine)	14,26 ± 9,04
Dnevno izlaganje sunčevim zracima**	134 (92)
Suplementacija vitaminom D	64 (32)
Suplementacija kalcijumom	60 (30)

*srednja vrednost, standardna devijacija, apsolutni broj (procenat)

**minimalno 15 minuta

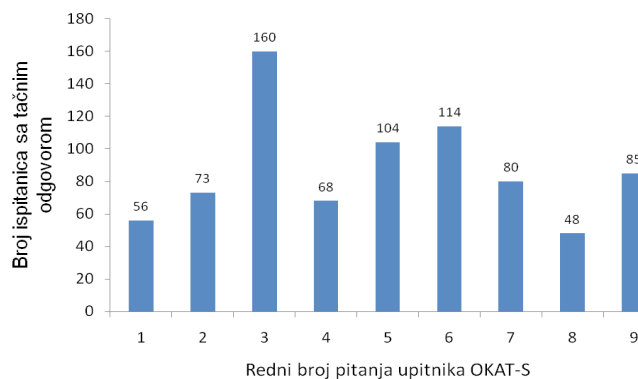
Ispitanicama je postavljeno 9 pitanja, na koja su bila ponudjena tri odgovora: „tačno“, „netačno“ ili „ne znam“. Rezultati OKAT-S upitnika, sa procentom tačnih odgovora, prikazani su u tabeli 2. Samo na tri postavljena pitanja, više od 50% ispitanica je odgovorilo ispravno. Pitanje na koje je najveći procenat ispitanica odgovorio ispravno jeste „Upotreba cigareta doprinosi nastanku osteoporoze“ (80,0%), dok je pitanje „Najmanji gubitak kostiju je u prvih 10 godina, od početka menopauze“, imalo najmanji procenat tačnih odgovora (24,0%).

Tabela 2. Rezultati odgovora na pitanja iz OKAT-S upitnika

Pitanje	Tačno/ Netačno	Tačni odgovori*
Q1: Osteoporoza obično uzrokuje simptome, pre nego što se prelomi pojave.	N	28,0%
Q2: Osteoporoza je češća kod muškaraca.	N	36,5%
Q3: Upotreba cigareta doprinosi nastanku osteoporoze.	T	80,0%
Q4: Bele žene imaju veći rizik za razvoj osteoporoze, od ostalih rasa.	T	34,0%
Q5: Do 80-e godine većina žena dobije osteoporozu.	T	52,0%
Q6: Genetika ima veliku ulogu u nastanku osteoporoze.	T	57,0%
Q7: Alkohol ima malo uticaja na razvoj osteoporoze.	T	40,0%
Q8: Najmanju gubitak kostiju je u prvih 10 godina, od početka menopauze.	N	24,0%
Q9: Hormonska terapija podrazumeva prevenciju osteoporoze, u menopauzi.	T	42,5%

T-tačno, N-netačno; * $\chi^2=191.7$, $df=8$, $p<0.001$

Broj tačnih odgovora na postavljena pitanja varira od 24,0% do 80,0%, pri čemu je to variranje između pojedinih pitanja visoko statistički značajno ($\chi^2=191.7$, $df=8$, $p<0.001$) (Tabela 2). Zabrinjavajuća jeste činjenica da je su samo dve ispitanice (1%) odgovorile tačno na svih 9 postavljenih pitanja, a 26 ispitanica (11,5%) nije znalo tačan odgovor ni na jedno postavljeno pitanje (Slika 1).



Slika 1. Rezultati ispitanica prema tačnim odgovorima OKAT-S upitnika.

DISKUSIJA

Rezultati naše studije ukazuju da je znanje žena u postmenopauzi o osteoporozi, faktorima rizika i posledicama ove bolesti vrlo oskudno što je u suprotnosti sa potrebama sprovođenja adekvatnih preventivnih i terapijskih mera. Jedino o štetnosti duvana postoji skoro potpuno salgasje jer ispravan stav o tome da pušenje jeste faktor rizika za zdravlje kostiju ima osam desetina ispitanica. Samo mali procenat ispitanica u našoj studiji (nešto više od četvrtine) upućen je u asimptomatsku prirodu osteoporoze. Ispravno saznanje o tome da je postmenopauzalno stanje period ubrzanog gubitka kostiju ima sličan udeo ispitanica, a veći broj njih (skoro polovina) zna da se ovo stanje može prevenirati upotrebom hormonske terapije. Rezultati našeg istraživanja su vrlo slični prethodno publikovanim rezultatima iz jedne od raritentnih studije koja je sprovedena kod nas.⁵ Kombinovanjem podataka našeg i tog istraživanja zaključuje se da oko 8-12% žena naše populacije starijih od 50 godina ima pogrešna odnosno netačna saznanja i stavove o osteoporozi što je podatak koji treba da zabrine i inicira dodatna istraživanja u ovoj oblasti i više, edukativne mere usmerene ka javnosti.

Istraživači u drugim zemljama su, korišćenjem istog instrumenta kliničke procene kao u našem istraživanju, ranije došli do sličnih saznanja, posebno kod mlađe populacije. Tako je npr. utvrđeno da su znanje starijih žena o osteoporozi u Pakistanu bila bolja nego osoba mlađe populacije, posebno kod u uslovima povoljnijeg socioekonomskog statusa i višeg stepena obrazovanja.¹¹ Interesantno da rezultati studije sprovedene u Australiju ukazuju da se znanje žena o osteoporozi ne poboljšava značajno čak i tokom kratkoročnog perioda posle doživljenog iskustva sa minimalnom traumom što sugeriše da terapija ove bolesti i njenih posledica, uopšte uzev, najčešće nije praćena i adekvatnim edukativnim merama.¹² U studiji sprovedenoj u Pakistanu utvrđeno je stepen znanja o osteoporozi zadovoljavajući kod manje od svake desete devojke koja upisuje medicinskih fakultet a polovina ispitanica je imala vrlo slabo poznavanje ove bolesti.¹³ Najzad, publikovani podaci ukazuju da pravilna znanja o osteoporozi, mereno OKAT uputnikom, poseduje tek nešto manje od 40% žena koje su studenti škola za strukovne medicinske sestre u Siriji.¹⁴

Studije koje su ispitivale znanja i stavove, kao i činioce s time povezanim, kod žena u periodu posle menopauze drugim metodološkim pristupima najvećim delom potvrđuju prethodno navedeno. Primera radi, istraživanje sprovedeno u Turskoj je ukazalo da su rezultati na uputnicima o znanju o osteoporozi veoma oskudna i da se nisu značajno razlikovala između žena pre i posle menopauze.¹⁵ Nedovoljno znanje o osteoporozi imaju i one žene u Brazilu koje

su posle perioda menopauze već imale dijagnostikovanu osteopeniju ili razvijenu osteoporozu.¹⁶ Slično tim saznanjima, istraživanje sprovedeno u Španiji je utvrdilo da tek nešto više od svake pete žene u postmenopauzi koje se leči od osteoporoze ima adekvatna saznanja o svojoj bolesti.¹⁷ Očekivano, bolja saznanja o osteoporozi koreliraju sa boljim zdravljem kostiju i povoljnijim ishodima u vezi sa lečenjem kao što je terapijska komplijansa.^{17,18}

Rezultati našeg istraživanja bi trebalo da se sagledavaju u okviru njenih ograničenja. Osnovni nedostatak studije je odsustvo bliže analize činilaca koji su značajno udruženi sa nedovoljnim poznavanjem osteoporoze, posledica i njenog lečenja. Do sada je npr. sugerisano da su više obrazovanje, bolji socioekonomski status, odsustvo komorbiditeta i mere farmaceutske zdravstvene nege verovatni povoljni činioci (Costa-Paiva et al., 2011; Okumus et al., 2013; Lai et al., 2013).^{15,16,19} Ipak, kako su slična istraživanja u našoj zemlji raritetna, naši rezultati povećavaju stepen saznanja u ovoj oblasti čineći teorijsku osnovu za buduće studije, većeg obima, prospektivnog karaktera i detaljnijeg dizajna. Takođe, pre šire ekstrapolacije rezultata naše studije trebalo bi sprovesti istraživanja koja bi uključila populaciju drugih urbanih i ruralnih područjima Srbije, poželjno na populacionom nivou.

U zaključku, znanja o osteoporozi žena u periodu posle menopauze kod nas su nedovoljna. Zbog toga je potrebno da se sprovede kako dodatna istraživanja koja bi omogućila bliži uvid u potencijalne uzroke tako i da se planiraju i sprovede odgovarajuće adekvatne edukativne mere usmerene ka ovoj i drugim potencijalno ciljnim populacijama stanovništva.

LITERATURA

1. Diab DL, Watts NB. Postmenopausal osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20(6): 501-9.
2. Scott LJ. Denosumab: a review of its use in postmenopausal women with osteoporosis. *Drugs Aging* 2014; 31: 555-76.
3. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2010.
4. Vukosavljević J, Simić G, Vukosavljević I, Vukosavljević I. Osteoporoza u primarnoj zdravstvenoj zaštiti - tiha epidemija. *PONS Med Č* 2014; 11: 72-7.
5. Vujasinović Stupar N, Radojčić LJ, Tadić I, Pavlov Dolijanović S. Osteoporosis-related knowledge among Serbian postmenopausal women. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74: 445-9.
6. Chan CY, Mohamed N, Ima-Nirwana S, Chin KY. A review of knowledge, belief and practice regarding osteoporosis among adolescents and young adults. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(8). pii: E1727. (doi: 10.3390/ijerph15081727).
7. Blumstein T, Benyamini Y, Farhi A, Boyko V, Lerner-Geva L. Knowledge of risk factors and prevention of osteoporosis: the Israeli women's health at midlife study. *Arch Osteoporos* 2018; 13(1): 70. (doi: 10.1007/s11657-018-0474-0).
8. Babatunde OT, Marquez S, Taylor A. Osteoporosis knowledge and health beliefs among men in midlife years. *J Nutr Educ Behav* 2017; 49: 759-63.
9. Alghamdi MA, Mohammed AGA. Knowledge and awareness of osteoporosis among Saudi physicians and nurses: a cross-sectional study. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6: 913-6.
10. Tadić I, Stevanović D, Tasić L, Vujasinović Stupar N. Development of a shorter version of the osteoporosis knowledge assessment tool. *Women Health* 2012; 52: 18-31.
11. Riaz M, Abid N, Patel J, Tariq M, Khan MS, Zuberi L. Knowledge about osteoporosis among healthy women attending a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2008; 58: 190-4.
12. Levinson MR, Leeuwrik T, Oldroyd JC, Staples M. A cohort study of osteoporosis health knowledge and medication use in older adults with minimal trauma fracture. *Arch Osteoporos* 2012; 7: 87-92.
13. Bilal M, Haseeb A, Merchant AZ, et al. Knowledge, beliefs and practices regarding osteoporosis among female medical school entrants in Pakistan. *Asia Pac Fam Med* 2017; 16: 6. (doi: 10.1186/s12930-017-0036-4).
14. Sayed-Hassan R, Bashour H, Koudsi A. Osteoporosis knowledge and attitudes: across-sectional study among female nursing school students in Damascus. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 149. (doi: 10.1007/s11657-013-0149-9).
15. Okumus M, Ceceli E, Tasbas O, Kocaoglu S, Akdogan S, Borman P. Educational status and knowledge level of pre- and postmenopausal women about osteoporosis and risk factors: a cross-sectional study in a group of Turkish female subjects. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2013; 26: 337-43.
16. Costa-Paiva L, Gomes DC, Morais SS, Pedro AO, Pinto-Neto AM. Knowledge about osteoporosis in postmenopausal women undergoing antiresorptive treatment. *Maturitas* 2011; 69: 81-5.
17. Palacios S, Sánchez-Borrego R, Neyro JL, Quereda F, Vázquez F, Pérez M, Pérez M. Knowledge and compliance from patients with postmenopausal osteoporosis treatment. *Menopause Int* 2009; 15: 113-9. (doi: 10.1258/mi.2009.009029).
18. Tabor E, Kuzniewicz R, Zagorski P, Martela K, Pluskiewicz W. The relationship of knowledge of osteoporosis and bone health in postmenopausal women in Silesia Osteo Active Study. *J Clin Densitom* 2018; 21: 98-104.
19. Lai PS, Chua SS, Chan SP. Impact of pharmaceutical care on knowledge, quality of life and satisfaction of postmenopausal women with osteoporosis. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: 629-37.

Navike u ishrani kod zdravstvenih i prosvjetnih radnika

Dietary habits within health and education professionals

Gordana Magdelinić¹, Milorad Magdelinić²,
Nela Marinović³, Srđan Živanović⁴, Biljana Ilić³

1. Opšta bolnica, Berane, ul. Svetog Save 33, Berane, Crna Gora
2. Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Podgorica, Crna Gora
3. Visoka medicinska škola strukovnih studija, Čuprija, Srbija
4. Srednjoškolski centar, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

PRIMLJEN 10.12.2018.

PRIHVAĆEN 30.01.2019.

Gordana Magdelinić¹, Milorad Magdelinić²,
Nela Marinović³, Srđan Živanović⁴, Biljana Ilić³

1. General Hospital, Berane, Montenegro
2. Medical Faculty University of Montenegro, Montenegro
3. College of Applied Health Sciences Čuprija, Čuprija, Serbia
4. High School Center, Foca, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

RECEIVED 10.12.2018.

ACCEPTED 30.01.2019.

APSTRAKT

Cilj. Studija je sprovedena da utvrdi navike u ishrani kod zdravstvenih i prosvjetnih radnika u radi bližeg uvida u nutritivni obrazac kod ovih profesija, što bi unapredilo teorijska znanja u ovoj oblasti i planiranje i sprovođenje preventivnih mera u ciljnim populacionim grupama.

Metode. Svi zdravstveni radnici zaposleni u Domu zdravlja „Dr Nika Labović“ u Beranama i svi zaposleni prosvjetni radnici u Osnovnoj školi „Vuk Kardžić“ u Beranama su popunili anketu o ishrani. Podaci su prikupljeni prospektivno i analizirani metodama deskriptivne statistike i testiranja hipoteze.

Rezultati. Ukupno je bilo 180 odraslih ispitanika oba pola (109 zdravstvenih i 71 prosvjetni radnik), u životnom dobu od 43.70 ± 11.90 (srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija) u grupi zdravstvenih radnika i 42.29 ± 10.90 godine u grupi prosvjetnih radnika. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u vrsti masnoća za pripremanje hrane, učestalost pripremanje hrane kod kuće, prosječnom broj kašika šećera za šolju kafe ili čaja, dodavanje soli hrani tokom obroka i upotrebi mlijeka. Zdravstveni radnici su značajno češće imali jutarnji obrok (79 vs 42, $\chi^2=3.444$, $p=0.045$), veći broj šolja kafe dnevno (3.17 ± 1.23 vs 2.67 ± 0.98 , $F=7.330$, $p=0.008$) a manje prosječan broj kriški hljeba koji nije ražani i bjeli na dnevnom nivou (2.00 ± 1.38 vs 3.06 ± 1.53 , $F=5.292$, $p=0.027$).

Zaključak. Zdravstveni i prosvjetni radnici u našoj studiji imaju slične navike u ishrani. Uočene manje razlike, kao i značaj zdrave ishrane za zdravlje radno aktivnog stanovništva, opravdavaju dalja istraživanja u ovoj oblasti u našoj sredini.

Ključne reči: ponašanje u ishrani; zdravstveni radnici; prosvjetni radnici; ankete i upitnici; Crna Gora.

ABSTRACT

Objective. The study was conducted to determine the nutritional habits of health and education workers in order to gain insight into the nutritional form of these professions, which would improve theoretical knowledge in this field and planning and implementing preventive measures in target populations.

