



KOMORA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA
SEDMI SIMPOZIJ: „POMOĆNA LJEKOVITA SREDSTVA I
DODACI PREHRANI“



KOMORA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

ZBORNİK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

SEDMI SIMPOZIJ: „POMOĆNA LJEKOVITA SREDSTVA I DODACI PREHRANI“

God. 7, br. 7 (2020)

ISSN: 2490-2284 (Štamp. izd.)

ISSN 2303-7229 (CD-ROM)

ISSN 2566-4271 (Online)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK: Dr. sci. Mensura Aščerić, red.prof. (Tuzla, BiH)

GOSTI UREDNICI: Dr. sci. Marizela Šabanović, doc. (Tuzla, BiH)
Dr. sci. Ante Lončarić, doc. (Osijek, Hrvatska)

POMOĆNIK UREDNIKA: Dipl. iurist Dragan Nikić (Tuzla, BiH)

NAUČNI SAVJET:

1. Dr.sci. Aščerić Mensura, red. prof. (Tuzla, BiH)
2. Dr.sci. Begić Lejla, red. prof. (Tuzla, BiH)
3. Dr.sci. Čačić Kenjerić Daniela, red. prof (Osijek, Hrvatska)
4. Dr.sci. Jašić Midhat, red. prof. (Tuzla, BiH)
5. Dr.sci. Šubarić Drago, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
6. Dr.sci. Vujić Zorica, red.prof. (Beograd, Srbija)
7. Dr.sci. Zovko Končić Marijana, red. prof. (Zagreb, Hrvatska)

UREĐIVAČKI ODBOR:

1. Dr. sci. Zahida Ademović, vanr. prof. (Tuzla, BiH)
2. Dr. sci. Ines Banjari, vanr. prof. (Osijek, Hrvatska)
3. Dr. sci. Aida Begić, doc. (Tuzla, BiH)
4. Dr. sci. Kemal Durić, vanr. prof. (Sarajevo, BiH)
5. Dr. sci. Ante Lončarić, doc. (Osijek, Hrvatska)
6. Dr. sci. Haris Nikšić, doc. (Sarajevo, BiH)
7. Dr. sci. Milka Popović, doc. (Novi Sad, Srbija)
8. Dr. sci. Broza Sarić-Kundalić, vanr. prof. (Beč, Austrija)
9. Dr. sci. Miralem Smajić, doc. (Tuzla, BiH)
10. Dr. sci. Aida Smajlović, vanr. prof. (Tuzla, BiH)
11. Dr. sci. Marizela Šabanović, doc. (Tuzla, BiH)
12. Dr. sci. Indira Šestan, doc. (Tuzla, BiH)
13. Dr. sci. Mirsad Šljivić, mr. med. (Živinice, BiH)
14. Dr. sci. Bojana Vidović, doc. (Beograd, Srbija)
15. Dr. sci. Dubravka Vitali-Čepo, vanr. prof. (Zagreb, Hrvatska)

**ORGANIZACIONO-PROGRAMSKI
ODBOR:**

1. Mr. ph. Aneda Cipurković (Tuzla, BiH)
2. Dr. sci. Midhat Jašić, red. prof. (Tuzla, BiH)
3. Mr. ph. Dženita Mišić (Tuzla, BiH)
4. Dip. iurust Dragan Nikić (Tuzla, BiH)

IZDAVAČ: ANEDA CIPURKOVIĆ
KOMORA MAGISTARA FARMACIJE
TUZLANSKOG KANTONA
Titova do br. 34, SPO lamela A/II, Tuzla

TEHNIČKA PRIPREMA I DIZAJN: Dr. sci. Ante Lončarić, doc. (Osijek, Hrvatska)

SADRŽAJ / CONTENTS

RIJEČ UREDNIKA	I
-----------------------------	---

SAŽECI / ABSTRACTS

<i>Midhat Jašić, Nizama Salihefendić, Ali Timucin Atayoglu, Sibel Dogan</i> <i>Mirsad Šljivić, Seda Nurtac Bayramoglu</i> Pravilna prehrana i upotreba dodataka prehrani osoba starije dobi Proper nutrition and use food supplements of the elderly people	1-2
<i>Ibrahim El Madfa</i> Safety consideration of additional vitamin D intake	3
<i>Svetlana Tomić, Ines Banjari</i> Ljekovite biljne vrste u liječenju Parkinsonove bolesti Medicinal herbs in treatment of Parkinson`s disease	4-5
<i>Dženita Salihefendić, Nizama Salihefendić, Muharem Zildžić</i> Prevalenca nedostatka D vitamina kod pacijenata u porodičnoj medicini The prevalence of vitamin D deficiency in family medicine patients	6-7
<i>Erna Halilović, Sulejman Halilović</i> Utjecaj vitamina D na smanjenje simptoma psorijaze Influence of vitamin D on the reduction of psoriasis symptoms	8-9
<i>Ante Lončarić, Krunoslav Aladić, Antun Jozinović, Jurislav Babić, Midhat Jašić,</i> <i>Ajla Jukan, Drago Šubarić</i> Ukupni udio polifenola i antioksidativna aktivnost hidrolata lišća damask ruže (<i>Rosa damascene mill L.</i>) Total phenol content and antioxidant activity of Damask rose leafs (<i>Rosa damascene mill L.</i>) hydrosol	10-11
<i>Jelena Balkić, Ines Banjari, Dijana Hnatešen</i> Medikamentna terapija kod kronične boli – potreba nutricionističkog savjetovanja Pharmacotherapy in chronic pain conditions – the need for a professional nutritional counselling	12-13
<i>Sulejman Halilović, Ivana Martinović, Marina Jotić-Ivanović, Damir Bešić</i> Biološki aktivne komponente ljutih paprika i njihov utjecaj na zdravlje Biologically active components of animal pepper and their impact on health	14-15

<i>Ivana Martinović, Sulejman Halilović, Marina Jotić-Ivanović, Damir Bešić</i> Dodaci prehrani i biljni pripravci kod dispeptičnih tegoba Nutrition supplements and herbal preparations for dyspeptic problems	16-17
<i>Azra Sinanović, Emina Kiseljaković, Maja Tandir, Azra Hadžimujić</i> Adaptogeno djelovanje aktivnih spojeva biljke <i>Rhodiola rosea</i> Adaptogenic effects of the <i>Rhodiola rosea</i> 's active compounds	18-19
<i>Mirsad Šljivić¹, Midhat Jašić², Bisemija Begović³, Mirha Skakić², Mirela Voloder-Hodžić⁴</i> Povezanost inflamacije i nefropatije osoba oboljelih od tip 2 dijabetesa Connection of inflammation and nephropathy of patients with type 2 diabetes	20-21
<i>Fatima Veladžić, Anja Divković, Harun Hodžić, Muamer Mandra</i> Prehrana i dodaci prehrani kao oblik nutritivne njege pacijenata oboljelih od bubrežnih bolesti Nutrition and dietary supplements as a form of nutritional care for patients with kidney diseases	22-23

IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI / ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

<i>Lejla Salkić, Melisa Ahmetović, Asmira Čanić, Husejin Keran</i> Fizikalno-hemijske osobine proizvoda dobijenog miješanjem meda i ulja crnog kima Physically chemical properties of products obtained by mixing honey and black cummin oil	24-32
<i>Ermina Cilović-Kozarević, Jelena Arsenijević, Jasmina Glamočlija, Marina Soković, Zoran Maksimović</i> GC/MS analiza etarskog ulja <i>Inulae Helenium L.</i> i njegovo antimikrobno djelovanje GC/MS analysis of <i>Inulae Helenium L.</i> essential oil and its antimicrobial activity	33-40
<i>Belkisa Izić, Maida Šljivić-Husejnović, Hanifa Jagodić, Aldijana Dautbašić, Monika Rustemović-Čorbić</i> Imunomodulacijsko djelovanje vitamina d kod pacijenata sa autoimunom hipotireozom - Hashimoto tireoiditis Immunomodulatory effect of vitamin D status in patients with autoimmune hypothyroidism-Hashimoto's thyroiditis	41-53

STRUČNI RADOVI / PROFESSIONAL PAPERS

<i>Irma Gušić¹, Emina Korić¹, Haris Nikšić¹, Azra Osmanović², Kemal Durić</i> Sigurnosni aspekti primjene fitopreparata kao dodatka prehrani Safety aspects of using phytopreparations as a dietary supplements	54-68
<i>Nina Lipić, Mirha Skakić, Jelena Stojanović</i> Probiotici u poboljšanju crijevne biote i jačanju imunog sistema Effects of probiotics on the improvement of gut microbiota and strengthening of the immune system	69-77
<i>Halida Mahmutbegović</i> Prehrambeni aditivi – dodatak ili nedostatak? Food additives-advantage or disadvantage?	78-89
<i>Mirha Skakić, Nina Lipić, Jelena Stojanović, Sulejman Beširović, Sabina Šadić</i> Hrana i dodaci prehrani kod mikrovaskularnih komplikacija <i>Diabetes mellitusa</i> Food and supplements of diet in microvascular complications of <i>Diabetes mellitus</i>	90-99