Methods. All health workers employed in the Health Center "Dr Nika Labovic" in Berane and all employees of the educational staff at the Primary School "Vuk Kardžic" in Berane filled out a nutrition survey. Data were collected prospectively and analyzed using descriptive statistics and hypothesis testing.

Results. In total, there were 180 adult respondents of both sexes (109 health and 71 educational workers), in the age of 43.70 ± 11.90 (the mean $\pm$ standard deviation) in the group of health workers and 42.29 ± 10.90 in the group of educational workers. There was no statistically significant difference between groups in the type of fat for preparing food, frequency of food preparation at home, the average number of spoons of sugar for a cup of coffee or tea, adding salt to foods during meals and using milk. Health workers were more likely to have a morning meal (79 vs. 42, $\chi^2=3.444$, $p=0.045$), a greater number of coffee cups per day (3.17 ± 1.23 vs. 2.67 ± 0.98 , $F=7.330$, $p=0.008$) and the less average number of bread slices which was not rye bread and white bread on daily basis (2.00 ± 1.38 vs. 3.06 ± 1.53 , $F=5.292$, $p=0.027$).

Conclusion. Health and education workers in our study have similar nutritional habits. Detected sporadic differences, as well as the importance of healthy nutrition for the health of the working population, justify further research in this area in our country.

Key words: feeding behavior; health personnel; educational personnel; surveys and questionnaires; Montenegro.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Gordana Magdelinić, Opšta bolnica, Svetog Save 33, 84300 Berane, Crna Gora, Tel. + 382 69 381 883, E-mail: gordanamagdelinic@gmail.com

Gordana Magdelinić, General Hospital, Svetog Save 33, 84300 Berane, Montenegro, Phone +382 69 381 883, E-mail: gordanamagdelinic@gmail.com

UVOD

Eksperti Svjetske zdravstvene organizacije procjenjuju da skoro dve trećine ukupnog opterećenja bolešću u Evropi nastaje kao posljedica sedam vodećih ponašajnih i bioloških rizičnih faktora: povišenog krvnog pritiska, pušenja duvana, konzumiranja alkoholnih pića, povišenog nivoa holesterola, prekomjerne tjelesne mase, niskog unosa voća i povrća i fizičke neaktivnosti.¹ Jedna od specifičnih karakteristika globalizacije jeste trend da populacije niskorazvijenih i srednje razvijenih država konzumiraju nezdravu, visokoenergetsku (visokokaloričnu) hranu, bogatu zasićenim mastima, solima i šećerima, upražnjavaju sedentarni način života što sve povećava mogućnost nastanka hroničnih nezaraznih bolesti, prije svega kardiovaskularnih oboljenja.² Uticaj ishrane na razvoj ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti vezuje se i za djelovanje intermedijarnih faktora rizika – dislipidemije.^{3,4} Nezdrava ishrana uključuje povećani energetske unos, preveliki unos ukupnih masti i zasićenih masnih kiselina i soli kao i nedovoljni unos polinezasićenih masnih kiselina, dijetnih vlakana i nekih minerala i vitamina.

Studije koje su ispitivale navike u ishrani kod osoba različitih profesionalnih zanimanja, interesantno, nisu česte u svetu a kod nas su još i ređe. Takva istraživanja su npr. sprovedena kod zdravstvenih radnika u Meksiku, Južnoj Africi i Kini i profesionalnih sportista, fudbalera u Holandiji, tenisera u Francuskoj i odbojkaša i košarkaša u Crnoj Gori.⁵⁻¹⁰ U pomenutom istraživanju sprovedenom u Baru uključena je mlada, odrasla populacija oba pola. Utvrđene su značajne razlike između sportista i osoba koje nisu sportisti u pogledu uhranjenosti, konzumiranja doručka i pijenja vode.¹⁰ Međutim, kontrolna grupa je uključila studente a ne zaposlene što smanjuje značaj dobijenih nalaza za direktno poređenje među različitim profesijama. Zato je cilj ovog istraživanja bio da utvrde navike u ishrani kod zdravstvenih i prosvjetnih radnika u Beranama, Crna Gora. Time bi se dobio bliži uvid u nutritivni obrazac kod ovih profesija što bi unapredilo teorijska znanja u ovoj oblasti i planiranje i sprovođenje preventivnih mera u ciljnim populacionim grupama.

ISPITANICI I METODE

U istraživanju tipa anketnog upitnika prema dizajnu studije preseka su učestvovali svi zdravstveni radnici zaposleni u Domu zdravlja „Dr Nika Labović” u Beranama (ukupno 109 zdravstvenih radnika) i svi zaposleni prosvjetni radnici u Osnovnoj školi „Vuk Kardžić” u Beranama (ukupno 71 prosvjetni radnik), uz dobrovoljni informisani pristanak. U istraživanju je korištena anketa o ishrani, koja je posebno sačinjena za potrebe studije, a podaci su prikupljeni prospektivno. Statistička analiza podataka je uključila deskriptivne metode i testiranje hipoteze (hi-kvadrat test i analiza varijanse-ANOVA test), za graničnu vrednost verovatnoće značajnosti razlika od $p \leq 0.05$.

REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 180 ispitanika, prvoj grupi pripadalo je 109 (60.6%) zdravstvenih radnika, dok je drugoj grupi pripadao 71 (39.4%) prosvjetni radnik. Nije ustanovljena statistički značajna razlika u polnoj strukturi ispitanika ispitivanih, a u obje ispitivane grupe dominirale su žene ($\chi^2=0.024$; $p=0.507$). U grupi zdravstvenih radnika bilo je ukupno 22.9% ispitanika muškog i 77.1% ispitanika ženskog pola, dok je u grupi prosvjetnih radnika bilo je ukupno 23.9% ispitanika muškog i 76.1% ženskog pola. Prosječna starosna dob zdravstvenih radnika je iznosila 43.70 ± 11.90 godina ($\pm$ standardna devijacija), dok je prosječna starosna dob prosvjetnih radnika 42.29 ± 10.90 godina, tako da nije ustanovljena statistički značajna razlika u prosječnoj starosnoj dobi ispitanika ispitivanih grupa ($F=0.644$; $p=0.423$).

Od ukupnog broja zdravstvenih radnika obuhvaćenih ovim istraživanjem najveći broj praktikuje da doručkuje ujutru, dok je u grupi prosvjetnih radnika taj procenat statistički značajno manji (Tabela 1).

Tabela 1. Praksa jutarnjeg doručkovanja.

Odgovor		Zdravstveni radnici	Prosvjetni radnici	Ukupno*
Ne	Broj	30	29	59
	%	27.5	40.8	32.8
Da	Broj	79	42	121
	%	72.5	59.2	67.2
Ukupno	Broj	109	71	180
	%	100	100	100

* $\chi^2=3.444$, $p=0.045$

Najveći procenat ispitanika obje ispitivane grupe koristi biljno ulje za pripremu hrane, a nije ustanovljena statistički značajna razlika u distribuciji korišćenja različitih tipova masti u ishrani (Tabela 2).

Tabela 2. Vrste masnoća za pripremanje hrane.

Odgovor		Zdravstveni radnici	Prosvjetni radnici	Ukupno*
Koristi biljno ulje	Broj	72	47	119
	%	66.1	66.2	66.1
Koristi margarin	Broj	2	0	2
	%	1.8	0.0	1.1
Koristi puter	Broj	0	1	1
	%	0.0	1.4	0.6
Koristi životinjsku mast	Broj	29	22	51
	%	26.6	31.0	28.3
Ne koristi masnoće	Broj	3	0	3
	%	2.8	0.0	1.7
Ne zna odgovor	Broj	1	1	2
	%	0.9	1.4	1.1
Ne sprema hranu kod kuće	Broj	2	0	2
	%	1.8	0.0	1.1
Ukupno	Broj	109	71	180
	%	100	100	100

* $\chi^2=0.053$, $p=0.818$

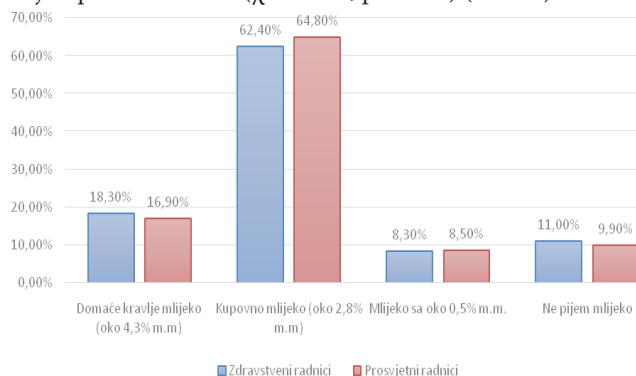
Najveći udeo ispitanika obje ispitivane grupe svakodnevno hranu priprema kod kuće i među grupama nije ustanovljena statistički značajna razlika (Tabela 3).

Tabela 3. Učestalost pripremanje hrane kod kuće.

Odgovor		Zdravstveni radnici	Prosvjetni radnici	Ukupno*
Nikada	Broj	4	2	6
	%	3.7	2.8	3.3
Par puta godišnje	Broj	6	2	8
	%	5.5	2.8	4.4
2-3 puta godišnje	Broj	4	3	7
	%	3.7	4.2	3.9
Jednom sedmično	Broj	2	3	5
	%	1.8	4.2	2.8
2-3 puta sedmično	Broj	13	7	20
	%	11.9	9.9	11.1
Svakodnevno	Broj	80	54	134
	%	73.4	76.1	74.4
Ukupno	Broj	109	71	180
		100	100	100

* $\chi^2=0.281$, $p=0.596$

Tek svaki deseti zdravstveni i prosvjetni radnik ne pije mlijeko, a od redovnih korisnika ove namirnice najveći broj koristi kupovno mlijeko, pri čemu nije ustanovljena statistički značajna razlika u upotrebi mlijeka i vrste mlijeka koje ispitanici koriste ($\chi^2=0.006$; $p=0.958$) (Slika 1).



Slika 1. Upotreba mlijeka i vrste.

Ustanovljena je statistički značajna razlika u prosječnom broju šolja kafa koje ispitanici ispitivanih grupa popiju u toku dana među studijskim grupama. S druge strane u ispijanju šoljica čaja na dnevnom nivou nije ustanovljena statistički značajna razlika između zdravstvenih i prosvjetnih radnika (Tabela 4).

Tabela 4. Prosječan broj šolja kafe ili čaja na dnevnom nivou.

Napitak	Grupa	N	X	SD	Min	Max
Kafa*	Zdravstveni radnici	99	3.17	1.23	1	6
	Prosvjetni radnici	65	2.67	0.98	1	5
Čaj**	Zdravstveni radnici	72	1.72	0.96	0	5
	Prosvjetni radnici	52	1.71	1.22	1	8

* $F=7.330$, $p=0.008$; ** $F=0.003$, $p=0.957$; N-broj, X-srednja vrednost, SD- standardna devijacija, Min-minimalna vrednost, Max-maksimalna vrednost

Takođe, nije ustanovljena statistički značajna razlika u prosječnom broju kašika šećera za šolju kafe ili čaja u odnosu na ispitivane grupe (Tabela 5).

Tabela 5. Prosječan broj kašika šećera za šolju kafe ili čaja.

Napitak	Grupa	N	X	SD	Min	Max
Kafa*	Zdravstveni radnici	58	1.36	0.71	0	3
	Prosvjetni radnici	36	1.58	0.8	1	4
Čaj**	Zdravstveni radnici	41	1.39	0.77	0	4
	Prosvjetni radnici	37	1.7	0.87	1	4

* $F=1.919$, $p=0.169$; ** $F=2.803$, $p=0.098$

Nije ustanovljena statistički značajna razlika u prosječnom broju kriški raženog hljeba koje ispitanici ispitivanih grupa jedu dnevno a, takođe, nije ustanovljena statistički značajna razlika u prosječnom broju kriški bijelog hljeba koje ispitanici ispitivanih grupa jedu dnevno. S druge strane, prosvjetni radnici statistički značajno manje jedu neki drugi hljeb u odnosu na zdravstvene radnike (Tabela6).

Tabela 6. Prosječan broj kriški hljeba na dnevnom nivou u odnosu na vrstu hljeba

Vrsta hljeba	Grupa	N	X	SD	Min	Max
Raženi hljeb*	Zdravstveni radnici	43	2.51	1.43	0	8
	Prosvjetni radnici	16	2.43	1.09	1	5
Bijeli hljeb**	Zdravstveni radnici	77	4.38	4.2	0	35
	Prosvjetni radnici	48	3.64	1.74	1	10
Neki drugi hljeb***	Zdravstveni radnici	27	2	1.38	0	6
	Prosvjetni radnici	15	3.06	1.53	1	6

* $F=0.035$, $p=0.852$; ** $F=1.353$, $p=0.247$; *** $F=5.292$, $p=0.027$

Nije ustanovljena statistički značajna razlika u učestalosti dodavanja soli hrani tokom obroka. Najveći broj ispitanika obje ispitivane grupe so dodaje hrani samo kada hrana nije dovoljno slana (Tabela 7)

Tabela 7. Dodavanje soli hrani tokom obroka

Odgovor		Zdravstveni radnici	Prosvjetni radnici	Ukupno*
Nikad	Broj	27	16	43
	%	24.80	22.50	23.90
Samo kada hrana nije dovoljno slana	Broj	62	47	109
	%	56.90	66.20	60.60
Skoro uvijek, prije nego probam	Broj	20	8	28
	%	18.30	11.30	15.60
Ukupno	Broj	109	71	180
		100	100	100

* $\chi^2=0.259$, $p=0.661$

DISKUSIJA

Uzimajući u obzir sve rizičnije ponašanje populacije, potrebno je u što ranijoj životnoj dobi započeti s mjerama prevencije faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti uz istovremeno promovisanje zdravog načina života. Nastanak velikog broja bolesti srca i krvnih sudova može se spriječiti, te je nužno planirati aktivnosti s ciljem podizanja svijesti populacije i stručne javnosti o potrebi promocije, očuvanja i unapređenja kardiovaskularnog zdravlja.¹¹ Svjetska zdravstvena organizacija ukazuje da je nepravilna ishrana vrlo čest, direktan uzrok nastanka svih masovnih nezaraznih bolesti.¹²

Rezultati naše studije su pokazali da između zdravstvenih i prosvetnih radnika postoji visok stepen sličnosti u obrascu ishrane. Osobe sličnog životnog doba i pola većinom uzimaju biljna ulja, samostalno, kod kuće pripremaju hranu, konzumiraju mlečne proizvode, a slične navike imaju u pogledu konzumiranja napitaka sa kofeinom (kafa, čaj) i korišćenjem dodatne soli u hrani. Jedine značajne razlike su uočene kod uzimanja jutarnjeg doručka, konzumiranje kafe i drugih, ređe korišćenih vrsta hleba, koje češće čine ishranu zdravstvenih radnika. Istraživanja koja su direktno upoređivala navike u ishrani osoba različitih profesija su retke i detaljniji podaci o tome nisu opširni. U jednoj studiji sprovedenoj u Francuskoj kod osoba srednjeg životnog doba ukazali su fizičko opterećenje tokom profesionalnog angažmana značajno povezano sa jednim od tri obrasca ishrane (konzumenti alkohola i mesa, korisnici zdrave ishrane i osobe koje koriste prerađene namirnice).¹³ Posledično, očekuje se da slične razlike postoje kod osoba različitih profesija koje se karakterišu različitom dužinom radnog vremena i radnog naprezanja.

Sama pripadnost profesiji zdravstvenih i prosvetnih radnika, kod osoba u našoj studiji, verovatno nije presudan činilac za izbor odgovarajućih navika u ishrani. U studiji sa podacima o navikama u ishrani od pre više od 30 godina, u Australiji, utvrđeno je da profesije koje obezbeđuju viši društveni status i zahtevaju viši stepen obrazovanja imaju zdravije obrasce nutritivne. Čini se da druge, prvenstveno sociološke i kulturološke determinante određuju izbor obrasca ishrane osoba u našoj studiji.¹⁵ Ipak, tome se, bez detaljnijih istraživanja, ne mogu za sada doneti pouzdaniji zaključci. Takođe, ekstrapolacija naših rezultata treba da ima u vidu značajna metodološka ograničenja (npr. neveliki broj ispitanika, korišćenje samo jednog upitnika, sa ograničenim izborom nutritivnih obrazaca i tipova namirnica, odsustvo simultane analize uticaja činioca). Zato su potrebne dalje studije u ovoj oblasti, sa većim brojem ispitanika, različitih vrsta zanimanja i detaljnijim uvidom u obrasce i ponašanja u vezi sa ishranom i njenim zdravstvenim posledicama.

U zaključku, zdravstveni i prosvetni radnici u našoj studiji imaju slične navike u ishrani. Uočene manje razlike, kao i značaj zdrave ishrane za zdravlje radno aktivnog stanovništva i nedovoljan broj do sada publikovanih podataka, opravdavaju dalja istraživanja u ovoj oblasti u našoj sredini.

LITERATURA

1. Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report. Geneva: World Health Organization, 2005.
2. Klein W. Cardiovascular disease at the turn of the millennium: focus on Europe. *Eur Heart J*. 2001; 3 (M): 2-6.
3. Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: A systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis* 2009; 203: 331-45.
4. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925-32.
5. Betancourt-Nuñez A, Márquez-Sandoval F, González-Zapata LI, Babio N, Vizmanos B. Unhealthy dietary patterns among healthcare professionals and students in Mexico. *BMC Public Health* 2018; 18: 1246. doi: 10.1186/s12889-018-6153-7).
6. Kunene SH, Taukobong NP. Dietary habits among health professionals working in a district hospital in Kwa-Zulu-Natal, South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2017; 9: e1-e5. doi: 10.4102/phcfm.v9i1.1364).
7. Wan CJ, Lin LY, Yu TH, Sheu WH. Metabolic syndrome associated with habitual indulgence and dietary behavior in middle-aged health-care professionals. *J Diabetes Investig*. 2010; 1: 259-65.
8. Bettonviel A EO, Brinkmans N YJ, Russcher K, Wardenaar FC, Witard OC. Nutritional status and daytime pattern of protein intake on match, post-match, rest and training days in senior professional and youth elite soccer players. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2016; 26: 285-93.
9. Filaire E, Massart A, Hua J, Le Scanff C. Dietary intake, eating behaviors, and diurnal patterns of salivary cortisol and alpha-amylase secretion among professional young adult female tennis players. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015; 25: 233-42.
10. Barjaktarović-Labović S, Jovičević Lj, Andrejević V, Đonović N. Navike u ishrani i stanje uhranjenosti sportista u Baru. *Zdravstvena zaštita* 2013; 42: 63-70.
11. Maćešić B, Špehar B. Prevencija kardiovaskularnih bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. *Sestrinski glasnik* 2013; 18: 194-8.
12. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2013 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 21: 1011-53.
13. Charreire H, Kesse-Guyot E, Bertrais S, Simon C, Chaix B, Weber C, Touvier M, Galan P, Hercberg S, Oppert JM. Associations between dietary patterns, physical activity (leisure-time and occupational) and television viewing in middle-aged French adults. *Br J Nutr* 2011; 105: 902-10.
14. Steele P, Dobson A, Alexander H, Russell A. Who eats what? A comparison of dietary patterns among men and women in different occupational groups. *Aust J Public Health*. 1991 Dec;15(4):286-95.
15. Mullie P, Guelinckx I, Clarys P, Degraeve E, Hulens M, Vansant G. Cultural, socioeconomic and nutritional determinants of functional food consumption patterns. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(11): 1290-6.

Botulinum toksin – otrov i lek

Botulinum toxin – poison and medicine

Svetlana Goločorbin-Kon¹, Aleksandra Mikov², Velibor Vasović³, Nebojša Pavlović¹, Mladena Lalić-Popović¹, Lucija Vasović⁴, Saša Vukmirović³, Sanja Kecman⁵, Momir Mikov³

1. Univerzitet Novi Sad, Medicinski fakultet, Katedra za Farmaciju, Novi Sad, Srbija
2. Univerzitet Novi Sad, Medicinski fakultet, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad, Srbija
3. Univerzitet Novi Sad, Medicinski fakultet, Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Novi Sad, Srbija
4. Univerzitet Novi Sad, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija
5. Univerzitet Banja Luka, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

PRIMLJEN 29.11.2018..
PRIHVAĆEN 31.01.2019..

Svetlana Golocorbin-Kon¹, Aleksandra Mikov², Velibor Vasovic³, Nebojsa Pavlovic¹, Mladena Lalic-Popovic¹, Lucija Vasovic⁴, Sasa Vukmirovic³, Sanja Kecman⁵, Momir Mikov³

1. University of Novi Sad, Medical Faculty, Department of Pharmacy, Novi Sad, Serbia
2. University of Novi Sad, Medical Faculty, Institute for Child and Youth Health Care, Vojvodina, Novi Sad, Serbia
3. University of Novi Sad, Medical Faculty, Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Novi Sad, Serbia
4. University of Novi Sad, Medical Faculty, Novi Sad, Serbia
5. University of Banja Luka, Medical Faculty, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

RECEIVED 29.11.2018..
ACCEPTED 31.01.2019..

APSTRAKT

Botulinum toksin je neurotoksin koji stvara Gram-pozitivna, anaerobna bakterija *Clostridium botulinum* i izlaganjem uticaju ovog neurotoksina razvija se botulizam. Ovaj neurotoksin svoj paralitički efekat ostvaruje brzom, ireverzibilnom blokadom neuromišićne transmisije. Identifikovano je 7 serotipova botulinum toksina [A, B, C (C1, C2), D, E, F i G], strukturno sličnih, ali antigenski i serološki različitih. Botulizam je kod ljudi najčešće uzrokovao neurotoksinima tipa A, B, E, retko neurotoksinom F. Tipovi C i D izazivaju toksičnost kod životinja. Botulizam se manifestuje u vidu mučnine, povraćanja, otežanog gutanja, duplog viđenja i suvoće usta. Dodatne neurološke manifestacije uključuju paralizu koja može dovesti do prestanka disanja. Terapija je urgentna primena polivalentnog antitoksičnog seruma koji je efikasan protiv svih 7 serotipova toksina. No i pored svoje velike toksičnosti, botulinum toksin formulisani u obliku injekcija je našao veliku primenu u medicini u terapiji distonije, hiperhidroze, strabizma, blefarospazma, spazma ekstremiteta, kod učestalog mokrenja i migrene. U ovom preglednom radu detaljnije se opisuju istorijat, mehanizam dejstva botulinum toksina, epidemiologija botulizma, toksikološki aspekti uključujući kliničku sliku, tipove, dijagnozu i lečenje trovanja i klinička primena botulinum toksina kao leka sa posebnim osvrtom na doziranje, indikacije u neurologiji i upotrebu u estetskoj medicini.

Ključne reči: botulinum toksin; botulizam; farmaceutski preparati; terapija; pregled.

ABSTRACT

Botulinum toxin is neurotoxin produced by Gram-positive anaerobic bacteria *Clostridium botulinum* and exposure to the influence of this neurotoxin develops botulism. The paralytic effect of this neurotoxin is induced by rapid, irreversible blockade of neuromuscular transition. Seven serotypes of botulinum toxin [A, B, C (C1, C2), D, E, F and G] were identified, with a similar structure but with different antigen and serological characteristics. Botulism in human population most frequently caused by neurotoxins of type A, B, E; rarely by neurotoxin type F. Types C and D induce toxicity in animals. Botulism is manifested in the form of nausea, vomiting, swallowing difficulties, diplopia, and dry mouth. Additional neurological manifestations include muscle paralysis that can induce breathing stops. The therapy is emergency use of polyvalent antitoxin serum which is effective against all 7 serotypes of neurotoxin. Despite its high toxicity, botulinum toxin formulated as injection has found great application in medicine, in the treatment of dystonia, hyperhidrosis, strabismus, blepharospasm, muscles spasm, dysuria and migraine. This review paper describes in more detail the history, the mechanism of action of botulinum toxin, epidemiology of botulism, toxicological aspects including clinical features, types, diagnosis and treatment of poisoning and the clinical application of botulinum toxin as a drug, with particular reference to dosing, indications in neurology and the use in aesthetic medicine.

Key words: botulinum toxins; botulism; pharmaceutical preparations; therapeutics; review.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prof. dr Svetlana Golocorbin-Kon, Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Tel. 062850178, E-mail: svetlana.golocorbin-kon@mf.uns.ac.rs

Prof. Svetlana Golocorbin-Kon, Ph.D., Medical Faculty, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia, Phone +381 62850178, E-mail: svetlana.golocorbin-kon@mf.uns.ac.rs

UVOD

Bakterija *Clostridium botulinum* je ubikvitarni organizam koji je rasprostranjen u zemljištu, na biljkama, voću i povrću, ribama, u digestivnom traktu životinja, i posledično fecesu naročito glodara (miševa, pacova) i karnivora (mačaka). *Clostridium botulinum* je Gram-pozitivni, anaerobni, sporogeni bacil koji sintetiše termolabilni egzotoksin. Pod mikroskopom izleda kao dugačak štapić raspoređen pojedinačno, ređe u parovima, sa ovalnom sporom koja se nalazi subterminalno, deformišući telo bacila. Mikroorganizam je pokretan, ne stvara kapsulu i saprofit je. U anaerobnim uslovima se razmnožava i stvara egzotoksin a u slobodnoj sredini formira spore. Sinteza toksina se vrši u leševima i biljkama koje trunu, konzervisanoj hrani i mesnim prerađevinama i u drugim anaerobnim sredinama. Spore *C. botulinum* su izrazito termostabilne, pa mogu da opstanu i više sati u uslovima temperature od 100°C. Vlažna toploti, na temperaturi od 120°C, kroz 30 minuta, na bacil deluje baktericidno. Toksin je, s druge strane termolabilan pa izlaganje hrane na 80°C kroz 30 minuta predstavlja preventivnu meru protiv botulizma.¹

Postoji 7 serotipova *Clostridium botulinum*: A, B, C (C1- α i C2- β), D, E, F, G, koji se međusobno razlikuju po biohemijskoj strukturi, imunološkim i farmakološkim svojstvima. Serotipovi A, B, E i ređe tip F, izazivaju bolest kod ljudi dok serotipovi A i B imaju vrlo veliki toksikološki potencijal, stvarajući toksine otporne na razgradnju digestivnim enzimima. *Clostridium botulinum* tipa C i D najčešće izaziva animalni botulizam.²

Sama toksoinfekcija bacilom se vrlo retka, a može da nastane germinacijom spora u gastrointestinalnom traktu i u ranama u kojima vladaju anaerobni uslovi. Peroralni unos mikroorganizma, bilo sporogenog ili nesporogenog oblika, ne dovodi do infekcije ljudi jer bakterija nesmetano prolazi digestivni trakt. Dakle, unos toksina je glavni činilac nastanka oboljenja, što se dešava konzumiranjem namirnica u kojima je *Clostridium botulinum* u anaerobnim uslovima već prethodno sintetisao toksin.

ISTORIJAT

Nemački lekar i pesnik Justinius Kerner (1786–1862) je razvio ideju o mogućoj terapijskoj upotrebi botulinum toksina, koga je nazvao „otrov kobasica“. Dr Muller, takođe nemački lekar je 1870. godine kreirao ime botulizam jer na latinskom *botulus* znači kobasica s obzirom da sama bakterija izgledom podseća na kobasicu. Belgijski profesor Emile Van Ermengem je 1895. godine prvi izolovao bakteriju *Clostridium botulinum* a dr Herman Sommer je 1928. godine prvi izolovao prečišćenu formu botulinum toksina tipa A, kao precipitat stabilne kiseline.

Dr Edward J. Schantz uspeo je 1946. godine da izoluje botulinum toksin tipa A u kristalnom obliku. Istraživačka grupa dr Burgensa je 1949. godine otkrila da botulinum toksin blokira neuromuskularnu transmisiju a 1950. godine dr Vernon Brooks je otkrio da nakon ubrizgavanja botulinum toksina-A u hiperaktivan mišić, dolazi do blokade otpuštanja acetilholina iz motornih nervnih završetaka. Dr Alan B. Scott iz „Smith-Kettlewell Eye Research“ instituta, koristio je 1973. godine botulinum toksin – A u eksperimentu sa majmunima a 1980. godine ga je prvi put koristio kod ljudi. Široka klinička primena botulinum toksina započinje 1989. godine kada je Američka Agencije za hranu i lekove (Food and Drug Administration - FDA) odobrila botulinum toksin – A za terapiju strabizma, blefarospazma i hemifacijalnog spazma, kod pacijenata mlađih od 12 godina 1989. godine. Od tada, pa sledećih godina proširivane su indikacije i uvedeni su novi farmaceutski oblici toksina.

Sledeća indikacija za koju je, 2000-te godine, odobreno korišćenje botulinum toksin-A (BoNT-A) je cervikalna distonija. Prihvatanje upotrebe BoNT-A kod hroničnih bolova potom raste primarno kao nelicencirana primena, je formalno nije prihvaćena od strane FDA, osim u terapiji hroničnih migrena. Klinička upotreba BoNT-A se prati, neki od proizvoda su dostupni na tržištu poput MyoBloc® u Americi i NeuroBloc® u Evropi. MyoBloc® je prihvaćen od strane FDA 2000. godine u terapiji cervikalne distonije i bola u vratu. Upotreba BoNT-F se još ispituje kod osoba koje su otporne na tipove A i B. Godine 2009. abobotulinumtoxin-A (Dysport®) je prihvaćen od strane FDA u terapiji odraslih osoba sa cervikalnom distonijom kako bi se smanjio abnormalni položaj glave i bol u vratu. FDA, 2010. godine odobrava upotrebu onabotulinumtoxin-A (Botox®) u terapiji spazma fleksora ramena, ručnih zglobova i prstiju, kod pacijenata sa moždanim udarom, traumatskim povredama mozga ili sa progresijom multiple skleroze i izdaju dozvolu za incobotulinumtoxin-A (Xeomin®) kod pacijenata sa cervikalnom distonijom, kako bi se smanjio abnormalni položaj glave i bol u vratu i u terapiji blefarospazma kod pacijenata koji su prethodno lečeni Botox®-om. Iste godine FDA odobrava upotrebu injekcije onabotulinumtoxin-A (BOTOX®) u prevenciji glavobolje kod pacijenata sa hroničnim migrenama a 2011. godine FDA odobrava upotrebu onabotulinumtoxin-A (Botox®) kod urinarne inkontinencije zbog hiperaktivnosti detrusora povezane sa neurološkim poremećajima. Dysport® (abobotulinumtoxin A) je FDA odobrila 2012. godine za lečenje spazma ruku, sa ciljem smanjenja povećanog mišićnog tonusa kod mišićnih fleksora lakti, ručnih zglobova i prstiju a 2015. godine FDA odobrava Xeomin® (incobotulinumtoxin A) kod odraslih pacijenata sa spazmom gornjih ekstremiteta.³⁻⁵

MEHANIZAM DEJSTVA BOTULINUM TOKSINA

Prema strukturi botulinum toksin je Zn^{2+} zavisna endopeptidaza, koji sadrži proteolitičku aktivnost na N – terminalnom kraju. Teški lanac (100 kDa) obezbeđuje holinergičku specifičnost i odgovoran je za vezivanje toksina za presinaptičke receptore, i takođe promovise translokaciju lakog lanca (50 kDa) preko endozomne membrane.³