<i>Berina Mujić, Aida Begić, Alma Salkić</i> Određivanje sadržaja vitamina c u dodacima prehrani dostupnim na tržištu Bosne i Hercegovine Determination of vitamin c content in dietary supplements available on the market of Bosnia and Herzegovina	100-109
<i>Berina Mujić, Aida Begić, Alma Salkić</i> Određivanje sadržaja alfa lipoične kiseline u dodacima prehrani koji su dostupni na tržištu Bosne i Hercegovine Determination of alpha lipoic acid content in dietary supplements available on the market of Bosnia and Herzegovina	110-117
<i>Azra Hadžimujić, Saira Vuk-Medanhodžić, Lejla Dedić, Almedina Čamdžić, Azra Sinanović</i> Značajniji biološki aktivni sastojci iz artičoke i njihov potencijalni uticaj na lipidni status i zdravlje Significant biologically active ingredients of artchok and its potential impact to lipid status and health	118-123

PREGLEDNI RADOVI / REVIEW PAPERS

<i>Bisemija Begović, Jelena Tumarčić, Mirela Hodžić, Mirsad Šljivić</i> Hrana i dodaci prehrani kod makrovaskularnih komplikacija kao posljedica <i>Diabetes mellitusa</i> Food and nutritional supplements in macrovascular complications as a consequence of <i>Diabetes mellitus</i>	124-135
<i>Almedina Čamdžić, Midhat Jašić, Azra Hadžimujić, Muamer Mandra</i> Dodaci prehrani u tretmanu nealkoholne masne bolesti jetre Dietary supplements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease	136-145
<i>Jelena Stojanović, Nina Lipić, Mirha Skakić, Jelena Tumarčić</i> Biljni ekstrakti i njihova mogućnost primjene kao antibiotika za spoljašnju i unutrašnju upotrebu Herbal extracts and their possibility of application as antibiotics for external and internal use	146-153

RIJEČ UREDNIKA

Sedmi simpozij magistara farmacije Tuzlanskog kantona o pomoćnim ljekovitim sredstvima i dodacima prehrani, planiran je da se i ove godine, kao i svi prethodni simpoziji, održi u Tuzli. Nažalost, zbog epidemiološke situacije nije bilo mogućnosti za tradicionalno održavanje Simpozija te su pristigli radovi objavljeni u ZBORNIKU RADOVA. U okviru stručnog programa prikazano je ukupno 25 saopćenja koja su kategorizirana kao pregledni članci, originalni naučni radovi i stručni radovi.

U fokusu Sedmog simpozija u organizaciji Komore magistara farmacije Tuzlanskog kantona, bila su pomoćna ljekovita sredstva i dodaci prehrani te je istaknut njihov značaj u očuvanju zdravlja kao i neophodnost multidisciplinarnog pristupa i u skladu s tim svoja iskustva u prevenciji i liječenju bolesti iznijeli su farmaceuti, nutricionisti, liječnici dijabetolozi, liječnici porodične medicine.

Istaknuta je neophodnost multidisciplinarnog pristupa pri primjeni pomoćnih ljekovitih sredstava i dodataka prehrani, s obzirom na mogućnost pojave hroničnih komplikacija na brojnim organima i sistemima.

U cjelini, Zbornik radova sa Sedmog simpozija magistara farmacije Tuzlanskog kantona, „Pomoćna ljekovita sredstva i dodaci prehrani“, predstavlja vrijednu publikaciju koja je nastala kao rezultat multidisciplinarnom pristupu i poslužit će kao korisno štivo svim zdravstvenim radnicima koji se bave ovom problematikom.

U Tuzli, 26. septembra 2020. god.

Dr. sci. Mensura Aščerić, red. prof.

SAŽECI / ABSTRACTS

PRAVILNA PREHRANA I UPOTREBA DODATAKA PREHRANI OSOBA STARIJE DOBI

Midhat Jašić¹, Nizama Salihefendić², Ali Timucin Atayoglu³, Sibel Dogan⁴,
Mirsad Šljivić¹, Seda Nurtac Bayramoglu⁵

¹Studij Nutricionizma, Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli; ²Medicinski fakultet Tuzla;
³Department of Traditional & Complementary Medicine, Medipol University, Istanbul, Turkey;
⁴Department of Psychiatric Nursing, Department of Palliative and Geriatric Nursing, Medipol University, Istanbul, Turkey; ⁵Holistic & Integrative Medicine Association, Istanbul, Turkey

Plenarno predavanje

SAŽETAK

Uvod: Tokom starenja dolazi do fizičkih, psihičkih (emotivnih i kognitivnih) i socioekonomskih promjena koje umanjuju ukupne životne vještine i sposobnosti. Često ga prati nedostatak esencijalnih nutrijenata zbog nedovoljne, jednolike i nutritivno siromašne prehrane, oslabljenih funkcija organizma ali i ekonomskih i socijalnih okolnosti.

Cilj i metod rada: Cilj rada je ukazati na potrebu povećanja pažnje pravilnoj prehrani kao i primjeni dodataka prehrani u cilju poboljšanja kvaliteta života osoba starije dobi. U radu je izvršeno prikupljanje, sistematizacija i analiza značajnijih znanstvenih i stručnih informacija o gerijatrijskoj prehrani.

Rezultati: Pravilna prehrana i upotreba dodataka prehrani, kod osoba starije dobi, uspostavlja se isključivo na individualnom i integrativnom pristupu. To podrazumijeva prethodnu ocjenu zdravstvenog stanja i prehranbenog statusa. Ocjena prehranbenog statusa obuhvata ocjenu stanja uhranjenosti i prehranbenih navika svake osobe pojedinačno. Zbog češće prisutnih malnutricija kao i bolesti, planiranje obroka treba da obavezno uključuje unos biološki aktivnih komponenti hrane ili dodataka prehrani. Time se stvaraju uvjeti za prevencije i liječenja kroničnih bolesti karakterističnih za osobe starije dobi. Posebne teškoće su prisutne u samoj pripremi i načinu konzumiranja hrane. Postojeće preporuke i vodiči o izboru hrane i načinu prehrane u praksi dovoljno ne funkcioniraju jer svaka individua zahtijeva specifičan pristup.

Zaključak: Veliki broj aktivnih komponenti hrane i dodataka prehrani može poboljšati nutritivni i zdravstveni status osoba starije dobi. Kod izrade jelovnika kao i procedura prehrane, neophodno je uzeti u obzir pravilan izbor hrane, definirati način pripreme obroka, konzumiranja i ponašanja u procesu prehrane. Naročito je značajno usmjeravanje sukladno individualnoj procjeni prehranbenog statusa i zdravstvenog stanja. Ovaj pristup i edukacija o njemu je jedna od ključnih tačaka za održavanje zdravlja osoba starije dobi.

Ključne riječi: gerijatrijska prehrana, preporuke

Autor za korespondenciju: Prof. dr. Midhat Jašić, red. prof.
Telefon:+387 62 893 270
E-mail: jasic_midhat@yahoo.com

PROPER NUTRITION AND USE FOOD SUPPLEMENTS OF THE ELDERLY PEOPLE

Midhat Jašić¹, Nizama Salihefendić², Ali Timucin Atayoglu³, Sibel Dogan⁴,
Mirsad Šljivić¹, Seda Nurtac Bayramoglu⁵

¹Studij Nutricionizma, Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli; ²Medicinski fakultet Tuzla;

³Department of Traditional & Complementary Medicine, Medipol University, Istanbul, Turkey;

⁴Department of Psychiatric Nursing, Department of Palliative and Geriatric Nursing, Medipol University, Istanbul, Turkey; ⁵Holistic & Integrative Medicine Association, Istanbul, Turkey

Plenary lecture

ABSTRACT

Introduction: Physical, mental (emotional and cognitive) and socioeconomic changes appear during aging that diminish overall life skills and ability. There are often accompanied with lack of essential nutrients due to insufficient, uniform and nutritionally poor diet, impaired body functions, but also economic and social circumstances.

Aim and method of work: The aim of the paper is to emphasize the need to increase attention to proper nutrition, as well as to use nutritional supplements in order to improve the quality of life of older people. The paper collects, systematizes and analysed significant scientific and professional information related to geriatric nutrition.

Results: Proper nutrition and use of dietary supplements for elderly is based entirely on individual and integrative approach. This implies prior assessment of health and nutritional status. The nutritional status assessment includes an assessment of each person's diet and eating habits individually. Due to more common malnutrition as well as illness, meal planning should necessarily include intake biologically active components of food or nutritional supplements. This creates the conditions for the prevention and treatment of chronic diseases characteristic of the elderly. Special difficulties are present in the preparation and the way of consuming food. Existing recommendations and guides on food choices and diet may not work well enough in practice, due to each individual requires a specific approach.

Conclusion: Large number of active components of food and dietary supplements can improve the nutrition and health status elderly. When designing menus and eating procedures, it is necessary to take into account the proper choice of food, to define how to prepare meals, eat and behave in the eating process. Particularly important is guidance in line with the individual assessment of nutritional status and health. This approach and education about it is one of the key points for maintaining the health of older people.

Keywords: geriatric diet, recommendations

Corresponding author: Prof. dr. Midhat Jašić, red. prof.

Telefon: +387 62 893 270

E-mail: jasic_midhat@yahoo.com

SAFETY CONSIDERATION OF ADDITIONAL VITAMIN D INTAKE

Ibrahim El Madfa

Department of Nutritional Sciences, Faculty of Life Sciences, University of Vienna

Plenary lecture

Introduction: Considering the small range of dietary sources of vitamin D food fortification besides supplementation offer a means to raise low vitamin D status.

Objective: to evaluate the safety of total additional vitamin D intake.

Criteria for the assessment was the comparison of total vitamin D intake with the established Upper Safe Intake Level (UL) (for adults 100 and for children 50 µg/d), serum content of 25(OH)D of 50-250 nmol/L and the Calcium excretion in Urine.

Results and discussion: the level of adding vitamin D to food generally amounts to 3-25 µg/100g depending on the carrier, proved to increase intake and successfully improve low vitamin D status (serum content of 25(OH)D <50 nmol/L) at population level. Optimal vehicle, dose and fortification approach have to be selected carefully to reach the whole population, while minimizing the risk of excessive intake. Cases of vitamin D intoxication from excessively fortified food have been reported. However, when fortification is adequately performed and sufficiently controlled it presents a safe and unexpensive way to improve vitamin D supply. Excessive intake is more likely from high dose supplements of vitamin D (administered as megadose in a stostherapy approach) resulting in higher health risk. In such cases serum 25(OH)D concentrations above 250 nmol/L and increased Ca/Creatinine-ratio in urine were reported.

Keywords:

Corresponding author: Prof. Dr. Ibrahim El Madfa, prof. emeritus

Phone: +43 676 5075270

E-mail: ibrahim.elmadfa@univie.ac.at

LJEKOVITE BILJNE VRSTE U LIJEČENJU PARKINSONOVE BOLESTI

Svetlana Tomić^{1,2}, Ines Banjari³

¹Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Hrvatska;

²Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayer u Osijeku, J. Huttlera 4, Osijek, Hrvatska;

³Prehrambeno-tehnološki fakultet Sveučilišta u Osijeku, Franje Kuhača 20, Osijek, Hrvatska

Pozvano predavanje

SAŽETAK

Parkinsonova bolest (PB) je sporoprogresivna neurodegenerativna bolest karakterizirana patološkim nakupljanjem α -synukleina i formiranjem Lewy tjelešaca i neurita. Etiologija i patofiziologija bolesti još uvijek je nerazjašnjena, a kao patofiziološki mehanizmi PB spominju se toksični utjecaj, genomske i epigenomske promjene, oksidativni stres, hipoksično-ishemijska stanja, metabolički disbalans, neuroimuna/neuroinflamatorna reakcija, poremećaj funkcije mitohondrija i ubiquitinsko-proteosomskog sustava. Kao posljedica patološkog oštećenja brojnih struktura u mozgu dolazi do neravnoteže unutar neurotransmiterskog sustava sa padom razine dopamina, serotonina, acetilkolina, noradrenalina uz predominaciju glutamata i acetilkolina. Glavni terapijski pristup u liječenju je nadoknada neurotransmitera koji nedostaju ili inhibicija onih koji su u suvišku. Zlatni standard u liječenju Parkinsonove bolesti je nadoknada levodope (prekursora dopamina) ili upotreba lijekova koji djeluju na dopaminergičke receptore, produžuju poluvijek života levodope ili smanjuju razinu acetilkolina i glutamata. Niti jedan od lijekova koji se koriste u liječenju Parkinsonove bolesti nema dokazan neuroprotektivan ili restaurativan učinak. Do ere levodope ljekovite biljne vrste su se koristile u liječenju Parkinsonove bolesti te su služile umanjivanju simptoma Parkinsonove bolesti a, za razliku od konvencionalne terapije, neke od njih imale su i neuroprotektivno i restaurativno djelovanje. Ovo predavanje revijalni je prikaz mehanizma farmakološkog djelovanja *Mucuna pruriensis*, *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Lepidium meyenii* i *Asparagus racemosus*, kako u simptomatskom liječenju Parkinsonove bolesti tako i u njihovom neuroprotektivnom i neurorestaurativnom djelovanju.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest; neurodegenerativna bolest; dopamin; liječenje; biljke

Autor za korespondenciju: Svetlana Tomić

Telefon: +385 91 5244485

E-mail: svetlana.tomic@vip.hr

MEDICINAL HERBS IN TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASESvetlana Tomić^{1,2}, Ines Banjari³¹*Department of Neurology, Osijek University Hospital Center, J. Huttlera 4, Osijek, Croatia;*²*Medical School, University of J. J. Strossmayer in Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Croatia;*³*Faculty of Food Technology, University of Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek, Croatia**Invited lecture***ABSTRACT**

Parkinson's disease (PD) is a slowly progressive neurodegenerative disease characterized with pathological accumulation of α -synuclein and formation of Lewy bodies. Etiology and pathophysiology of disease is still unknown and as a pathophysiological mechanisms, toxins, genome and epigenomic changes, oxidative stress, hypoxic-ischaemic states, metabolic dysbalance, neuroinflammatory reactions, disorders of mitochondrial functions and ubiquitin-proteasome system are mentioned. As a consequence of pathological involvement of many brain regions imbalance in neurotransmitter system appear with decrease of dopamine, serotonin, acetylcholine, noradrenaline with predominance of glutamate and acetylcholine. Main therapeutic approach is in compensation of some neurotransmitters or inhibition of others. The gold standard in treatment of PD is supplement of levodopa (precursor of dopamine) or usage of drugs that act on dopamine receptors, increasing half-life of levodopa or decrease level of acetylcholine or glutamate. No conventional treatment is known to have neuroprotective or neurorestorative action. Until levodopa medicinal herbs were used in PD treatment as symptomatic therapy and opposite to conventional treatment some of them have also neuroprotective and restorative effect. This lecture is a review of pharmacological mechanism of action of *Mucuna pruriensis*, *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Lepidium meyenii* and *Asparagus racemosus* not only as symptomatic therapy for Parkinson's disease but also as neuroprotective and neurorestorative agents.

Keywords: Parkinson's disease; neurodegenerative disease; dopamine; treatment; herbs

Corresponding author: Svetlana Tomić

Phone: +385 91 5244485

E-mail: svetlana.tomic@vip.hr

PREVALENCIA NEDOSTATKA D VITAMINA KOD PACIJENATA U PORODIČNOJ MEDICINI

Dženita Salihefendić¹, Nizama Salihefendić², Muharem Zildžić¹

¹*Medicus Gračanica, Mustafe Rešidbegovića 2, Gračanica;* ²*Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetaska 1, Tuzla*

Pozvano predavanje

SAŽETAK

Uvod: Vitamin D je neophodan za normalno funkcionisanje cijelog organizma. Posebno važnu ulogu ima u regulaciji metabolizma kalcija i inzulina. Aktivno učestvuje u staničnoj diferencijaciji i pravilnom imunološkom odgovoru. Nedostatak je povezan sa nizom hroničnih oboljenja i simptoma kao što su: bolesti lokomotornog aparata, metabolički sindrom, autoimune bolesti, bolesti srca i krvnih žila i bolesti mozga. Novije epidemiološke studije ukazuju na izuzetno visoku prevalencu nedostatka vitamina D u opštoj populaciji.

Cilj rada: Cilj rada je bio ustanoviti vrijednosti D vitamina, kalcija i magnezija kod pacijenata koji dolaze porodičnom doktoru zbog različitih simptoma.

Metode: Istraživanje je provedeno u ambulanti porodične medicine u Gračanici, tokom 5 godina, na uzorku bolesnika slučajno odabranih. Svim odabranim bolesnicima uzeta je krv za određivanja vrijednosti D vitamina, kalcija i magnezija. Korištena je imuno assay metoda za vrijednosti 25 (OH) D vitamina. Za stanje nedostatka D vitamina uzete su vrijednosti ispod 50 nM/l. Ispitano je 69 bolesnika, 57 žena i 12 muškaraca, u dobi od 10 do 80 godina.