Mehanizam delovanja botulinum toksina se ogleda u blokadi neuromuskularne transmisije u holinergičkim nervnim vlaknima. Na taj način se postiže blokada otpuštanja acetilholina u presinaptičkim završecima. Toksin se apsorbuje u želudcu i u tankom crevu, gde nije neutralisan od strane digestivnih enzima. Pretežno su ugroženi nervni, gastrointestinalni i metabolički sistem. Paraliza počinje u kranijalnim nervima, zatim pogađa gornje ekstremitete, respiratorne mišiće, i na kraju donje ekstremitete. Kod ozbiljnijih slučajeva, paraliza respiratornih mišića dovodi do otežanog disanja i smrti, ukoliko se ne reaguje na vreme. Kako motorni nervni završeci reaguju na acetilholin, trovanje *Clostridium botulinum* – om rezultuje hipotonijom koja se ogleda u flakcidnoj paralizi mišića i uglavnom je povezano sa nauzejom, povraćanjem i dijarejom. Kasnije komplikacije uključuju paralitički ileus, tešku opstipaciju i retenciju urina.⁶⁻¹¹

Botulinum toksin se apsorbuje kroz intestinalni trakt, i krvotokom se prenosi do nervnih završetaka, ili se apsorbuje kroz inficiranu ranu i limfotokom dolazi do nervnih završetaka. Različiti serotipovi Botulinum toksina imaju različit afinitet za nervno tkivo, s tim da tip A toksina ima najveći afinitet. Toksin mora da dopre do nervnog završetka kako bi ispoljio svoj efekat. Vezivanje toksina za centralne i periferne nerve je selektivno. Proces vezivanja je zavisen od koncentracije Ca^{++} , energije i nervne stimulacije.¹²

EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiološki podaci sistematskog praćenja morbiditeta i mortaliteta u našoj zemlji ukazuju da je botulizam kod ljudi retetno oboljenje. U Srbiji je u 2015. godini zvanično registrovano samo 12 obolelih osoba, u 2016. i 2017. po 4 tako da je godišnja incidenca od 0,06-0,17 slučajeva na 100,000 stanovnika.¹³⁻¹⁵

U zemljama okruženju su slične epidemiološke prilike. Tako je npr. u Hrvatskoj registrovano 5 ljudi sa botulizmom u 2015. godini pa je proračnuta godišnja incidenca 1,16 na milion stanovnika, p čemu je za 20 godina umro samo jedan oboleli. Druga istraživanja u Hrvatskoj su potvrdila trend smanjenja incidencije botulizma s obzirom

da je tokom desetogodišnjeg razdoblja (1995. do 2004.) registrovano 56 obolelih, što je, u poredjenju sa narednim desetogodišnjim periodom (2005. do 2015.) sa 23 slučaja, smanjenje stope incidence za 58%. Sveukupno, u datom periodu, prosečna godišnja incidenciju botulizma kod ljudi je bila 0,81 na 1,000,000 stanovnika.¹⁶ U Poljskoj od 1991. broj registrovanih slučajeva botulizma počeo je da pada ispod 200 godišnje, tako da je 2012. godine zabeležena najniža godišnja incidenca od 0,57 na 1,000,000 stanovnika.¹⁷⁻¹⁹

Najčešći izvor toksina ranijih godina je bila komercijalno konzervirana hrana a danas su to domaće konzervirano povrće, voće i riblji proizvodi.²⁰ Sporadični slučajevi i manje epidemije botulizma nastaju i nakon jedenja zaraženog sušenog mesa (šunke, kobasice) domaće proizvodnje.²¹ Pošto je *Clostridium botulinum* rasprostranjen ubikvitarno u prirodnoj sredini, morski plodovi su češći izvor botulizma od ostalih namirnica životinjskog porekla. S druge strane, najznačajniji potencijalni izvor botulizma je povrće i voće koje je pripremljeno u obliku zimnice sa malim ili umerenim dodatkom kiselina. Konzervirana i vakuumirana hrana je takođe važan izvor botulizma jer bakteriji pogoduju an-aerobni uslovi koji vladaju u ovim namirnicama. Konzervisane namirnice kod kojih je došlo do nakupljanja gasa ("naduvene konzerve") nikako ne treba koristiti u ishrani, jer je to indikator prisustva bakterija. Neke namirnice, poput dimljene ribe, bi trebalo zagrejati na 83°C ili više, bar 30 minuta, tokom pripreme za ishranu, radi dodatne protekcije.

Epidemije botulizma koji se prenosi hranom, najčešći su oblik botulizma u svim razvijenim i zemljama u razvoju. Botulizam rane i dalje je vrlo rijedak u Evropi, za razliku od Sjedinjenih Američkih država gdje se uglavnom susreće među zavisnicima od intravenskih psihoaktivnih supstanci.²² Poslednjih decenija, najčešći uzrok alimentarnih epidemija botulizma jesu egzotoksini tipa A i B (takođe imaju i najveću stopu mortaliteta), dok je tip E uglavnom uzrok trovanja morskim plodovima, dok su trovanja egzotoksinom tipa F moguća ali retetna. Peroralno uneti toksini su veoma otporni na digestiju i primarno se apsorbuju na nivou tankog creva i želuca. Apsorbovan toksin se, tokom perioda od nekoliko sati do nekoliko dana, putem krvi distribuira do organa bogatih holinergičkim sinapsama, blokirajući neurotransmisiju, poput skeletnih mišića gde nastaje njihova paraliza.

TOKSIKOLOŠKI ASPEKTI

Botulinski toksin bakterije *Clostridium botulinum* je najjači poznati otrov, količina od samo 0.1 µg može ubiti odraslog čoveka. Procenjena srednja smrtna doza botulinskog toksina (LD50) je 30 pg/kg nakon intravenske ili supkutane (potkožne) aplikacije, ili 3 ng/kg nakon udisanja.

Njegova izuzetna toksičnost dokazana je u eksperimentalnim uslovima kada je, posle intravenskog ubrizgavanja primatima, LD50 40-56 ng, ili kod tipa-C1 oko 32 ng, kod tipa-D oko 3.200 ng i tipa-E oko 88 ng.²³

Klinička slika trovanja

Više od 90% pacijenata sa botulizmom imaju neke od sledećih, početnih simptoma: mučninu, povraćaju, otežano gutaju, duplo vide ili imaju imaju ekstremno suva usta. Generalno, botulizam napreduje nakon početnih simptoma tako što se javlja abdominalni bol, vrtoglavica, kranijalna nervna paraliza izaziva zamućenje vida, duplo viđenje, slabost očnih mišića, otežano gutanje pa se razvijaju dodatne neurološke manifestacije uključuju simetričnu paralizu ili slabost motornih i autonomnih nerava, dolazi do depresije disanja, koja brzo može dovesti do prestanka disanja. Zbog aktivnosti autonomnog nervnog sistema razvija se paralitički ileus, koji dovodi do teške opstipacije, želudac se dilatira, dolazi do retencije urina, pojave ortostatske hipotenzije, salivacija je redukovana kao i lakrimacija. Dešavaju se promene u dubokim refleksima tetiva, dolazi do dezorijentacije usled mišićne slabosti ali je mentalna funkcija još uvek očuvana.^{24,25}

Tipovi trovanja

Postoje četiri različite kategorije botulizma: botulizam uzrokovan hranom, botulizam zbog rana, botulizam odojčadi i inhalacioni botulizam.²⁵ Svaki od navedenih tipova trovanja se odlikuje specifičnim epidemiološkim karakteristikama.

Do botulizma uzrokovanog hranom dolazi kada *Clostridium botulinum* raste i proizvodi toksine u hrani, proizvodeći spore koje su veoma rezistentne u životnoj sredini, uključujući zemljište, reke i morsku vodu. Rast bakterija i proizvodnja toksina se dešava u hrani sa malim sadržajem kiseonika uključujući određenu temperatura skladištenja i parametre konzerviranja. Ovo se najčešće dešava kod neadekvatno obrađene i pripremljene hrane. *Clostridium botulinum* se neće razvijati u kiselim uslovima (pH 4,6), ali takođe, kiselu uslovi neće uništiti već stvoren toksin. Kombinacija niske temperature skladištenja, slanosti komponenti i nizak pH se koristi da bi se preventirao rast bakterije i stvaranje toksina. Botulinum toksin je pronađen u različitim vrstama hrane, poput, boranije, spanaća, pečurki, repe, ribu, uključujući konzerviranu tunu, fermentisanu, morsku i dimljenu ribu; mesne proizvode, kao što su šunka i kobasica. Iako su spore rezistentne na toplotu, toksini koji se proizvode iz spora pod anaerobnim uslovima mogu da se unište kuvanjem. Stoga je veća verovatnoća da će doći do kontaminacije toksinom konzumiranjem hrane koja se ne obrađuje pre jela.²⁵⁻²⁷

Botulizam zbog rane javlja se kada je rana zagađena sa bakterijom *Clostridium botulinum*-om. Unutar rane bakterije proizvode otrov koji se onda apsorbuje u krvotok i dovodi do pojave simptoma. Simptomi su slični kao kod botulizma uzrokovanog hranom, ali mogu se pojaviti tek nakon 2 nedelje.²⁸⁻³¹

Botulizam odojčeta se najčešće javlja kod beba starosti života ispod 6 meseci. Može se javiti kod odojčadi na veštačkoj ishrani. Spore se unose sa kontaminiranom hranom i u debelom crevu prelaze u vegetativan oblik i luče toksin. Resorpcija toksina je slaba i spora. Bolest je blaga, bez karakterističnih simptoma, sem uporne opstipacije. Prisustvo toksina se testira uzorkovanjem stolice.^{12,32-34}

Inhalacioni botulizam je redak i do njega ne dolazi prirodnim putem. Povezan je sa slučajnim ili namernim događajima, poput bioterorizma, koji rezultira oslobađanjem toksina u vazduhu. Posledice su slične onima kao kod botulizma prouzrokovanog hranom. Srednja letalna doza (LD50) iznosi 2 ng, na kilogram telesne mase, što je skoro 3 puta više nego kod botulizma uzrokovanog hranom. Simptomi postaju vidljivi za 1 do 3 dana. Simptomi su slični onima kao kod trovanja hranom pri čemu na kraju dovode do paralize mišića i depresije disanja. Ukoliko se sumnja da je vazduh zagađen *Clostridium botulinum*-om, odeća pacijenta mora biti odložena u plastične vreće, dok se ne steknu uslovi da se odeća opere, a pacijent se mora momentalno okupati kako bi se dekontaminirao.^{34,35}

Dijagnostika trovanja

Dijagnoza kod bolesnika kod kojih bolest počinje akutnim gastroenterokolitisom dijagnoza botulizma se ne može postaviti pre pojave slabosti mišića. Kada se pojave specifični simptomi botulizma, dijagnoza se postavlja na osnovu karakteristične kliničke slike. Ukoliko u isto vreme postoje i drugi oboleli, stanje je lako prepoznatljivo ali kako toksin ne mora biti ravnomerno raspoređen u hrani, odsustvo drugih pacijenata sa jasnim manifestacijama ne isključuje dijagnozu. Definitivna dijagnoza se potvrđuje anaerobnom kulturom uzročnika ili dokazom toksina C. botulinum-a u serumu, stolici ili hrani.³⁶ Toksin se najčešće dokazuje iz seruma bolesnika biološkim testom neutralizacije na miševima a toksin i sama bakterija mogu biti prisutni u stolici do mesec dana od početka bolesti.^{21,37}

Lečenje trovanja

Nespecifične mere borbe protiv botulizma odnose se na termičku obradu hrane, kao i na dosledno sprovođenje svih mera i postupaka kontrole u proizvodnji konzervirane hrane.

Osobi koja je otrovana *Clostridium botulinum*-om

preti depresija disanja i potrebno je odmah izvršiti intubaciju i traheotomiju. Protiv otrov drastično može promeniti tok bolesti ukoliko se primeni u prvih 24h. Od 2010. godine koristi se polivalentni antitoksični serum koji je aktivan protiv svih 7 serotipova toksina. Vrlo je efikasan i bezbedan, i trebalo bi ga dati pacijentu što pre. Antitoksin vezuje slobodan toksin, ali ne može da neutrališe toksin koji se već vezao za ciljno mesto. Kod botulizma koji se javlja kod dece, primenjuje se humani antitoksin imunoglobulin (BabyBig®). Njegova upotreba je najefikasnija ukoliko se upotrebi u prvih 7 dana po pojavi prvih simptoma. Daje se u obliku intravenske infuzije (i.v. inf.), tako što se 2 sata pre primene pomeša se sa 5% glukozom i 1% rastvorom albumina, pa se daje 50 mg/kg tokom 1 sata. Veoma je bezbedan i ne dolazi do anafilaktičkih reakcija, kao kod primene konjskog serumskog antitoksina. Ukoliko se ne bi primenio tretman sa BabyBig® antitoksinom, odojčad bi imala prolongirane simptome i veliki broj komplikacija, uključujući produženu hospitalizaciju.

Upotreba antibiotika kod odojčadi kod trovanja je zabranjena, jer se povećava otpuštanje toksina koje dovodi do pogoršavanja stanja. Antibiotici se mogu koristiti kod nekih sekundarnih bakterijskih infekcija, ali ukoliko je moguće nakon završetka terapije BabyBig® antitoksinom. Aminoglikozidi, gentamicin ili tobramicin, mogu da pojačaju neuromuskularnu blokadu, stoga je njihova upotreba zabranjena u narednih 6 meseci. Mnogi eksperti preporučuju primenu antibiotika nakon završetka primene antitoksina kod botulizma rana a penicilin G i metronidazol su najčešće korišćeni antibiotici. Klindamicin se takođe pokazao kao vrlo efikasan lek dok aminoglikozidi, nalidiksinska kiselina i sulfametoksazol/trimetoprim nisu efikasni i njihova upotreba nije preporučljiva. Purgativi koji sadrže magnezijum ne bi trebalo da se koriste.

Ishrana tokom terapije je specifična i ako je gastrointestinalni trakt inficiran preporučuje se prehrana preko nazogastrične sonde, jer se time pojednostavljuje kontrola unosa kalorija i tečnosti, stimuliše se crevna peristaltika, čime se eliminiše *Clostridium botulinum* iz creva, i omogućuje davanje majčinog mleka kod odojčadi. Osim toga, izbegavaju se moguće infektivne i vaskularne komplikacije parenteralne prehrane. Ukoliko gastrointestinalni trakt nije inficiran, primenjuje se parenteralna ishrana.^{38,39}

KLINIČKA PRIMENA BOTULINUM TOKSINA

Botulinum toksin je za kliničku primenu formulisan u obliku injekcija u sledećim indikacijama: terapija distonije poput spastične, cervikalne, laringealne kao i generalizovane, te kod blefarospazma, strabizma i ptoze, potom za lečenje hiperhidroze, za terapiju tremora kod Parkinsonove bolesti, kod glavobolje i urinarne inkontinencije. Injekcije botulinskog toksina se obično dobro podnose i nakon injektovanja, toksin prolazi u mišiće i druge tkiva. Paralitički efekat botulinom toksina, datog kao lek, je dozno zavistan, sa maksimalnim efektom 5–7 dana nakon ubrizgavanja. Mišiću je potrebno 6–9 meseci da se oporavi od botulinum toksin-A, dok se neki mišići nikad ni ne povrate u svoje prvobitno stanje.