Rezultati: Vrijednosti D vitamina ispod normale imalo 39 bolesnika ili 57 %. Jako niske vrijednosti D vitamina (ispod 25 nM/l) imalo je 15 bolesnika ili 22 %. Značajno niže vrijednosti D vitamina imale su žene i osobe starije dobi. Slične rezultate imaju i velike epidemiološke studije u svijetu na odraslim osobama gdje se ova prevalenca kreće preko 40 %.

Zaključak: Prevalenca nedostatka D vitamina kod pacijenata u porodičnoj medicini je visoka. Nedostatak D vitamina sa zdravstvenim posljedicama koji on nosi u praksi je podcijenjen. Potrebno je uvesti u kliničke vodiče preporuke za skrining ranog otkrivanja nedostatka D vitamina kod pacijenata sa rizikom. Potrebne su adekvatne preporuke za uvođenje suplementa D vitamina.

Ključne riječi: vitamin D, nedostatak, prevalenca

Autor za korespondenciju: Muharem Zildžić

Telefon: +387 61 300 650

E-mail: zildzic@yahoo.com

THE PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN FAMILY MEDICINE PATIENTS

Dženita Salihefendić¹, Nizama Salihefendić², Muharem Zildžić¹

¹Medicus Gračanica, Mustafe Rešidbegovića 2, Gračanica; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 1, Tuzla

Invited lecture

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D is essential for the whole organism normal functioning. Particularly important in regulating metabolism of calcium and insulin. Actively participates in cellular differentiation and proper immune response. Deficiency is associated with number of chronic diseases and symptoms such as: locomotor apparatus diseases, metabolic syndrome, autoimmune diseases, heart and blood vessel and brain diseases. Recent epidemiological studies indicate an extremely high prevalence of vitamin D deficiency in the general population.

Aim of the study: The aim of this study was to determine the values of vitamin D, calcium and magnesium in patients coming to the family doctor for various symptoms.

Methods: The study was conducted in the Gračanica family medicine clinic for 5 years on the randomly selected sample of patients. For all selected patients taken blood for determination vitamin D, calcium and magnesium. The immunoassay method for the values of 25 (OH) D vitamins was used. Values below 50nM / l taken as vitamin D deficiency. Examined 69 patients, 57 women and 12 men between the ages of 10 and 80.

Results: Lower, below normal values of vitamin D had 39 patients or 57%, 15 patients or 22% had very low vitamin D values (below 25nM/l). Significantly lower vitamin D values were found in women and elderly people. There are similar results in large epidemiological studies in the world in adults, where this prevalence is over 40%.

Conclusion: The prevalence of vitamin D deficiency in family medicine patients is high. The lack of vitamin D with the health consequences it carries is in practice underestimated. Recommendations is screening for the early detection of vitamin D deficiency in patients with risk, and need to be incorporated into clinical guides. Adequate recommendations for the introduction of vitamin D supplementation are needed.

Keywords: vitamin D, deficiency, prevalence

Corresponding author: Muharem Zildžić
Phone: +387 61 300 650
E-mail: zildzic@yahoo.com

UTICAJ VITAMINA D NA SMANJENJE SIMPTOMA PSORIJAZE

Erna Halilović¹, Sulejman Halilović²

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 1, Tuzla, Bosna i Hercegovina;

²Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Postersko priopćenje

SAŽETAK

Uvod: Psorijaza predstavlja hroničnu, nezaraznu, upalnu ali i neizlječivu kožnu bolest koju karakterizira hiperproliferacija i abnormalna diferencijacija keratinocita, infiltracija upalnih stanica te vaskularne promjene ili angiogeneza. Vitamin D ima veoma izraženu ulogu u fiziologiji kože te kod psorijaze u održavanju homeostaze kožnih barijera. Psorijaza predstavlja oboljenje koje je posredovano imunošću a prevalenca zahvata oko 2 % do 3 % svjetske populacije. Kada se radi o bolestima te povećanom potrebom za vitaminom D, suplementi su najvažnija odrednica za njegov unos.

Cilj i zadatak rada: Cilj rada jeste prikupiti informacije i razmotriti povezanost i učinak vitamina D na simptome psorijaze.

Metoda rada: Metoda rada se bazirala na prikupljanju, sistematizaciji te analizi podataka o učincima vitamina D na simptome psorijaze.

Rezultat rada: Terapija vitaminom D je jedan od najpopularnijih tretmana i lijekova za lokalno liječenje ove bolesti kao prva linija, pojedinačno ili u kombinaciji s lokalnim kortikosteroidima, a brojne studije dokumentovale su efikasnost i sigurnost upotrebe topičkog kalcipotriola u liječenju blagih i srednje teških slučajeva psorijaze. Vitamin D je važan kao vid oralne suplementacije jer predstavlja važnu dodatnu mogućnost liječenja psorijatičnih bolesnika a drugo, dodatak vitamina D može biti veoma važan za prevenciju komorbiditeta povezanih s psorijazom, hipertenzijom i metaboličkim sindromom. Studije pokazuju umjereno ili veće poboljšanje psorijaze kod 25 do 50 % ispitanika nakon unošenja i tretiranja s vitaminom D.

Zaključak: Zbog svoje izražene uloge u proliferaciji i sazrijevanju keratinocita, vitamin D postao je važna lokalna terapijska opcija u liječenju psorijaze. Sistematski se opažaju značajne povezanosti između statusa niskog vitamina D i psorijaze, iako je tačna uloga vitamina D u patogenezi psorijaze nejasna.

Ključne riječi: psorijaza, vitamin D

Autor za korespondenciju: Erna Halilović

Telefon: 062 886 783

E-mail: ernahalilovic999@gmail.com

INFLUENCE OF VITAMIN D ON THE REDUCTION OF PSORIASIS SYMPTOMS

Erna Halilović¹, Sulejman Halilović²

¹Faculty of Medicine, University of Tuzla, University 1, Tuzla, Bosnia and Herzegovina;

²Faculty of Technology, University of Tuzla, University 8, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Poster presentation

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic, non-communicable, inflammatory but also incurable skin disease characterized by hyperproliferation and abnormal differentiation of keratinocytes, infiltration of inflammatory cells, and vascular changes or angiogenesis. Vitamin D plays a very prominent role in skin physiology and in psoriasis in maintaining the homeostasis of skin barriers. Psoriasis is a disease that is mediated by immunity with a prevalence of about 2% - 3% of the world population. When it comes to diseases and the increased needs for vitamin D, supplements are the most important determinant for its intake.

Aim and Objective of the Work: The aim of the paper is to gather information and consider the association and effect of vitamin D on the symptoms of psoriasis.

Method of work: The method of work was based on the collection, systematization and analysis of data on the effects of vitamin D on the symptoms of psoriasis.

Result: Vitamin D therapy is one of the most popular treatments and medicines for topical treatment of the disease as a first line, individually or in combination with topical corticosteroids. Many of studies have documented the efficacy and safety of the use of topical calcipotriol in the treatment of mild to moderate cases of psoriasis. Vitamin D is important as a form of oral supplementation because it represents an important additional treatment option for psoriatic patients, and second, vitamin D supplementation can be very important for the prevention of comorbidities associated with psoriasis, hypertension and metabolic syndrome.

Studies conducted show moderate or greater improvement in psoriasis in 25-50% of subjects after administration and treatment with vitamin D.

Conclusion: Because of its prominent role in keratinocyte proliferation and maturation, vitamin D has become an important local therapeutic option in the treatment of psoriasis. There is a significant association between low vitamin D status and psoriasis systematically. Although the exact role of vitamin D in the pathogenesis of psoriasis is unclear.

Keywords: psoriasis, vitamin D

Corresponding author: Erna Halilović

Phone: 062 886 783

E-mail: ernahalilovic999@gmail.com

**UKUPNI UDIO POLIFENOLA I ANTIOKSIDATIVNA AKTIVNOST
HIDROLATA LIŠĆA DAMASK RUŽE (*Rosa damascene mill L.*)**

Ante Lončarić¹, Krunoslav Aladić¹, Antun Jozinović¹, Jurislav Babić¹,
Midhat Jašić², Ajla Jukan³, Drago Šubarić¹

¹Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, F. Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska; ²Univerzitet u Tuzli, Tehnološki fakultet, Univerzitetska 8, Tuzla; ³Jukan Eko Hrana, Mustafe Kamarića 29, Gračanica

Postersko priopćenje

SAŽETAK

Rosa hydrolyse mill L., poznata kao Damask ruža, jedna je od najvažnijih vrsta porodice Rosaceae. Osim parfimirajućeg učinka, Damask ruža ima i nekoliko farmakoloških svojstava, uključujući i antioksidacijski učinak. Izvori prirodnih antioksidanata su ponajprije polifenolni spojevi koji se nalaze u svim dijelovima biljaka, uključujući i listove ruže. Cilj ovog istraživanja bio je odrediti udio ukupnih polifenola i antioksidacijsku aktivnost hidrolata lišća dobivenog destilacijom lišća Damask ruže. Ukupni udio fenola određen je Folin & Ciocalteuovim reagensom. Antioksidacijska aktivnost je određena pomoću dvije metode, 1-difenil-2-pikril hidrazil (DPPH) i 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sulfonska kiselina) (ABTS). Udio ukupnih polifenola u hidrolatu lišća Damask ruže je iznosio 73,73 µg/L. Antioksidacijska aktivnost mjerena DPPH metodom je iznosila 93,14 µmol trolox/mL, a ABTS metodom 129,22 µmol trolox/mL.