Oblici botulinum toksina tipa A koji su od strane regulatornih tela odobreni za kliničku primenu su sledeći: onabotulinumtoxin-A, abobotulinumtoxin-A i incobotulinumtoxin-A. Botulinum toksin tip B se naziva rimabotulinumtoxin-B. Onabotulinumtoxin-A se na tržištu nalazi kao Botox®/Botox® Cosmetic, abobotulinumtoxin-A kao Dysport®, incobotulinumtoxin-A kao Xeomin®, i rimabotulinumtoxin-B u prometu se nalazi pod nazivom Myobloc®.²

Standardna jedinica za merenje efikasnosti botulinskog toksina za humanu upotrebu je mišja jedinica (U). Prema definiciji, jedna mišja jedinica je količina botulinskog toksina koja je sposobna da u grupi od 18-20 Swiss Webster miševa ubije njih 50%. Britanski oblik botulinskog toksina (Dysport®) u jednom nanogramu sadrži 40 U dok američki (Botoks A®) na 2,5 U/ng. Letalna doza američkog toksina je 40 U na kg telesne mase, kod majmununa primenjen i.v. dok je za čoveka letalna doza oko 2.730 U.⁴⁰

Doziranje

Što se tiče primene botulinum toksina kao leka u medicini, doziranje zavisi od brojnih faktora, uključujući težinu bolesti, broj mišića koji su uključeni, upotreba drugih lekova, kao i uzrast pacijenta. Deca dobijaju manje doze, proporcionalno njihovoj telesnoj masi. Mesto injektiranja leka u mišić se određuje posmatranjem abnormalnih pokreta, dodirnom, ultrazvukom ili elektromiografijom (EMG) kojom se prate mišićne aktivnosti. Oblast u koju se ubrizgava toksin se najpre očisti alkoholom a korišćenjem igla malog promera (uobičajeno 1–3) u zavisnosti od broja i veličine mišića, sprovodi se tretman koji se tipično sastoji od 5–10 injektiranja a protokol se se ponavlja na svakih 3–6 meseci.^{39,41}

Specifičnosti primene kod pojedinih indikacija

Distonija larinksa je poremećaj mišićne kontrakcije pri čemu osoba otežano i sa naprezanjem govori, ponekad uz nedostatak daha, govor podseća na šaputanje, a kod nekih ljudi govor je nemoguć. Ne postoji specifični lek protiv laringealne distonije, tako da se različiti farmakološki, hirurški i fizioterapijski pristupi koriste kao simptomatska terapija. Od svih, intramuskularna injekcija botulinum toksina predstavlja terapiju prvog izbora. Kontraindikovana je upotreba botulinum toksina kod laringealne distonije kod trudnica i žena u laktaciji, novorođenčadi, istovremeno upotrebe aminoglikozida i kod nelečenog gastroezofagealnog refluksa. Ako se ponavljaju velike doze, može doći do formiranja antitela na lek i slabljenja terapijskog odgovora. Ovo se može desiti kod 3–10% pacijenata, češće kod mlađih osoba. Ukoliko dođe do razvoja ovih neutrališućih antitela može se koristiti drugi serotip toksina (botulinum toksin-B).^{42–45}

Blefarospazam je fokalna distonija, koja se karakteriše naglim i nekontrolisanim stiskanjem očnih kapaka, tako da bolesnik ima teškoća sa spontanom otvaranjem očiju. Do ovog stanja najčešće dolazi u starijem životnom dobu, pretežno obostrano, a nekada i unilateralno. Tačna priroda oboljenja nije do kraja poznata, a napad se može provocirati jakim, trepćućim svetlom, vetrom, prašinom i drugim iritirajućim činiocima. Kliničko ispoljavanje je varijabilno u smislu jačine i učestalosti napada. Nelagodnost, iritacija i treptanje su najčešće prve izraženije početne smetnje. Vremenom se pojačavaju, a pored nekontrolisanih pokreta kapaka mogu da se jave smetnje na delu lica ili čela. Botulinum toksin-A se smatra najefikasnijim tretmanom izbora u lečenju blefarospazma. Kod više od 95% pacijenata se terapija pokazala delotvorna. Kod prvog tretmana, koristi se maksimalna doza od 25 internacionalnih jedinica (I.J.), po oku, podeljena od 4 do 6 doza, kako ne bi došlo do neželjenih efekata. Preporučljivo je da se koristi manji volumen, odnosno veća koncentracija, kako se rastvor ne bi rasipao po okolnom tkivu. Rastvor se ubrizgava subkutano u m. orbicularis oculi, a intramuskularno u m. corrugator i procerus. Neželjena dejstva leka su: spuštanje ocnog kapka (ptoza) (7–11%), simptomi suvog oka (7,5%), lagofthalmus (5–12%), entropija i ektropija, fotofobija (2,5%), diplopija (<1%) i ekhimoza.⁴⁶

Kod strabizma se, nakon lokalne anestezije, botulinum toksin ubrizgava direktno u očni mišić, koristeći specijalno dizajnirane igle, elektrode, koje su prikazane na EMG aparat. Nakon ubrizgavanja botulinum toksina, igla ostaje u tom položaju u mišiću 30 sekundi, nakon čega se izvadi. Razlog tome je sprečavanje rasipanja botulinum toksina po okolnom tkivu. Kod dece se primenjuje opšta anestezija ili ketamin. Upotrebom ketamina mišić oka je i dalje aktivan, kako bi se mogao registrovati preko EMG-a. Koncentracije koje se koriste su 1.25–5 I.J. (<25 I.J. po oku); kod horizon-

talnog strabizma 1.25–2.5 I.J., kod paralize VI kranijalnog nerva, doza je 1.25–2.5 I.J. u m. medial rectus i kod horizontalnog strabizma 2.5–5 I.J. u bilo koji mišić. Širenjem botulinum toksina po okolnom tkivu prouzrokuje neželjena dejstva poput sindrom ptoze i vertikalne devijacije. Ptoza prolazi nakon 3 do 4 nedelje, dok vertikalna devijacija predstavlja ozbiljnije neželjeno dejstvo i ponekad se mora rešiti hirurškom intervencijom. Pojava vertikalne devijacije nije zavisna od doze botulinum toksina, kao ni od mišića u koji se ubrizga.^{47–49}

Injekcije onabotulinumtoxin-A su odobrene za lečenje urinarne inkontinencije prouzrokovane hiperaktivnošću detrusora bešike. Sve češće se propisuje ovaj lek kod pacijenata koji su otporni na terapiju antiholinergicima. Nakon ubrizgavanja botulinum toksina, dolazi do parcijalne denervacije mišića, što dovodi do njegove paralize. Pored atrofije mišića, može doći do rasta novih aksona i sinteze novih acetilholinskih receptora. Postoje dokazi da dolazi do reineracije mišića, što suzbija efekat toksina. Injektiranje detrusora mokraćne bešike izvodi se pomoću cistoskopije. Igla se ubacuje u detrusor do dubine od približno 2 mm. Ukupno 30 injekcija (od kojih svaka sadrži 1 mL, ili 67 I.J. BoNT-A), jednako raspoređenih na razdaljini od 1 cm. Trougao bešike (trigonum vesicae) se zaobilazi. Ponovno injektovanje je dozvoljeno, ukoliko efekat predhodnog tretmana počinje da slabi, minimum 12 nedelja posle prvog tretmana. Najčešća neželjena dejstva jesu povećano pražnjenje mokraćne infekcija mokraćnih puteva i blaga hematurija, dok su prolazna malaksalost i slabost rarietne, pretežno kod većih doza.⁵⁰

Primena u estetskoj medicini

Upotreba botulinum toksina u estetskoj medicini je započela primenom injekcija u predeo gornjeg lica a vremenom je evuluirala i u regije središnje i donje strane lica i predeo vrata. Doziranje i mesto aplikacije injekcije treba da se zasnivaju na analizi ciljnih mišića u kontekstu odnosa sa susednim i povezanim mekim i tvrdim tkivima. Savremene smernice upućuju na ostvarivanje neuromodulacije radije nego potpune paralize mišića, uključujući primenu nižih doza u regiju gornjeg lica, češće kombinovano lečenje s hialuronskom kiselinom punila, i intrakutanu injekciju gde je potrebno da se ograniči zahvaćenost regije i dužina dejstva.⁵¹ Primarne regije aplikacije su čelo, obrve, glabella, lateralni deo očne orbite, nos i usne kao i perioralni, maseterični i platizmalni predeo. Razvijeni su i specifični pristupi za estetsku primenu kod muškaraca a poznata je i neodobrena (nelicencirana) primena botulinum toksina u ovoj oblasti.^{52,53} Detaljno razmatranje primene botulinum toksina u estetskoj medicini i hirurgiji prevazilazi domen ovog rada pa se takve informacijama nalaze u drugim, specifičnim izvorima.

ZAKLJUČAK

Botulinski toksin bakterije *Clostridium botulinum* je najjači poznati otrov i decenijama je pažnja medicinske javnosti bila usmerena prema njegovim toksikološkim aspektima. Vremenom razvila se medicinska primena ovog toksina i danas on predstavlja važan lek u oblasti neurologije i estetske medicine i hirurgije. Primer botulinum toksina još jednom potvrđuje dobro poznatu Paracelzijusovu izreku da su "sve stvari otrovi i da ničega nema bez otrovnih kvaliteta, a da je jedino doza ta koja čini stvar otrovom" i podseća nas da bi jedno od istinskih zadovoljstava lekara i naučnika trebalo da bude traganje za tom osetljivom granicom i njeno neprestano preispitivanje u cilju unapredjenja efikasnosti i bezbednosti farmakoterapije.

ZAHVALNOST

Ovaj rad je urađen u okviru Projekta za nauku i tehnološki razvoj Vojvodine br. 114-451-2072/2016-02.

LITERATURA

1. Suvajdžić Lj. Priručnik iz mikrobiologije sa vežbama za studente farmacije. Novi Sad: Ortomedics, 2004.
2. Smith TJ, Hill KK, Raphael BH. Historical and current perspectives on *Clostridium botulinum* diversity. *Res Microbiol* 2015; 166: 290-302.
3. Kedlaya D. Botulinum toxin. Medscape. New York: WebMD, 2018. (<http://emedicine.medscape.com/article/325451-overview>).
4. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm* 2008; 115: 559-65.
5. Ting PT, Freiman A. The story of *Clostridium botulinum*: from food poisoning to Botox. *Clin Med* 2004; 4: 258-61.
6. Chan-Tack KM. Botulism. Medscape. New York: WebMD, 2018. (<https://emedicine.medscape.com/article/213311-overview#a1>).
7. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 247-63.
8. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disab Rehab* 2007; 29: 1761-8.
9. James WD, Berger T, Elston D. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 10th ed. New York: Saunders, 2005.
10. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Mannheim: BI Wissenschaftsverlag, 1988. (in German).
11. Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 8-14.
12. Nantel AJ. *Clostridium botulinum*–International Programme on Chemical Safety. Poisons Information Monograph 858. Bacteria. Geneva: World Health Organization, 1999.
13. Zdravstveno Statistički godišnjak Republike Srbije 2015. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije, „Dr Milan Jovanović Batut”, 2015.
14. Zdravstveno Statistički godišnjak Republike Srbije 2016. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije, „Dr Milan Jovanović Batut”, 2016.
15. Zdravstveno Statistički godišnjak Republike Srbije 2017. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije, „Dr Milan Jovanović Batut”, 2017.
16. Paparella A. Epidemiološke karakteristike botulizma u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1995. do 2015. Diplomski rad. Split: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Splitu, 2016.
17. Galazka A, Przybylska A. Surveillance of foodborne botulism in Poland: 1960-1998. *Euro Surveill* 1999; 4(6): pii=43.
18. Czerwinski M, Czarkowski MP, Kondej B. Foodborne botulism in Poland in 2012. *Przegl Epidemiol* 2014; 68: 249-52.
19. Czerwinski M, Czarkowski MP, Kondej B. Foodborne botulism in Poland in 2013. *Przegl Epidemiol* 2015; 69: 243-5, 363-5.
20. Bleck TP. *Clostridium botulinum*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2822-26.
21. Lisić M. *Clostridium botulinum*. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. *Infektologija*. I izdanje. Zagreb: Profil, 2006: 668-70.
22. Therre H. Botulism in the European Union. *Euro Surveill*. 1999;4(1):pii=48.
23. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al.; Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 1059-70.
24. Wendt S, Eder I, Wölfel R, Braun P, Lippmann N, Rodloff A. Botulism: diagnosis and therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142: 1304-12.

25. Thanongsaksrikul J, Chaicumpa W. Botulinum neurotoxins and botulism: a novel therapeutic approach. *Toxins* 2011; 3: 469-88.
26. Gutzwiller FS, Steffen R, Mathys P, et al. Botulism: prevention, clinical diagnostics, therapy and possible threat. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 840-5.
27. Cereser ND, Costa FM, Rossi Júnior OD, Silva DA, Sperotto VD. Foodborne botulism. *Ciência Rural* 2008; 38: 280-7.
28. Chatham-Stephens K, Fleck-Derderian S, Johnson SD, Sobel J, Rao AK, Meaney-Delman D. Clinical features of foodborne and wound botulism: a systematic review of the literature, 1932–2015. *Clin Infect Dis* 2017; 66(Suppl 1): S11-6.
29. Cherington M. Botulism: update and review. *Semin Neurol* 2004; 24: 155-63.
30. Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities. *Disaster Med Public Health Prep* 2007; 1: 122-34.
31. Mechem CC, Walter FG. Wound botulism. *Veter Human Toxicol* 1994; 36: 233-7.
32. Rudnicka K, Tenderenda M, Chmiela M. The etiology and epidemiology of infant botulism. *Pediatrics Polska* 2014; 89: 198-202.
33. Tickner N, Apps JR, Keady S, Sutcliffe AG. An overview of drug therapies used in the treatment of dystonia and spasticity in children. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition* 2012; 97: 230-5.
34. Villar RG, Elliott SP, Davenport KM. Botulism: the many faces of botulinum toxin and its potential for bioterrorism. *Infect Dis Clin* 2006; 20: 313-27.
35. Dhaked RK, Singh MK, Singh P, Gupta P. Botulinum toxin: bioweapon & magic drug. *Ind J Med Res* 2010; 132: 489.
36. Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, et al. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin type A, B, and E in the nited States, 1975-1988. *J Infect Dis* 1992; 166: 1281-6.
37. Notermans S, Nagel J. Assays for botulinum and tetanus toxins. In: Simpson LL, ed. *Botulinum neurotoxin and tetanus toxin*. San Diego: Academic Press, 1989: 319-31.
38. Panicker JN1, Muthane UB. Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use *Neurol India* 2003; 51: 455-60.
39. Ramachandran TS. Dystonia treatment using botulinum toxin. *Medscape*. New York: WebMD, 2016. (<http://emedicine.medscape.com/article/1818592-overview>).
40. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *New Engl J Med* 1991; 324: 1186-94.
41. Dressler D. Botulinum toxin therapy: its use for neurological disorders of the autonomic nervous system. *J Neurol* 2013; 260: 701-13.
42. Placzek R, Heck K, Pennekamp PH. Botulinum toxin in the musculoskeletal system. *Zeitschrift fur Orthopadie und Unfallchirurgie* 2016; 54: 20-7.
43. Olthoff A, Grosheva M, Reichel G, Volk GF, Laskawi R. Treatment of laryngeal dystonia with botulinum toxin. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2017; 85: 450-62.
44. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology* 2013; 306: 124-46.
45. Glaser DA. The use of botulinum toxins to treat hyperhidrosis and gustatory sweating syndrome. *Neurotox Res* 2006; 9: 173-8.
46. Graham RH. Benign essential blepharospasm treatment & management. *Medscape*. New York: WebMD, 2018. (<http://emedicine.medscape.com/article/1212176-treatment>).
47. Nahai F, Lorenc ZP, Kenkel JM, et al. A review of onabotulinumtoxinA (Botox). *Aesthet Surg J* 2013; 33(Suppl 1): 9S-12S.
48. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2): CD006499. (doi: 10.1002/14651858.CD006499.pub3).
49. Crouch ER. Use of botulinum toxin in strabismus. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 435-40.
50. Ellsworth PI. Botulinum toxin injections for neurogenic detrusor overactivity technique. *Medscape*. New York: WebMD, 2016. (<https://emedicine.medscape.com/article/2036931-technique#c3>).
51. Sundaram H, Liew S, Signorini M, et al.; Global Aesthetics Consensus Group. Global Aesthetics Consensus: hyaluronic acid fillers and botulinum toxin type A-recommendations for combined treatment and optimizing outcomes in diverse patient populations. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137: 1410-23.
52. Green JB, Keaney TC. Aesthetic treatment with botulinum toxin: approaches specific to men. *Dermatol Surg* 2017; 43(Suppl 2): S153-S156.
53. Lupo MP. Tox outside the box: off-label aesthetic uses of botulinum toxin. *J Drugs Dermatol* 2016; 15: 1151-7.