Ključne riječi: Damask ruža, ukupni sadržaj fenola, DPPH, ABTS

Autor za korespondenciju: Ante Lončarić

Telefon: +385 31 224 350

E-mail: ante.loncaric@ptfos.hr

TOTAL PHENOL CONTENT AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF DAMASK ROSE LEAFS (*Rosa damascene mill L.*) HYDROSOL

Ante Lončarić¹, Krunoslav Aladić¹, Antun Jozinović¹, Jurislav Babić¹, Midhat Jašić², Ajla Jukan³, Drago Šubarić¹

¹Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Food Technology Osijek, F. Kuhača 20, 31000 Osijek, Croatia; ²University of Tuzla, Faculty of Technology, Univerzitetska 8, Tuzla; ³Jukan Eko Hrana, Mustafe Kamarić 29, Gračanica

Poster presentation

ABSTRACT

Rosa hydrolyse mill L., commonly known as Damask rose is one of the most important species of Rosaceae family. Beside perfuming effect, Damask rose has several pharmacological properties including antioxidant effect. Sources of natural antioxidant are primarily phenolic compounds that are found in all parts of plants including rose leaves. The aim of this study was to investigate the total phenol content and antioxidant activity of leaf hydrosol obtained after 11 hydrolysed 11n of damask rose leaves. The total phenol content was determined by Folin & Ciocalteu's reagent and antioxidant activity using 1-diphenyl-2-picryl hydrazyl (DPPH) and 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) method. Total phenol content of Damask rose leaves hydrosol was 73.73 µg/L. Regarding antioxidant activity measured with DPPH and ABTS method, Damask rose leaves hydrosol had 93.14 and 129.22 µmol trolox/mL, respectively.

Keywords: Damask rose, total phenol content, DPPH, ABTS

Corresponding author: Ante Lončarić
Phone: +385 31 224 350
E-mail: ante.loncaric@ptfos.hr

MEDIKAMENTNA TERAPIJA KOD KRONIČNE BOLI – POTREBA NUTRICIONISTIČKOG SAVJETOVANJA

Jelena Balkić¹, Ines Banjari², Dijana Hnatešen³

¹Odjel za dijetetiku i prehranu, Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska;

²Zavod za ispitivanje hrane i prehrane, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, F. Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska;

³Zavod za liječenje boli, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, 31000 Osijek, Hrvatska

Postersko priopćenje

SAŽETAK

Uvod: Kronična bol je globalni zdravstveni problem koji pogađa petinu svjetske populacije. Trajno je narušena kvaliteta života tih ljudi a izdvajanja zdravstvenog sustava su enormna. Prema izvješćima HZZO-a 2018. godine u Hrvatskoj je dnevno zbog privremene nesposobnosti za rad uslijed stanja povezanih s kroničnom boli prosječno ukupno s posla izostalo 54.128 ljudi a količinska uporaba lijekova je u stalnom porastu. U liječenju kronične boli uobičajena je terapija opioidnim analgeticima i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAR), kao i pomoćnim lijekovima: antikonvulzivi i antidepresivi. Iako su nuspojave ovih lijekova značajne i mogle bi se ublažiti prilagodbom prehrane, nije uobičajeno da bolesnici prođu nutricionističko savjetovanje.

Ispitanici i metode: Analiza je provedena na podacima 67 bolesnika sa kroničnom boli u donjem dijelu leđa koji su završili četverotjedni multidisciplinarni program za liječenje boli pri Zavodu za liječenje boli, KBC Osijek. Protokol cjelog istraživanja je dostupan u registru kliničkih istraživanja (NCT 03837080). Upitnik je, između ostalog, obuhvaćao pitanja o lijekovima, pitanja o gastrointestinalnim (GI) tegobama, kao i pitanje je li bolesnik ikada savjetovan o prehrani prilagođenoj njegovom zdravstvenom stanju.

Rezultati: Od 67 pacijenata, 43 ih je prijavilo uporabu jednog ili više opioidnih analgetika (64,18 %), a 37 uporabu nesteroidnih antireumatika (55,22 %). Također, 34 (50,75 %) ih je prijavilo GI tegobe, od kojih je 18 prijavilo žgaravicu (26,87 %). K tome, 36 bolesnika nikada nitko nije savjetovao o prehrani (53,73 %), 21 (31,34 %) je prijavilo da ih je savjetovao obiteljski liječnik ili medicinska sestra, 6 je potražilo savjet na internetu (8,96 %), a troje je poslušalo savjet prijatelja ili rodbine (4,48 %).

Zaključci: Unatoč velikom broju mogućih nuspojava kod primjene opioidnih analgetika (opstipacije) i nesteroidnih protuupalnih lijekova (oštećenja cijelog GI trakta), koji se mogu ublažiti prehranom, više od polovice pacijenata nije savjetovan o prilagodbi prehrane. Nutricionističko savjetovanje bi trebalo biti dio svih programa liječenja kronične boli.

Ključne riječi: kronična bol, opioidni analgetici, NSAR, nutricionističko savjetovanje, multidisciplinarni pristup liječenju boli

Autor za korespondenciju: Dr. sci. Ines Banjari, vanr.prof.

Telefon: 031 224 339

E-mail: inesbanjari@yahoo.com

PHARMACOTHERAPY IN CHRONIC PAIN CONDITIONS – THE NEED FOR A PROFESSIONAL NUTRITIONAL COUNSELLING

Jelena Balkić¹, Ines Banjari², Dijana Hnatešen³

¹Department for Dietetics and Nutrition, University Hospital Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia; ²Department of Food and Nutrition Research, Faculty of Food Technology, J. J. Strossmayer University of Osijek, F. Kuhaca 20, HR-31000 Osijek, Croatia; ³Pain Management Unit, Department of Anaesthesiology and Intensive care, University Hospital Osijek, J. Huttlera 4, HR-31000 Osijek, Croatia; Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek; Clinical Hospital Centar Osijek; Faculty of Dental Medicine and Health Osijek, Osijek, Croatia

Poster presentation

ABSTRACT

Introduction: Chronic pain is a global health problem affecting one fifth of the world's population. The quality of life of these people is permanently impaired and the health system's allocations are enormous. According to Croatia's report in 2018, 54,128 people were absent from work every day due to temporary inability caused by chronic pain conditions, and the amount of pharmacotherapy is constantly on the rise. Opioid analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are common in the treatment of chronic pain, as well as adjuvant medications (anticonvulsants and antidepressants). Although their side effects are significant and could be mitigated by dietary adjustments, it is not common for a patient to undergo nutritional counseling.

Subjects and methods: The analysis was performed on data from 67 patients with chronic low back pain who completed a four-week multidisciplinary pain management program at the Institute for Pain Management, University Hospital Osijek. The complete research protocol is available in the Clinical Trials Registry (NCT 03837080). The questionnaire the patients filled out covered, among other things, questions about medications, gastrointestinal (GI) problems, and whether they received any nutrition counselling previously.

Results: Out of 67 patients, 43 reported the use of one or more opioid analgesics (64.18%) and 37 reported the use of NSAIDs (55.22%). Also, 34 (50.75%) reported GI problems, of which 18 reported heartburn (26.87%). In addition, 36 patients received none nutrition counselling (53.73%), 21 (31.34) reported being advised by a family doctor or a nurse, 6 sought advice online (8.96%), and three followed the advice of a friend or relative (4.48%).

Conclusions: Despite the large number of possible side effects of opioid analgesics (constipation) and NSAIDs (damage to the entire GI tract), which can be alleviated by the diet, more than half of patients received no nutrition counselling. For optimal treatment and a more rational medication use, nutrition counselling should be a part of all chronic pain treatment programs.