Efikasnost procjene adherence i kompliance kod pacijenata sa hroničnim bolestima

Efficacy of adherence and compliance assessment in patients with chronic diseases

Feka Pepić¹, Sabina Čongo², Edina Gafić²,
Vladimir Biočanin³, Dušan Djurić^{4,5}

1. Klinika za psihijatriju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina
2. Zdravstvena ustanova, Apoteka GAMES, Travnik, Bosna i Hercegovina
3. Stomatološki fakultet, Univerzitet Privredna akademija u Novom Sadu, Pančevo, Srbija
4. Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija
5. Institut za rehabilitaciju, Beograd, Srbija

PRIMLJEN 15.06.2018.

PRIHVAĆEN 21.07.2018.

Feka Pepić¹, Sabina Congo², Edina Gafić²,
Vladimir Biocanin³, Dusan Djuric^{4,5}

1. Psychiatric Clinic, University Clinical Center, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
2. Health Facility, Pharmacy GAMES, Travnik, Bosnia and Herzegovina
3. Faculty of Dentistry, University Business Academy in Novi Sad, Pancevo, Serbia
4. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
5. Institute for Rehabilitation, Belgrade, Serbia

RECEIVED 15.06.2018.

ACCEPTED 21.07.2018.

APSTRAKT

Termini poput compliance, adherence, persistence i concordance u velikoj meri mogu definisati parametre kvalitete zdravstvene zaštite, te farmakološku dinamiku u smislu propisivanja i uzimanja medikamenata. Compliance/adherence predstavlja meru u kojoj se pacijent drži uputa datih za uzimanje propisane terapije, tj. njegovo aktivno učešće u definisanju iste. Postoji niz načina kojima se utvrđuje ustrajnost pacijenata spram terapije. Posebno su pogodna ispitivanja koja se svode na iskazivanje samih pacijenata, obzirom da su jeftinija i neposrednija; uz to, dolazimo do stavova pacijenta o uzimanju lijeka. Ograničavajući faktor takvih istraživanja su moguća nedovoljna razumljivost pitanja te nepovjerenje i strah pacijenata od objavljivanja podataka o uzimanju lijekova. Pretraživanjem baze časopisa PubMed uz ključne riječi adherence, compliance, persistence (ustrajnost) te self-report questionnaire došlo se do svih do sada poznatih skala za mjerenje ustrajnosti a većin od njih je dizajnirana u periodu 2005–2012. godine. Najznačajniji izvori su radovi gdje se opisuju i evaluiraju skale za ocjenjivanje persistence. Kriterij za uključivanje bio je primjenjivost pri utvrđivanju ustrajnosti u kroničnih bolesti i relativno visok koeficijent unutarašnje konzistentnosti. U članku se prikazuju pojedine skale sa svojim prednostima i nedostacima te se diskutuje o mogućnostima identifikacije uzroka nekompliance kod pojedinih kroničnih bolesti. Iako postoji znatan broj različitih skala, još uvijek se ne može govoriti o zlatnom standardu, mada je tome najbliža Medication Adherence Questionnaire (MAQ)/Morisky skala. Ova sinteza literature je izvedena sa željom da se približi problematika compliance/adherence te utiče na intenziviranje napora na njenom unapređenju.

Ključne reči: terapija; compliance pacijenta; adherence leku, skala.

ABSTRACT

Terms such as compliance, adherence, persistence and concordance can largely define the parameters of quality health care, and pharmacological dynamics in terms of prescribing and taking medicines. Compliance/adherence is a measure according to which a patient is given instructions for taking prescribed therapy, that is, his active involvement in defining it. There are a number of ways to determine the persistence of patients against therapy. Particularly suitable are the tests that lead to the testimony of the patients themselves, since they are cheaper and more direct; in addition, we come to the patient's attitude about taking the drug. A limiting factor in such research is the inadequate comprehensibility of the issue, as well as the distrust and fear of patients from publishing data on taking of medications. By searching PubMed magazine database with the keyword adherence, compliance, persistence, and the self-report questionnaire, we have come to all of the known scales of persistence and most of them have been designed in the period 2005–2012. The most important sources are articles where the scales for assessing persistence are described and evaluated. The inclusion criterion was the applicability in determining persistence in chronic diseases and a relatively high coefficient of internal consistency. The article presents individual scales with its advantages and disadvantages, and discusses the possibilities of identifying the causes of incompatibility in certain chronic diseases. Although there are a significant number of different scales, there is still no talk about a gold standard, although this is the nearest Medication Adherence Questionnaire (MAQ)/Morisky scale. This synthesis of literature is carried out with the desire to draw closer to the problem of compliance/adherence and influence the intensification of efforts to improve it.

Key words: therapy, patient compliance, medication adherence, scale.

CORRESPONDENCE / KORESPONDENCIJA

Feka Pepić, Igmanskih bataljona bb, 71000 Sarajevo; Bosna i Hercegovina, Tel. +38761540747, E-mail: feka83@hotmail.com

Feka Pepić, Igmanskih bataljona bb, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, Phone: +38761540747, E-mail: feka83@hotmail.com

UVOD

Ono što može dovesti do racionalne upotrebe medikamenta jeste poznavanje uzroka primjene, načina doziranja i neželjenog efekta samog medikamenta. Nedovoljna upućenost u ovu problematiku uveliko doprinosi neadherentnosti pacijenata, posebno se ističu neželjeni efekti koji u psihofarmakoterapiji zauzimaju značajnu ulogu. Kao osnovne razloge za nepridržavanje terapiji možemo navesti sledeće: a) slaba dijagnostika bolesti, b) ordiniranje neefikasne terapije, c) ograničen pristup odgovarajućoj terapiji d) ne provođenje psihofarmakološkog protokola u propisanoj šemi. Nakon što se postavi dobra dijagnoza te izabere odgovarajuća terapija, najbitniji korak sledi odabir doze medikamenta kako bi se postigla najefikasnija terapijska doza u organizmu.¹⁻⁴

Medikacijska pogreška nastaje propustom u medikacijskom ciklusu koji uključuje propisivanje, pripremu i primenu određenog lijeka. Definira se kao događaj koji se može spriječiti a uzrokuje ili dovodi do neprikladne primjene lijeka i posljedičnog štetnog djelovanja na pacijenta. Medikacijska pogreška se javlja dok je liječenje pod zajedničkim nadzorom davatelja terapije i pacijenta.⁴ Nepravilno i neredovito korištenje lijekova dovodi do povećanja rehospitalizacije pacijenta, čija je posljedica nužno povećanje troškova liječenja. Pобољшanje adherencije podrazumijeva kontinuiran i dinamičan proces. Pružatelji zdravstvene skrbi trebali bi biti u mogućnosti procijeniti spremnost svojih pacijenata u pridržavanju terapije, dati savjet kako to činiti i pratiti njihov napredak primjerenom komunikacijom.^{4,5}

TERMINOLOŠKE ODREDNICE

Proučavanje farmakoterapije hroničnih bolesti zahteva temeljno poznavanje važnim terminoloških odrednica.

Komplijansa je mjera do koje se ponašanje pacijenta-poklapa sa preporukama osobe koja propisuje ili izdaje lijek. Drugim riječima, komplijansa je sposobnost pacijenta da slijedi instrukcije zdravstvenog radnika.⁶

Adherenca je mjera do koje se ponašanje pacijenta poklapa sa dogovorenim preporukama osobe koja propisuje lek. Dakle, adherenca je u pravom smislu te riječi partnerstvo pacijenta i propisivača.⁷

Ne-adherentnost je potpuni izostanak uzimanja propisane medikacije.⁸

Puna adherentnost je precizno i tačno pridržavanje uzimanja propisane medikacije.⁹

Parcijalna adherentnost je neadekvatna frekventnost uzimanja, povremeno zaboravljanje odn. propuštanje terapije, neadekvatno doziranje itd.⁷

Konkordanca je izraz koji se pretežno koristi u Velikoj Britaniji a podrazumeva širi koncept koji se proteže od komunikacije prilikom propisivanja do podrške pacijentu prilikom uzimanja lijeka.⁸

EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Podaci vezani uz ovu problematiku dokazuju prilično učestao model ponašanja kod pacijenata, s tim da postoji izvesna varijabilnost shodno dijagnozi te dobnoj i prostornoj definiranosti. Neka istraživanja dokazuju poražavajući podatak da je adherentnost kod hroničnih terapija svega 50%. O značaju ovog problema govori i činjenica da se u istraživanje istog uključila i Svjetska zdravstvena organizacija.¹⁰

Adherentnost iskazana u procentima shodno dijagnozi iznosi: 43% pacijenata sa hroničnom astmom, 40–70% pacijenata sa depresijom, 51% pacijenata sa hipertenzijom, 45% pacijenata koji su nakon infarkta miokarda bili na beta blokatorima, manje od 2% pacijenti sa dijabetesom tretiranim tabletno, 35% pacijenti sa artritisom, 40% pacijenti sa epilepsijom. Neke studije su utvrdile određeni obrazac pravilnosti pri čemu bi takvi obrasci mogli, slobodno uzev, da se nazovu „pravilima“. Prema „pravilu trećine“, trećina pacijenata je apsolutno usaglašena sa preporukama liječenja, trećina ponekad, trećina nikada.¹¹

S druge strane pak „pravilo šestine“ definiše da jedna šestina ostvaruje perfektu adherencu, šestina uzima sve doze, ali uz neregularnosti u pogledu vremena, šestina povremeno izostavi dnevnu dozu, šestina uzima odmor od terapije par puta godišnje, šestina uzima odmor od lijekova mjesečno, šestina uzima tek nekoliko ili uopšte ne uzima potrebnu dozu.¹²

NEADHERENCA I NEKOMPLIJANSA

Neadherenca je prema nekim autorima bolest jer ima osobine medicinskog poremećaja. Od izuzetne je važnosti da neadherencu razdvojimo u više kategorija; primarna neadherenca, gdje pacijent ne uspije da ostvari pravo na lijek; sekundarna neadherenca, gdje se lijek ne uzima po propisu; namjerna neadherenca, kad pacijent odbije dijagnozu ili preporučenu terapiju; nenamjerna neadherenca najčešće je uzrokovana jednostavnim zaboravljanjem ili je povezana s demografskim, socijalnim, psihološkim ili kliničkim varijablama.

Na području Europske unije godišnje umre oko 200 hiljada ljudi zbog neuzimanja terapije koja im je propisana ili zbog njezina nepravilna uzimanja. Neadherencija pacijenata u propisanoj terapiji košta godišnje oko 125 milijardi eura, u što se ubraja i liječenje komplikacija kroničnih

bolesti zbog neadekvatne terapije, odnosno zbog neuzimanja lijekova. Kronično bolesni pacijenti slično se ponašaju prema dugotrajnijoj medikaciji. Različitim se istraživanjima pokazalo da se oko 30-70% pacijenata koji pate od astme ne pridržavaju liječničkih uputa o liječenju. Samo 28% oboljelih od dijabetesa tipa II ima potpunu kontrolu nad svojom bolesti unatoč propisanoj medikaciji.⁴

Postoji nekoliko kategorija neadherencije koje se često preklapaju.¹⁰ Prva je neispunjena adherencija i opisuje da liječnik napiše recept, plan i program terapije, ali pacijent nikada ne podigne terapiju u ljekarni niti počne piti lijek. Druga je vrsta neupornost i označuje pacijentovo samovoljno prekidanje terapije nedugo nakon početka uzimanja lijekova, a da o tome nije obavijestio liječnika ili farmaceuta. Neupornost je često nenamjerna i proizlazi iz nedovoljne komunikacije liječnika ili farmaceuta i pacijenta. Namjerna neupornost proizlazi iz osobnih uvjerenja, stavova i očekivanja. Treća je kategorija nesukladnost i uključuje razne načine kada se lijek ne uzima u odgovarajućoj dozi i vremenu. Neodgovarajuća doza podrazumijeva suboptimalnu dozu ili čak veću od propisane.¹³⁻¹⁵

Koji su razlozi da je pacijent neadherentan u svojoj terapiji? Tri su najčešća razloga neadherencije: zaboravljivost, izbjivanje iz kuće i potrošenost svih lijekova. Ovi su razlozi posljedica pacijentove (ne)odgovornosti. U borbi protiv zaboravljivosti bilo bi dobro napraviti podsjetnike (alarm na mobitelu, bilješka u kalendaru), imati uza se dnevnu dozu lijeka i na vrijeme obnoviti recept. To su jednostavni i višestruko isplativi postupci. Ali to nisu jedini razlozi neadherencije. Pacijenti se žale na shemu doziranja koja nije prilagođena njihovu dnevnom ritmu, kao i na previše lijekova koje uzimaju istodobno te da im liječnik često mijenja terapiju. Nadalje, nedovoljna informiranost pacijenta uzrokuje strah od neželjenih dejstava lijekova te strah od ovisnosti o lijekovima. Očito je da odnos pacijenta i liječnika ili ljekarnika ima veliki utjecaj na stupanj (ne)adherencije.¹⁶⁻¹⁸ Važno je biti svjestan rizika neustrajnog uzimanja propisane terapije te uz liječničku i ljekarničku pomoć otkriti razloge koji to uzrokuju.⁴

Primer terapijske (ne)komplijanse/adherence - mentalni poremećaji

Nekomplijansa/neadherenca karakteriše mnoga hronična oboljenja (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus) te psihijatrijske poremećaje (shizofrenija, bipolarni poremećaj). Neadherencija kod antipsihotične terapije kreće se u rasponu 20-69%, prema nekim autorima do 89%, ali se većina slaže oko 50%. Prema istraživanjima smatra se da kod osoba oboljelih od shizofrenije oko 40% prekine uzimati terapije tokom prve godine liječenja, a 75% tokom druge godine. Kada je u pitanju terapija antidepresivima

68% pacijenata sa ovom dijagnozom prekida terapiju tokom tri mjeseca.^{19,20}

Posljedice neadherentnosti kod antipsihotične terapije jesu češće rehospitalizacije čiji su troškovi u SAD-u 2005-oj godini procenjavani na blizu pola milijarde dolara. Kada govorimo o poboljšanju komplijantnosti kod oboljelih od shizofrenije podaci ukazuju na svu kompleksnost. Tako, kod 68 pacijenata oboljelih od shizofrenije poslije tri mjeseca od otpusta 55% se ocijenilo kao potpuno komplijantnim. Prebrojavanjem tableta potvrdi se da je 40% parcijalno komplijantno, a 9% je bilo potpuno adherentno. Nekomplijantnost kod oboljelih od ove bolesti je velik zdravstveni problem zbog rizika relapsa koji se u tim slučajevima povećava do 3,7 puta potom ugrožavajućih situacija kako po pacijenta (suicid), tako i za druge (agresija). Kao uzrok sniženoj komplijantnosti jeste smanjen uvid, paranoidne ideje, izostanak podrške porodice i okruženja, loš odgovor na terapiju, kratkoća bolesti, istorija nekomplijantnosti, zloupotreba psihoaktivnih supstanci, izostanak adekvatne terapijske podrške, neprecizan plan liječenja, kontrola, itd. Kao izuzetno bitno je uspostava adekvatne adherentnosti kod oboljelih početnom stadiju (first-episode psychosis) gde je ovaj problem čest. Indikatori nekomplijanse kod psihoza su muški pol, mlađe životno doba, asocijalnost, nizak pozitivni visok totalni skor na PANSS skali (skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma). Pojedini autori su tokom usporedbe niza činilaca došli do rezultata da su pacijenti oboljeli od shizofrenije imali niži PANSS skor. Pol, dob, bračni status, nivo obrazovanja, neurološko oštećenje, težina simptoma i frekvencija neželjenih efekata, prisutnost afektivnih komponenti, involviranost porodice u liječenje nisu potvrđeni kao prediktori neadherentnosti.²¹⁻²³