Keywords: chronic pain, opioid analgesics, NSAIDs, nutritional counselling, multidisciplinary approach to pain management

Corresponding author: Dr. sci. Ines Banjari, vanr. prof.
Phone: 031 224 339
E-mail: inesbanjari@yahoo.com

BIOLOŠKI AKTIVNE KOMPONENTE LJUTIH PAPRIKA I NJIHOV UTJECAJ NA ZDRAVLJE

Sulejman Halilović¹, Ivana Martinović¹, Marina Jotić-Ivanović², Damir Bešić³

¹*Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, Tuzla, Bosna i Hercegovina;*

²*Javna zdravstvena ustanova Dom zdravlja Doboj, Bosna i Hercegovina;* ³*Ministarstvo odbrane Oružane snage Bosne i Hercegovine*

Postersko priopćenje

SAŽETAK

Uvod: Ljuta paprika pripada genomu *capsicum* i poznati su njeni brojni varijeteti. U prehrani se koristi kao svježa, sušena u prahu, u različitim vrstama začina te u brojnim drugim proizvodima dok u novije vrijeme ulazi u sastav različitih farmaceutskih formi za oralnu i površinsku primjenu.

Cilj i zadatak rada: Cilj rada je bio prikupiti znanstvene informacije o biološki aktivnim nenutritivnim sastojcima ljute paprike i njihovom potencijalnom utjecaju na ljudsko zdravlje.

Metoda rada: Metoda rada se sastojala u prikupljanju, sistematizaciji i analizi podataka o biološki aktivnim komponentama ljute paprike.

Rezultat rada: Glavne biološki aktivne komponente koje ulaze u sastav paprike su karotenoidi i kapsaicinoidi. Od karotenoida su značajniji: α -karoteni, violaksantin, kapsantin i slobodni esteri. Kapsaicinoidi pripadaju grupi alkaloida, među kojima je najznačajniji kapsaicin i dihidrokapsaicin, a nalaze se u sjemenkama. Njihova ljutina se mjeri Scovillovom skalom. Paprika sadži još flavonoide, luteolin-7-o-glukozid, apiin te steroidne saponine.

Karotenoidi i flavonoidi imaju antioksidativno djelovanje. Kapsaicini posjeduju vazodilatacijsko, antimikrobno, antineoplastično, detoksikacijsko i trombolitičko djelovanje. Kapsaicin je odobrila EU komisija kod liječenja mišićne tenzije i reumatizma.

Proizvodi na bazi ljute paprike najčešće se koriste kod loše probave, kao lijek protiv bolova te kod sindroma iritabilnog crijeva. Zabilježene su mogućnosti primjene u smanjenju tjelesne mase. Brojne su vanjske primjene a naročito kod herpes zostera, dijabetesa, artritisa itd. Farmakološki oblici su u vidu kapsula i krema. Dugotrajna upotreba sa visokim dozama može uzrokovati hronični gastritis, oštećenje bubrega i jetre a mogu se pojaviti i neurotoksični efekti.

Zaključak: Ljuta paprika ima široku primjenu u nutricionizmu, dijetetici, farmaciji i medicini zbog svojih hiperemičnih, antimikrobnih, vazodilatacijskih, antioksidativnih i drugih svojstava. Primjenjuje se oralno (tablete, kapsule, tinkture) ali i kao svježa i sušena biljka. Koristi se i u sastavu formi krema za vanjsku upotrebu.

Ključne riječi: ljuta paprika, aktivne komponente

Autor za korespondenciju: Sulejman Halilović

Telefon: 061/310-070

E-mail: sulejmansulehalilovic@gmail.com

BIOLOGICALLY ACTIVE COMPONENTS OF ANIMAL PEPPER AND THEIR IMPACT ON HEALTH

Sulejman Halilović¹, Ivana Martinović¹, Marina Jotić-Ivanović², Damir Bešić³

¹Faculty of Technology, University of Tuzla, University 8, Tuzla, Bosnia and Herzegovina; ²Public Health Institution Health Center Doboj, Bosnia and Herzegovina; ³Ministry of Defense of the Armed Forces of Bosnia and Herzegovina

Poster presentation

ABSTRACT

Introduction: Cayenne pepper belongs to the capsicum genome and its many varieties are known. In the diet it is used as a fresh, dried powder, various types of spices, and in many other products, while in recent times it is included in the composition of various pharmaceutical forms for oral and surface use.

Aim and Objective of the Work: The aim of the paper was to collect scientific information on biologically active non-nutritious ingredients of hot pepper and their potential impact on human health.

Method of work: The method of work consisted in collecting, systemizing and hydrolyse data on biologically active components of hot pepper.

Result: Carotenoids and capsaicines are the main biologically active components that make up peppers. Most important of the carotenoids are α -carotene, violaxanthin, capsanthin and free esters. Capsaicinoids belong to the group of alkaloids among which the most important is capsaicin and dihydrocapsaicin, which are found in seeds. Their hot taste is measured by the Scovill scale. The peppers also contain flavonoids, luteolin-7-o-glucoside, apiine and steroid saponins.

Carotenoids and flavonoids have antioxidant effects. Capsaicins have vasodilatory, antimicrobial, antineoplastic, detoxifying and thrombolytic effects. Capsaicin has been approved by the EU Commission for the treatment of muscle tension and rheumatism.

Hot pepper products are most commonly used in poor digestion, as a painkiller and in irritable bowel syndrome. Possibilities for use in weight reduction have been reported. There are numerous external applications, especially for herpes zoster, diabetes, arthritis, etc. Pharmacological forms are in the form of capsules and creams. Long-term use with high doses can cause chronic gastritis, kidney and liver damage, and neurotoxic effects can occur.

Conclusion: Hot pepper is widely used in nutrition, dietetics, pharmacy and medicine because of its hyperemic, antimicrobial, vasodilatory, antioxidant and other properties. It is used orally (tablets, capsules, tinctures) but also as a fresh and dried herb. It is also used in the form of creams for external use.

Keywords: hot pepper, active components

Corresponding author: Sulejman Halilović

Phone: 061/310-070

E-mail: sulejmansulehalilovic@gmail.com

DODACI PREHRANI I BILJNI PRIPRAVCI KOD DISPEPTIČNIH TEGOBA

Ivana Martinović¹, Sulejman Halilović¹, Marina Jotić-Ivanović², Damir Bešić³

¹*Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, Tuzla, Bosna i Hercegovina;* ²*Javna zdravstvena ustanova Dom zdravlja, Doboj;* ³*Ministarstvo odbrane Oružane snage Bosne i Hercegovine*

Postersko priopćenje

SAŽETAK

Uvod: Dispeptične tegobe predstavljaju blaže poremećaje funkcije gornjeg dijela probavnog trakta. Najčešći simptomi su osjećaj žarenja u grlu i stomaku, regurgitacija kiseline, podrigivanje, napuhanost, mučnina, povraćanje itd. Uzroci dispepsije su različiti a mogu biti nepravilna i neredovna prehrana, neki lijekovi, infekcije, stres, poremećaj motiliteta želuca itd.

Cilj i zadatak rada: Cilj rada je bio prikupiti znanstvene informacije o sastojcima hrane i dodacima prehrani koji se koriste za ublažavanje dispeptičnih tegoba.

Metod rada: Metod rada se sastojao u prikupljanju, sistematizaciji i analizi sastojaka hrane i dodataka prehrani koji se koriste kod dispeptičnih tegoba.

Rezultati rada: Nakon kliničke procjene i kompletne dijagnostičke obrade može se započeti tretman. Dispeptične tegobe se mogu ublažiti unosom dodataka prehrani kao što su kalcijev karbonat, deglicirizirani korijen sladića (DGL – španjolski sladić), sok od aloe vera, orizanol (ulje rižina zrna), kolin (s pantotenskom kiselinom i tiaminom), itd. Također se kod dispepsije mogu koristiti dodaci na bazi pepsina, betain hlorida, mlaki čaj od kamilice, metvice, lavande, đumbira, bijelog šljeza, komorača. Indirektno benifiti se mogu postići upotrebom dodataka prehrani i funkcionalne hrane, naročito grupe probiotika i prebiotika.

Zaključak: Brojni dodaci prehrani i biljni pripravci mogu se koristiti kod ublažavanja dispeptičnih tegoba, a njihov odabir je najčešće individualan.

Ključne riječi: dispeptične tegobe, dodaci prehrani

Autor za korespondenciju: Ivana Martinović

Telefon: + 387 62 459 868

E-mail: ivana97martinovic@gmail.com

NUTRITION SUPPLEMENTS AND HERBAL PREPARATIONS FOR DYSPEPTIC PROBLEMS

Ivana Martinović¹, Sulejman Halilović¹, Marina Jotić-Ivanović², Damir Bešić³

¹*Faculty of Technology, University of Tuzla, University 8, Tuzla, Bosnia and Herzegovina;*
²*Public Health Institution Health Center, Doboj;* ³*Ministry of Defense of the Armed Forces of
Bosnia and Herzegovina*

Poster presentation

ABSTRACT

Introduction: Dyspeptic rigors represent mild disorders of upper gastrointestinal function. The most common symptoms are burning sensation in the throat and stomach, acid regurgitation, belching, bloating, nausea, vomiting, etc. The causes of dyspepsia are different and may be irregular and irregular eating, some medications, infections, stress, disturbance of gastric motility, etc.

Objectives and task: The aim was to collect scientific information on food ingredients and nutritional supplements used to relieve dyspeptic problems.

Method of work: The method of work consisted in the collection, systematization and analysis of food ingredients and dietary supplements used in dyspeptic disorders.

Results: After clinical evaluation and complete diagnostic treatment, treatment can be initiated. Dyspeptic symptoms can be alleviated by the intake of dietary supplements such as calcium carbonate, deglycerated licorice root (DGL-Spanish licorice), aloe vera juice, oryzanol (rice grain oil), choline (with pantothenic acid and thiamine), etc. Dyspepsia can be used supplements based on pepsin, betaine chloride, chamomile lukewarm tea, mint, lavender, ginger, white mica, fennel. Indirectly, I can be achieved through the use of dietary supplements and functional foods, especially the group of probiotics and prebiotics.

Conclusion: Numerous dietary supplements and herbal preparations can be used to alleviate dyspeptic problems, and their selection is usually individual.

Keywords: dyspeptic problems, nutritional supplements

Corresponding author: Ivana Martinović
Phone: + 387 62 459 868
E-mail: ivana97martinovic@gmail.com

ADAPTOGENO DJELOVANJE AKTIVNIH SPOJEVA BILJKE *RHODIOLA ROSEA*

Azra Sinanović¹, Emina Kiseljaković², Maja Tandir³, Azra Hadžimujić⁴

¹USAID/Sweden FARMA II, Fra Andela Zvizdovića 1B/18, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina;

² Katedra za medicinsku biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu, Čekaluša 90, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina;

³CV Product d.o.o., Derviša Numića 9, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina;

⁴Pharmamed d.o.o., Dolac na Lašvi bb, 72270 Travnik, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Adaptogene biljke zadnjih godina sve više privlače pažnju javnosti. Pojam adaptogen je u naučnu i stručnu literaturu uveden još pedesetih godina prošlog stoljeća a označava biljke čijim korištenjem se povećava otpornost organizma na učinak širokog spektra štetnih faktora (stresora). Mnogobrojna istraživanja su pokazala da ova nova klasa iz skupine fitonutritiva ima utjecaj na imuno-neuro-endokrini sistem i hipotalamičko-hipofizno-nadbubrežnu osovinu.

Cilj rada: Cilj rada je skrenuti pozornost na adaptogene biljke s akcentom na preparate biljke *Rhodiola rosea* i prikazati mogućnosti njihove upotrebe u ublažavanju posljedica mnogobrojnih bolesnih stanja modernog čovjeka.

Metodologija: Istraživanje je bazirano na prikupljanju i analizi postojećih stručnih i naučnih informacija i sistematizaciji dostupnih podataka.

Rezultati: Prema dostupnoj naučnoj i stručnoj literaturi, preparati *Rhodiola rosea* danas se naširoko koriste za ublažavanje posljedica stresa, depresije i anksioznosti, stimulaciju nervnog sistema, poboljšanje radnih i sportskih performansi, ublažavanje umora kao i za ublažavanje posljedica starenja a dokazano je i njihovo antiupalno, imunostimulirajuće i antitumorsko djelovanje u različitim modelnim sistemima. Biljka *Rhodiola rosea*, poznatija kao Arktički ili Zlatni korijen, sadrži mnoštvo fitohemikalija, uključujući fenilpropanoide, proantocijanidine i flavonoide kao i polifenole od kojih se posebno izdvajaju *rozavin* i *salidrozyd*, kao dva najjača biološki aktivna spoja, a uvrštena je i na listu Evropske medicinske agencije kao tradicionalna ljekovita biljka.

Zaključak: Preparati na bazi adaptogenih biljaka slabo su zastupljeni na tržištu Bosne i Hercegovine a posebno preparati biljke *Rhodiola rosea* koji imaju značajan efekat na ublažavanje bolesnih stanja nastalih kao posljedica modernog načina života. Preporučuje se provođenje edukacije javnosti o koristima koje može imati upotreba preparata biljke *Rhodiola rosea*, prije svega za ublažavanje posljedica stresa, poput umora i osjećaja slabosti ali i ublažavanje drugih bolesnih stanja koja nastaju kao posljedica modernog načina života današnjeg čovjeka.

Ključne riječi: adaptogene biljke, *Rhodiola rosea*, ublažavanje bolesnih stanja modernog društva

Autor za korespondenciju: Emina Kiseljaković, dr. sci. med., profesor

Telefon: + 387 61 206 340

E-mail: emina.kiseljakovic@mf.unsa.ba

ADAPTOGENIC EFFECTS OF THE *RHODIOLA ROSEA*'S ACTIVE COMPOUNDS

Azra Sinanovic¹, Emina Kiseljakovic², Maja Tandir³, Azra Hadzimujić⁴

¹USAID/Sweden FARMA II, Fra Andjela Zvizdovica 1B/18, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina; ²Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Sarajevo, Cekalusa 90, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina; ³CV Product Ltd, Dervisa Numica 9, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina; ⁴Pharmamed Ltd, Dolac na Lasvi nn, 72270 Travnik, Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Introduction: Adaptogens have become increasingly popular over recent years. This term has been introduced in the scientific and professional literature in 1950s and describes plants which are used to increase the body's resistance to the effects of a wide range of harmful factors (stressors). According to numerous scientific studies, this new class of phytonutrients has an effect on the immune-neuro-endocrine system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

The aim: The aim of the paper is to draw attention to adaptogenic plants with an emphasis on the preparations of the plant *Rhodiola rosea* supplements and to show the possibilities of their use in mitigating the consequences of many diseases of a modern man.

Methodology: Research is based on the collecting and analysis of existing professional and scientific information and systematization of available data.

Results: According to the available professional and scientific literature, *Rhodiola rosea* supplements are widely used to relieve the effects of stress, depression and anxiety, stimulate the nervous system, improve work and sports performance, relieve fatigue as well as reduce the effect of ageing and also with anti-inflammatory, immunostimulatory and antitumor activity in different models. *Rhodiola rosea* plant, also known as the Arctic Root or Golden Root, is listed in the base of European Medicines Agency as a traditional herb. It contains many phytochemicals including phenylpropanoids, proanthocyanidins and flavonoids as well as polyphenols. Polyphenols *Rosavin* and *Salidroside* are the most important bioactive compounds.

Conclusion Adaptogenic supplements derived from plants are poorly represented in Bosnia and Herzegovina's market, particularly *Rhodiola rosea* supplements that have significant effects on alleviating modern lifestyle diseases symptoms. Public education regarding benefits from the use of *Rhodiola rosea* supplements, is recommended, and primarily for the purpose of relieving stress symptoms, such as fatigue and weakness sensation, but also for relieving other symptoms resulted from modern society diseases.

Key words: adaptogens, *Rhodiola rosea*, modern society diseases symptoms relief

Corresponding author: Emina Kiseljakovic, PhD, Professor
Phone: + 387 61 206 340
E-mail: emina.kiseljakovic@mf.unsa.ba

POVEZANOST INFLAMACIJE I NEFROPATIJE OSOBA OBOLJELIH OD TIP 2 DIJABETESA

Mirsad Šljivić¹, Midhat Jašić², Bisemija Begović³, Mirha Skakić², Mirela Voloder-Hodžić⁴

¹JU Dom zdravlja Živinice, Alije Izetbegovića 17, Živinice; ²Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, Tuzla; ³PZU Medex-Pharm, Ulica 1. marta br. 4, Srebrenik; ⁴PZU Plava poliklinika Tuzla, 3. tuzlanske brigade 7, Tuzla

SAŽETAK

Uvod: Pojava povećanih vrijednosti albumina u urinu predstavlja marker dijabetičke nefropatije (DN) bolesnika oboljelih od tip 2 dijabetesa. C-reaktivni protein (CRP) i fibrinogen su vrlo osjetljivi markeri inflamacije koja je često udružena s povećanom urinarnom ekskrecijom albumina (UEA).

Cilj rada: Cilj rada je bio utvrditi povezanost inflamacije i dijabetičke nefropatije bolesnika sa tipom 2 dijabetesa.

Ispitanici i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 136 ispitanika oboljelih od tip 2 dijabetesa. Od toga 85 sa povećanom UEA (eksperimentalna skupina), te 51 ispitanik sa normalnom UEA (kontrolna skupina). UEA je određena imunonefelometrijskom metodom iz jutarnjeg urina. Svim ispitanicima su uzeti opći podaci i izvršena antropometrijska mjerenja te analiziran CRP imunoturbidimetrijskom i fibrinogen imunonefelometrijskom metodom.