METODE ODREĐIVANJA STEPENA NEADHERENCIJE

Prvi korak u razumijevanju adherencije jest njezina procjena i mjerenje. Zato postoji potreba za valjanim, pouzdanim i ekonomičnim alatom koji prihvataju obje strane (i davatelj usluge i pacijent koji uspješno mjeri stupanj svoje adherencije). Raširena upotreba takvog alata dovodi do boljeg razumijevanja neadherencije jer nam pruža uvid u izmjenjive čimbenike u različitim populacijama koji utječu na stupanj pridržavanja terapije. Tako se lakše postavljaju ciljevi za intervencijama sa željom da se poboljša opća survivalnost pacijenata.¹⁹ Postoje različiti alati za ispitivanje (ne)adherencije poput: Hill-Bone ljestvica, Morisky-jeva ljestvica, ARMS (Adherence to Refills and Medications Scale) skala, MARS skala (Medication Adherence Rating Scale), MedTake testovi, TBQ pitanja (Treatment Burden Questionnaire) i dr.²⁴⁻²⁷

Morisky-jeva ljestvica za mjerenje adherencije

Originalna ljestvica s četiri pitanja objavljena je prvi put 1986. godine i imala je četiri pitanja a mogući odgovori bili su binarni (da/ne). Ako je odgovor na pitanje „Da“, daje se 1 bod, a ako je odgovor „Ne“ daje se 0 bodova (Tabela 1). Bodovi se zbroje te ukupan rezultat može biti 0-4 boda. Rezultat „0“ označava visoku adherenciju dok rezultat „4“ označava lošu adherenciju. Morisky-jeva ljestvica za mjerenje adherencije (MMAS-4) danas se koristi samo za klinička ispitivanja kao neformalna pomoć pri određivanju stupnja adherencije.²³

Tabela 1. Morisky-jeva ljestvica sa četiri pitanja (MMAS-4).

PITANJE	DA	NE
1. Zaboravite li nekada uzeti svoju terapiju	1	0
2. Jeste li ikada imali problem s pamćenjem imena, doze i vremena uzimanja terapije	1	0
3. Prestajete li uzimati terapiju ako se osjećate bolje nakon uzimanja lijekova	1	0
4. Prestajete li uzimati terapiju ako se osjećate lošije nakon uzimanja terapije	1	0

Iz prethodne ljestvice s četiri pitanja razvila se ljestvica s osam pitanja (MMAS-8) na temelju rada znanstvenika u bolnici Martin Luther King sredinom 1990-ih. Pitanja su formulirana tako da se izbjegnu „da/ne odgovori“ kako bi se iz njih moglo saznati više o ponašanju i sklonostima pacijenta. Pitanja poput: „Zaboravite li nekada uzeti svoju terapiju? ili „Jeste li kad imali problema s pamćenjem imena, doze i vremena uzimanja svoje terapije?“ ne pružaju dovoljnu informaciju zašto pacijent zaboravlja uzeti svoju terapiju. Ljestvica s osam pitanja mjeri pacijentovo ponašanje za svaki pojedini lijek. Doznajemo mogući razlog njegove zaboravljivosti te se tako možemo usredotočiti na uzrok problema – neadherencije. Ljestvica se sastoji od osam pitanja s odgovorima „da/ne“ te su pitanja formulirana tako da daju mogućnost nastavka razgovora na svako od pitanja. Jedino na osmo pitanje pacijent ima mogućnost odabira za jedan od pet odgovora. Svaki odgovor na pitanje može nositi „0“ ili „1“ bod dok za osmo pitanje odgovor može nositi „0-1“ boda (Tabela 2).²⁴ Rezultati se tumače tako što se zbroje bodovi za svih osam pitanja (0 ili 1) ovisno o odgovorima. Maksimalan broj bodova jest 8 tako da su kategorije adherence sledeće: niska adherencija (3-8 bodova), djelomična adherencija (1-2) i visoka adherencija (0).

Tabela 2. Morisky-jeva ljestvica s osam pitanja za mjerenje adherencije (MMAS-8).

PITANJE	DA	NE
1. Zaboravite li nekada uzeti lijek [za bolest]?	1	0
2. Ljudi nekada ne uzmu svoje lijekove iz nekog drugog razloga, ne zbog toga što su to zaboravili. Možete li se sjetiti jeste li propustili uzeti neki lijek [za bolest] tijekom zadnja dva tjedna?	1	0
3. Jeste li kada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova, i to niste rekli svojem liječniku zbog toga što ste se osjećali lošije kada ste lijek redovito uzimali?	1	0
4. Kada putujete ili odlazite od kuće, zaboravite li ponekad ponijeti lijekove [za bolest]?	1	0
5. Jeste li uzeli svoj lijek [za bolest] jučer?	1	0
6. Kada osjećate da je [bolest] pod kontrolom, prestanete li nekada uzimati lijekove?	1	0
7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke je ljude zaista nepogodno. Jeste li se ikada osjećali kao da patite kada je Vaša terapija [za bolest] u pitanju?	1	0
8. Koliko često imate problema sjetiti se uzeti sve svoje lijekove?		
Nikada/rijetko	0	(0)
S vremena na vreme	1	(0.25)
Ponekad	2	(0.5)
Često	3	(0.75)
Stalno	4	(1)

ZAKLJUČAK

Učinkovit pristup postizanju komplijantnosti podrazumjeva sveobuhvatnu saradnju ne samo ljekara i pacijenta, već i podršku članova porodice te šire društvene zajednice. Samo timski pristup, uz neophodno znanje i praktične sposobnosti kompletnog tima može da poboljša stav pacijenata i porodice prema procesu liječenja, a time i do ostvarivanja adekvatne saradnje.

Dosadašnja istraživanja ukazuju da je problem nekomplijanse/neadherence veoma raširen, ima značajne posljedice i da je neophodna primjena mjera unapređenja kvaliteta. Evidentno je da je efekat pojedinačnih poboljšanja komplijanse i adherence najviše umjeren, a kod nekih subpopulacija (npr. stare osobe) vjerovatno i znatno manji. Zato se doima korisnijim primjenjivati celovite strategije, sa komplementarnim mjerama, kako bi krajnji rezultati bili bolji i značajniji. Obzirom da postoji obilje dokaza za bolesti i terapijske intervencije, pred donosiocima je odluka u zdravstvu i ekspertima u kliničkom radu i upravljanju zdravstvenim sistemom važan zadatak implementacije validnih strategija. Naredna istraživanja bi trebalo usmeriti na ona oboljenja za koje, iz aspekta komplijanse i adherence još nema dovoljno jasnih dokaza a predstavljaju bitan problem javnog zdravlja.

LITERATURA

1. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, et al., eds. Clinical guidelines and evidence review for medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. 1st ed. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2009.
2. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521–30.
3. Weymiller AJ, Montori VM, Jones LA, et al. Helping patients with type 2 diabetes mellitus make treatment decisions: statin choice randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1076–82.
4. Čulig J. Farmakoterapija u starijih bolesnika. *Medicus* 2005; 14: 257–60.
5. Bačić Vrca V, Bečirević-Laćan M, Božikov V, Biruš M. Propisivačke medikacijske pogreške za hospitalizirane bolesnike: prospektivna studija. *Acta Pharm* 2005; 55: 157–67.
6. Bissonnette JM. Adherence: a concept analysis. *J Adv Nurs* 2008; 63: 634–43.
7. Bell JS, Airaksinen MS, Lyles A, Chen TF, Aslani P. Concordance is not synonymous with compliance or adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 710–1.
8. Vrijens B, de Geest S, Hughes D A, et al., ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 691–705.
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
10. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J* 2011; 26: 155–9.
11. Čulig J, Boskovic J, Huml D, Leppée M. Patients medication adherence in chronic diseases in Zagreb (Croatia). *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105 (Suppl. 1): 94.
12. Lindenmayer JP. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 261–7.
13. Borrás L, Mohr S, Brandt PY, Gilliéron C, Eytan A, Huguelet P. Religious beliefs in schizophrenia: their relevance for adherence to treatment. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1238–46.
14. Mak KY, Lo WTL, Yeung WS, et al. Consensus statements on adherence issues in schizophrenia for Hong Kong. *Asian J Psychiatr* 2014; 12: 163–9.
15. Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2015; 225: 14–30.
16. Zemmour K, Tinland A, Boucekine M, et al. Validation of the Medication Adherence Rating Scale in homeless patients with schizophrenia: results from the French housing first experience. *Sci Rep* 2016; 6: 31598. (doi: 10.1038/srep31598).
17. Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2305–12.
18. Masand PS, Roca M, Turner MS, Kane JM. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009; 11: 147–54
19. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 348–54.
20. Čulig J, Leppée M. From Morisky to hill-bone; self reports scale for measuring adherence to medication. *Coll Antropol* 2014; 38: 55–62.
21. Tran N, Coffman JM, Cabana MD. Patient reminder systems and asthma medication adherence: a systematic review. *J Asthma* 2014; 51: 536–43.
22. Mac Laughlin EJ, Raehl CL, Treadway K, et al. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging* 2005; 22: 231–55.
23. Morisky DE, DiMateo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: response to authors. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 255–7.
24. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 348–54.
25. Lehane E, McCarthy G. Medication non-adherence – exploring the conceptual mire. *Int J Nurs Pract* 2009; 15: 25–31.
26. Velligan DI, Lam YW, Glahn DC, et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr Bull* 2006; 32: 724–42.
27. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1158–66.

XII Конгрес Националне асоцијације удружења здравствених радника Републике Србије са међународним учешћем

Врњачка Бања, Хотел „БРЕЗА“, 22. – 26. мај 2019. године.

12th Congress of National Association of Associations of Health Workers of the Republic of Serbia with international participation.
Vrnjacka Banja, Hotel “Breza”, Serbia, May 22–26th 2019.

Национална асоцијација удружења здравствених радника Србије одржава сваке године два Конгреса и то у мају и октобру, и том приликом окупља најеминентније предаваче из Србије и региона. Циљ Конгреса је да стимулише размену резултата и идеја у свим областима које Конгрес обухвата неговање сарадње између различитих профила здравствених радника и сарадника. На конгресу ће бити презентовани и радови у виду усмених саопштења и постер презентација као и педесетак едукативних предавања. Конгрес је акредитован (Д-1-1158/18) за лекаре, стоматологе, фармацеуте, биохемичаре, медицинске сестре и здравствене техничаре. Пленарна тема овог, XII конгреса Националне асоцијације удружења здравствених радника Србије са међународним учешћем је „Повреде и преломи горњих екстремитета“ а предавач је проф. др Иван Мицић, Медицински факултет и Клинички центар у Нишу.

Учешће на конгресу узеће Друштва Националне асоцијације удружења здравствених радника Србије и то: медицинских сестара и бабица, санитарно - еколошких инжињера и техничара, дијететичара – нутрициониста, лабораторијских технолога и техничара, физио и радних терапеута, фармацеутских техничара, струковних медицинских радиолога и рентген техничара и зубних техничара. Информације и упутства за израду и подношење радова су објављени на интернет сајту Националне асоцијације удружења здравствених радника Србије - www.nauzrs.rs

Контакт: Телефон/факс: (018) 4284333, E-mail: info@nauzrs.rs

2. Nacionalni kongres bolničke psihijatrije sa međunarodnim učešćem.

Beograd, Madlenianum, od 10. do 12. oktobra 2018.

2nd National Congress of Hospital Psychiatry with international participation. Belgrade, Madlenianum, Serbia, October 10-12th 2018.

Drugi Nacionalni kongres bolničke psihijatrije sa međunarodnim učešćem je održan u organizaciji Udruženja za urgentnu psihijatriju Srbije, Klinike za psihijatrijske bolesti "Laza Lazarević" u Beogradu i Klinike za psihijatriju Kliničkog centra "Kragujevac" u Kragujevcu, a pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Republike Srbije.

Kongres je okupio preko 500 učesnika iz zemlje i inostranstva. Promocija mentalnog zdravlja, savremeni pristup lečenju shizofrenije i tretiranje kognitivnih deficita, teme su koje su bile obrađene tokom tri dana Kongresa, a takođe je organizovana i jednodnevna Škola urgentne psihijatrije koja je bila prvenstveno namenjena mladim psihijatrima.

Kroz preko 60 izlaganja razmatrano je kako nove tehnike neuronauka, psihofarmakologije i psihoterapije mogu praktično da se koriste za podršku ljudima pogođenim mentalnim bolestima, njihovim porodicama i prijateljima, grupama u zajednici, naučnim istraživačima i svim stručnjacima za mentalno zdravlje.

Posebno interesovanje je pobudilo predavanje profesora Stefana Štala, jednog od vodećih psihofarmakologa, koji je govorio o uticaju farmakodinamskih i farmakokinetičkih karakteristika na izbor vrste i doze dugodelujućih injekcionih formi antipsihotika.

Bogat naučno-stručni program bio je praćen i prigodnim socijalnim aktivnostima.

Prof. dr Vladimir Janjić

Predsednik Naučnog odbora kongresa

Fakultet medicinskih nauka, Klinički centar „Kragujevac“

Kragujevac

Лекови и бубрег у клиничкој пракси

Drugs and kidney in clinical practice

Петровић Д.

Крагујевац: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, 2019: 574.

ISBN 978-86-7760-131-7.

UDK 616.61-085.254.4, 615.254.4.

COBISS.SR-ID 272835084.

Petrovic D.

Kragujevac: Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, 2019: 574.

ISBN 978-86-7760-131-7.

UDK 616.61-085.254.4, 615.254.4.

COBISS.SR-ID 272835084.

Књига проф. др Дејана Петровића, интернисте нефролога, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу је написана на српском језику, сачињена и структурисана у формату монографског, уџбеничког карактера и садржи више десетина поглавља, преко две стотине табела, пар десетина схема и слика, више стотина референци, од којих су близу половине најновијег датума. После основних описа грађе и функције бубрега и принципа фармакокинетики и фармакодинамики, следе поглавља посвећена морфо-функционалним типовима оштећења бубрега лековима, са посебним освртом на поједине фармаколошке групе као што су антимикробни медикаменти, имуносупресиви, аналгетици и хемиотерапеутици. Примена лекова у терапији обољења и стања праћена акутном или хроничном реналном лезијом, попут акутне реналне инсуфицијенције, сепсе, дијабетесне нефропатије, заузима средишњи део књиге. Завршна поглавља описују различите модалитете замене функције бубрега као и њихов међусобни однос са лековима, посебно фармакокинетиком и дозним протоколима.

Тема књиге је врло актуелна. Савремена медицина се све више сусреће са растућом популацијом болесника са оштећењем бубрега због више чинилаца као што су старење популације, повећање учесталости хроничних незаразних болести и ширење доступне палете лекова и технолошких иновација у свакодневном клиничком раду. Усложњавање дијагностичко-терапијских избора повећава вулнерабилност болесника због коришћења бројних, потенцијално нефротоксичних нокси и њихових међусобних интеракција у окружењу свакодневне клиничке праксе. Стална едукација лекара у циљу повећања квантума знања и вештина у предметној области је једна од најбољих мера у процесу унапређења квалитета рада и здравствене заштите у целини. Стога се коришћење приложеног уџбеника, уз валидну додатну одговарајућу литературу попут водича добре праксе, препоручује као актуелни, поуздан и богат извор информација непоходних лекару како у рутинском раду тако и у активностима које се односе на последипломско усавршавање. Књига „Лекови и бубрег у клиничкој пракси“ је, по свим својим одликама, вредан и користан допринос уџбеничкој, стручној домаћој литератури и стога се препоручује се широком кругу лекара и других здравствених професионалаца.

Проф. др Драган Миловановић, клинички фармаколог
Редовни професор Фармакологије и токсикологије
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац

Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

Instructions for authors for the preparation of manuscripts

PONS Medicinski časopis je naučni časopis sa recenzijom koji objavljuje originalne rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, preglede, stručne radove, prikaze slučajeva, razrade naučnih metoda, prikaze knjiga, izveštaje sa naučnih i stručnih skupova, novosti u ekonomici zdravstva, informatici i menadžmenta u zdravstvu, radove iz istorije medicine, analize društvenih aspekata zdravstvene zaštite, radove medicinske etike, pisma uredniku kao i druge prikladne sadržaje iz oblasti medicine i srodnih grana. Podneti rukopisi podležu prethodnoj oceni od strane nezavisnih recenzenata. PONS Medicinski časopis objavljuje radove napisane na srpskom ili engleskom jeziku.

Uređivanje časopisa i postupak sa rukopisom sledi uputstva Akta o uređivanju naučnih časopisa Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (www.mpn.gov.rs) i preporuke Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals") (www.icmje.org), Komiteta za etiku u izdavaštvu: COPE (<http://publicationethics.org>) i Međunarodnog udruženja medicinskih urednika (www.wame.org). Uređivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno.

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se podnose u elektronskoj formi putem sistema za onlajn uređivanje časopisa, SCIndeks ASISTENT, pristupom na link : <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> a samo izuzetno na e-mail adresu časopisa: redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljivao, kao i da nije u toku razmatranje za njegovo objavljivanje. U slučaju aplikacije elektronskim putem izjavu sa potpisima skenirati u pdf ili jpg formatu i poslati zajedno sa rukopisom. Objavljeni radovi se ne honorarišu a podnet materijal se ne vraća autorima. Autorska prava intelektualne svojine publikovanih sadržaja se prenose na izdavača, pri čemu autori zadržavaju pravo nekomercijalnog korišćenja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda.

Kategorizacija rukopisa. Kategorizacija članaka koje se objavljuju u časopisima je sledeća: a) originalni naučni rad (sadrži rezultate izvornih istraživanja, informacije u radu moraju biti obrađene i izložene tako da se eksperimenti mogu ponoviti, a analize i zaključci, na kojima se rezultati zasnivaju, proveriti), b) predhodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni rad (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentaran), d) stručni rad (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Druge, osnovne kategorije radova su sledeće: pregled literature, prikaz slučaja i drugi prikaz, uvodnik, kratki članak, seminar, iskustva iz prakse, istorijat medicine, komentar, naučna kritika, intervju, bibliografija, prevod i projekat. Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši glavni i odgovorni urednik.

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2,5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska latinica ili ćirilica ili engleski ("keyboard language"), dvostruki prored ("double space"), obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti samo

PONS Medical Journal is a scientific, peer reviewed journal which publishes original results of experimental and clinical researches, examinations, specialized researches, case reports, elaborations of scientific methods, book reviews, reports of scientific and specialized meetings, the health economy news, health informatics and management, medical history researches, analyses of social aspects of health care, medical ethics researches, letter to the editor, together with other appropriate contents in medical domain and other related fields. Submitted manuscripts are peer-reviewed by independent expert reviewers. PONS Medical Journal publishes researches written in Serbian or English language.

Editorial management and procedure with manuscript, follow instructions of the Documents on editing scientific journals of the Ministry of Education, Science and Technological Development of Republic of Serbia (www.mpn.gov.rs) and recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals) (www.icmje.org), the Committee on Publication Ethics: COPE (<http://publicationethics.org>) and the World Association of Medical Editors (www.wame.org). Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent.

Submission of manuscripts and further action. Manuscripts are submitted electronically through the SCIndeks ASSISTANT, the online journal management system, approaching it by the link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> and only exceptionally by e-mail address of the journal: redakcija@ponsjournal.info. With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. Published papers are not a subject of paying and the submitted material is not returned to the authors. Intellectual Property Copyright of published contents is transferred to the publishers, whereby authors retain the rights of non-commercial fair use for scientific and technical purposes: education, research, criticism and review.

Categorization of the manuscript. Categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific article (includes results of original research, information in the papers must be elaborated and exposed so that the experiments can be repeated, and the analyses and conclusions, on which the results are based, can be checked), b) preliminary reports (includes scientific results whose character requires urgent publication, but does not have to allow checking and repeating of certain results), c) review article (represents a complete review of a certain problem on the basis of already published material that is collected, analyzed and commented in the review), d) professional article (represents a useful contribution from the field of the profession whose problem is not related to the original research and is primarily related to the review or play in the light of known research in order to spread knowledge and adaptation of original research needed by science and practice). Other, principal article categories are the following: literature review, case report and other review, editorial, short communication, seminar, professional practice, history of medicine, comment, scientific criticism, interview, bibliography, reprint/translation and project. The categorization of submitted manuscripts is done by the editor in chief.

MS Office Word or similar text editor. The page format is A4 with all margins size 2.5 cm. Use font Times New Roman, size 12 ("points"), with Serbian Latin or Cyrillic or English keyboard language, double space, justify, tabs (size) 1.27 cm. In the entire

velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-beloj varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

Struktura rukopisa. Podneti rukopis treba da bude pripremljen i strukturisan prema uputstvima Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals"), a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici www.icmje.org. Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se iz sledećih delova: naslovna stranica, apstrakt, uvod, materijal/ispitanici i metode, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa izjavom zahvalnosti ili bez izjave zahvalnosti, literatura, spisak skraćenica, tabele, slike, legende za slike i slike. Struktura ostalih radova prilagođava se vrsti sadržaja. Maksimalni ukupni obim rukopisa orijentaciono treba da bude sledeći: originalni rad 12-15 strana, pregledni članak 15-20 strana, stručni članak 10-12 strana, rad iz istorije medicine 8-10 strana, predhodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

NASLOVNA STRANICA. Naslovna stranica sadrži naslov rada, imena autora, institucije autora, kontakt adresu autora za korespondenciju, kratki naslov, broj reči, broj tabela i slika.

APSTRAKT. Sažetak treba da je strukturisan (cilj, metode, rezultati, zaključak), sadrži do 250 reči i najmanje 3-5 ključnih reči prema MESH odrednicama. Za rukopise napisane na srpskom jeziku naslovnu stranicu i sažetak dostaviti i na engleskom jeziku. Inostrani autori dostavljaju rukopis u celini na engleskom jeziku.

UVOD. U uvodu originalnih radova naznačiti značaj problema koji se ispituje, teorijske osnove na kojima je zasnovano istraživanje i ciljeve studije.

MATERIJAL/ISPITANICI/METODE. U delu ispitanici/metode/materijal i metode opisati opšti dizajn istraživanja, mesto i vreme istraživanja, studijsku populaciju/uzorak, načine objektivizacije praćenih ishoda i tehničke informacije, etičke aspekte i statističku analizu.

REZULTATI. Rezultate strukturisati shodno logičnom toku istraživanja. Navesti najznačajnije karakteristike studijske populacije ili uzorka, priložiti precizne i što detaljnije podatke sa merama centralne tendencije (aritmetička sredina, mod, medijana) i varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška, interval poverenja), shodno njihovom tipu i prirodi. U rezultatima ne ponavljati podatke koji su već prezentovani u prilogima (tabele i slike).

DISKUSIJA. U delu diskusija prezentovati najznačajnije zaključke studije u svetlu dosadašnjih saznanja, naznačiti moguća metodološka i druga ograničenja i dati završni zaključak uzimajući u obzir uži i širi naučno-stručni okvir.

LITERATURA. Vrsta i broj referenci se prilagođavaju tipu i strukturi rukopisa. Uopšte uzet, treba da se koristi najmanji mogući broj citata, a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, po mogućstvu u što renomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navođenje radova u štampi („in press“), radova

manuscript use the same style, for the separation and the display of content use only capital letters and / or numbering without using styles such as "Bold", "Underline", "Italic". Stick to the rules of typing, after the punctuation mark leave a space, and for larger gaps use the tab. In the tables use only use the web ("grid") without the use of punctuated, full or double lines. Images (photos and charts) are prepared in the appropriate applicative software (e.g. MS Office Excel, or Adobe Photoshop), in black and white versions ("grayscale"), resolution of 300 dpi and converted to JPG, TIFF or BMP.

Manuscript structure. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the recommendations of International Committee of Medical Journal Editors ("Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals") taking into account the latest version of the instructions published on the website www.icmje.org. The general structure of the original manuscripts consists of the following components: title page, abstract, introduction, material/subjects/patients and methods, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgment, list of abbreviations, bibliography, tables, figure legends and figures. The structure of the other papers is tailored to the type of content. The maximum total volume of manuscripts should be approximately as follows: the original work of 12-15 pages, review article 15-20 pages, professional papers 10-12 pages, the work history of medicine from 8-10 pages, previous statements 6-8 pages, reports and news 2-4 pages, book reviews and letters to the editor 1-2 pages.

TITLE PAGE. Home page contains the title of the paper, author names, institutions of the authors, contact address for correspondence author, a short title, word count, a number of tables and images.

ABSTRACT. Abstract should be structured (objective, method, results and conclusion), contains up to 250 words and at least 3-5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English. Foreign authors submit a whole manuscript in English language only.

INTRODUCTION. In the introduction of the original papers indicate the importance of the problems that are examined, the theoretical foundations on which the research and study goals are based.

MATERIAL/SUBJECTS/PATIENTS AND METHODS. In subjects/patients and methods / materials and methods describe the general design of the research, place and time of the research, study population / sample, ways of objectively tracked outcomes and technical information, ethical aspects and statistical analysis. of the research. Indicate the most important characteristics of the study population or sample, submit accurate and detailed information with the measures of the central tendency (arithmetic mean, mode, median) and variability (standard deviation, standard error, confidence interval), according to their type and nature. In the results do not repeat information already presented in the attachments (tables and figures).

DISCUSSION. In the discussion part present the most important conclusions of the study in the light of previous findings, indicate possible methodological and other limitations and give a final conclusion, taking into account a narrower and broader scientific framework.

REFERENCES. The type and number of references are adapted to the type and structure of the manuscript. Generally, you should use the smallest possible number of citations and give priority to works published in extenso, preferably in the most ranked,

publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim brojevima u superskriptu, iza znaka interpunkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spisku literature reference se označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora a ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema PUBMED bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

Za ostale tipove referenci konsultovati skorašnje sveske PONS Medicinskog časopisa ili odgovarajuće preporuke Nacionalne biblioteke za medicinu (NLM).

PRILOZI. Tabele i slike citirati u tekstu na odgovarajućem mestu u zagradi i podneti ih i numerisati na odgovarajući način arapskim brojevima, prema redosledu pojavljivanja. Iznad tabele postaviti naslov a ispod dodatne informacije korišćenjem simbola po sledećem redosledu: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legende za slike treba da se dostave na posebnoj stranici. Za mere treba da se koristi Međunarodni sistem jedinica ("International System of Units"-SI) a u posebnim slučajevima alternativne jedinice shodno naučnoj disciplini i oblasti.

REPRINT. Korespondirajući autor besplatno dobija 10 primera reprintsa publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

NAPOMENE. Nosioc svih autorskih prava publikovanih sadržaja u časopisu je vlasnik i izdavač, Visoka medicinska škola strukovnih studija Čuprija. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleđa. Komercijalna upotreba sadržaja časopisa radi ostvarivanja profita na tržištu zahteva obavezno prethodno pismeno odobrenje vlasnika i izdavača. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Vlasnik, izdavači i saradnici "PONS" Medicinskog časopisa odriču svaku odgovornost za bilo kakvu štetu koja može da nastane korišćenjem bilo koje informacije objavljene u časopisu. Časopis podržava pun, otvoreni pristup naučnim informacijama. Podnošenje rukopisa i publikovanje prihvaćenih radova se ne naplaćuje autorima. Sadržaj objavljenih svezaka dostupnih u elektronskoj formi na zvaničnoj internet stranici časopisa je dostupan u celini za slobodno, besplatno preuzimanje.

"PONS" Medicinski časopis ne objavljuje rukopise koji sadrže materijal koji je već bio objavljen na drugom mestu, izuzev ako je u pitanju sekundarna publikacija (uz pisanu dozvolu nosioca autorskih prava originalne publikacije) ili sažetak rada prezentovanog na naučnom ili stručnom skupu; u oba slučaja forma i citat prethodne publikacije moraju biti navedeni u fusnoti rukopisa.

reviewed journals. Books, monographs and Internet-published contents use in exceptional cases. If it is not necessary, avoid specifying the works in press, papers published in very concisely ("abstracts"), unpublished results (unpublished observations), personal contact information ("personal communication"). In the text, literature is cited in Arab numerals in superscript, after punctuation marks, in order of appearance. In the bibliography list, the references are marked with appropriate numbers and sorted in ascending order. Cite up to six authors and if there are more of them the first three are placed with the addition of "et al." or "i ost.". References are listed in Serbian or English, and in other cases (except for quotations in Greek and Latin) titles are translated into English, indicating the original language in square brackets. Cite names of journals in the shortened form according to the PUBMED database. References lead to the following examples:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

For other types of references, consult recent issue of PONS

Medical Journal or the relevant recommendations of the National Library of Medicine (NLM).

ATTACHMENTS. Tables and figures should be cited in the text in appropriate place in brackets and apply them appropriately numbered in Arabic numbers, in order of appearance. Above a table place a title and below an additional information using the symbols in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legends of the images should be submitted at a separate page. The measures should be used for the International System of Units (International System of Units-SI) in special cases, alternative units according to scientific discipline and field.

REPRINT. Corresponding authors receives 10 free reprints copies of the published work. In other cases, authors and other interested parties should contact the publisher via the editorial office.

ADDITIONAL NOTES. The holder of all copyrights of published content in the journal is the owner and publisher, College of Applied Health Sciences Čuprija, Čuprija, Serbia. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. Commercial use of the journal's content to make a profit on the market requires the prior written approval of the owner and publisher. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. The owner, publishers and associates of PONS Medical Journal disclaim any responsibility for any damage that may occur using any information published in the journal. The journal supports a full, open access to scientific information. Submission of manuscripts and publication of accepted works are free of charge for authors. The content of published issues available in electronic form on the official internet site of the journal is available in its entirety for download, free of charge.

PONS Medical Journal does not publish papers containing material that has been published elsewhere except as a secondary publication (with written permission of the copyright holder of original publication) or the abstract of the study which was presented during scientific or professional conference; in both cases, the previous publication form and citation must be disclosed in a paper footnote.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

PONS : medicinski časopis = medical journal
/ glavni urednik Dragutin Arsić. - God. 1, br. 0
(3. jun 2004)- . - Ćuprija : Visoka medicinska škola
strukovnih studija ... [et al.], 2004- (Ćuprija : Diza-
jn studio RP). - 30 cm

Polugodišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.
ISSN 1820-2411 = Pons (Ćuprija)
COBISS.SR-ID 115713804



MEDICINSKI ČASOPIS
PONS
MEDICAL JOURNAL

WWW.PONSJOURNAL.INFO