Rezultati: Kontrolna i eksperimentalna skupina su u pogledu starosne dobi, dužine trajanja dijabetesa i indeksa tjelesne mase (BMI) približno ujednačene. Nije bilo statističke značajnosti na nivou $p < 0,05$. Prosječna starost ispitanika sa povećanom UEA iznosila je $61,00 \pm 7,15$, uz trajanje dijabetesa od $11,00 \pm 6,85$ godina te BMI od $32,68 \text{ kg/m}^2$. Prosječna starost ispitanika sa normalnom UEA je bila $59,90 \pm 7,30$ godina, uz trajanje $9,69 \pm 6,48$ godina i BMI od $31,94 \text{ kg/m}^2$. Srednje vrijednosti CRP ispitanika sa normalnom UEA su iznosile $2,35 \text{ mg/L}$ naspram $2,98 \text{ mg/L}$ sa povećanom UEA ($p = 0,002$), dok je za fibrinogen iznosila $3,8 \text{ g/L}$ u eksperimentalnoj i $3,45 \text{ g/L}$ u kontrolnoj skupini ($p = 0,02$).

Zaključak: U bolesnika sa sa povećanom urinarnom ekskrecijom albumina (UEA), parametri inflamacije, CRP i fibrinogen, su statistički značajno veći u odnosu na skupinu sa normalnom UEA.

Ključne riječi: dijabetička nefropatija, CRP, fibrinogen

Autor za korespondenciju: Dr. med. sci. Mirsad Šljivić

Telefon: +387 61 746 979

E-mail: mirsad.sljivic@hotmail.com

CONNECTION OF INFLAMMATION AND NEFROPATHY OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Mirsad Šljivić¹, Midhat Jašić², Bisemija Begović³, Mirha Skakić², Mirela Voloder-Hodžić⁴

¹PI Community Health Centre Živinice, Alije Izetbegovića 17, Živinice; ²University of Tuzla, Faculty of Technology Tuzla, Univerzitetska 8, Tuzla; ³PHI Medex Pharm Ulica 1. marta br. 4, Srebrenik; ⁴PHI Plava poliklinika Tuzla, 3. tuzlanske brigade 7, Tuzla

ABSTRACT

Introduction: Increased urinary albumin levels represent one of the markers of diabetic nephropathy (DN) in patients with type 2 diabetes. C-reactive protein (CRP) and Fibrinogen are very sensitive markers of inflammation, which is often associated with increased urinary albumin excretion (UEA).

Aim of the study: The aim of this study was to determine the correlation between inflammation and diabetic nephropathy of patients with type 2 diabetes.

Examinees and Methods: The study included 136 examinees with type 2 diabetes. Out of these, 85 had an increased UEA (experimental group) and 51 of them had a normal UEA (control group). UEA was determined by the immunonephelometric method from morning urine. All examinees provided their general data and anthropometric measurements, and CRP was hydrolysed by immunoturbidimetric method whereas Fibrinogen was analyzed by immunonephelometric method.

Results: In terms of age, control and experimental groups were approximately the same, as well as duration of having diabetes, and body mass index (BMI). There was no statistical significance at the level $p < 0.05$. The average age of examinees with increased UEA was 61.00 ± 7.15 , with duration of diabetes from 11.00 ± 6.85 years, and BMI of 32.68 kg/m^2 . The average of examinees with normal UEA was 59.90 ± 7.30 years, with a duration of 9.69 ± 6.48 years, and a BMI of 31.94 kg/m^2 .

The average values of CRP examinees with normal UEA were 2.35 mg/L versus 2.98 mg/L with increased UEA ($p = 0.002$), while for Fibrinogen it was 3.8 g/L in experimental and 3.45 g/L in the control group ($p = 0.02$).

Conclusion: In patients with increased urinary excretion of albumin (UEA), the parameters of inflammation, CRP and Fibrinogen, were statistically significantly higher than the group with normal UEA.

Keywords: diabetic nephropathy, CRP, fibrinogen

Corresponding author: Dr. med. sci. Mirsad Šljivić
Phone: +387 61 746-979
E-mail: mirsad.sljivic@hotmail.com

PREHRANA I DODACI PREHRANI KAO OBLIK NUTRITIVNE NJEGE PACIJENATA OBOLJELIH OD BUBREŽNIH BOLESTI

Fatima Veladžić¹, Anja Divković², Harun Hodžić³, Muamer Mandra⁴

¹Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina; ²Zavod za biohemiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Ulica prof. dr. Ibri Pašića, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina; ³Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici, Travnička cesta 1, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina; ⁴Perutnina Ptuj – BH d.o.o., Potkrajaska bb, 71370 Breza, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Nutritivna njega osoba oboljelih od bubrežnih bolesti predstavlja stalni proces prilagođavanja unosa nutrijenata a na bazi anamneze, kliničke slike i procjene prehranbenog statusa pacijenta. Kod ove grupe pacijenata neprekidno postoji rizik od malnutricije.

Cilj rada: Cilj rada je bio prikupiti i analizirati znanstvene informacije o prehrani i dodacima prehrani kao obliku nutritivne njega pacijenata oboljelih od bubrežnih bolesti.

Rezultati i rasprava: Najčešće bubrežne bolesti su: glomerulonefritis, pijelonefritis, bolesti kao posljedice metaboličkih poremećaja (kamenac i giht), uremija i hronično zatajenje bubrega. Postoje brojni pokazatelji poremećaja funkcije bubrega a postupci za dijagnosticiranje bolesti bubrega uključuju: palpaciju bubrega, analizu mokraće, krvne pretrage, slikovne pretrage, uzorke tkiva (biopsija) i ćelija (citologija).

Nekoliko osnovnih komponenti i sastojaka hrane su ključni u kvaliteti prehrane bubrežnih bolesnika. Tu spadaju unosi: vode, proteina, lipida, vitamina (posebno vitamina D) i minerala (Na, K, Ca, P i Fe). Pacijenti su skloni nedostatku hidrosolubilnih vitamina, posebno piridoksina, askorbinske kiseline i folne kiseline. Potrebna je često i suplementacija vitaminom D₃. Liposolubilne protektivne supstance u formi dijetetskih proizvoda rizične su zbog smanjene sposobnosti njihovog izlučivanja. Od biljnih preparata se koriste: korijen maslačka (*Taraxacum officinale*), korijen zečjeg trna (*Ononidis radix*) i ekstrakt babinog zuba (*Tribulus terrestris*).

Zaključci: Nutritivno savjetovanje pacijenata sa bubrežnim bolestima temeljni je dio liječenja, zahtijeva stalne procjene, praćenje i savjetovanje. Na temelju individualizacije procjene zdravstvenog i prehranbenog statusa predlaže se adekvatna dijeta.

Ključne riječi: dodaci prehrani, prehrana, bubrežne bolesti

Autor za korespondenciju: Fatima Veladžić

Telefon: + 387 61 767 830

E-mail: fatimaw18@hotmail.com

NUTRITION AND DIETARY SUPPLEMENTS AS A FORM OF NUTRITIONAL CARE FOR PATIENTS WITH KIDNEY DISEASES

Fatima Veladžić¹, Anja Divković², Harun Hodžić³, Muamer Mandra⁴

¹Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagic 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina; ²Department of Biochemistry, University Clinical Center Tuzla, Ulica prof. dr. Ibri Pasica, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina; ³Faculty of Medicine, University of Zenica, Travnicka cesta 1, 72000 Zenica, Bosnia and Herzegovina; ⁴Perutnina Ptuj – BH d.o.o., Potkrajaska bb, 71370 Breza, Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Introduction: Nutritional care for persons with kidney disease is a continuous process of adjusting nutritional intake based on a patient's medical history, clinical picture and nutritional status. There is a constant risk of malnutrition for this group of patients.

Aim: The aim of this study was to collect and analyze scientific informations on nutrition and dietary supplements as a form of nutritional care for patients with kidney disease.

Results and Discussion: The most common kidney diseases are: glomerulonephritis, pyelonephritis, diseases caused by metabolic disorders (uric acid stones and gout), uremia and chronic kidney failure. There are many indicators of renal dysfunction, procedures for diagnosing kidney disease include: renal palpation, urinalysis, blood tests, imaging tests, renal biopsy and cytology.

Several basic food components and ingredients are crucial in the nutritional quality of kidney patients. These include: water intake, intake of protein, lipids, vitamins (especially Vitamin D) and minerals (Na, K, Ca, P and Fe). Patients are prone to deficiency of hydrosoluble vitamins, especially pyridoxine, ascorbic acid and folic acid. Vitamin D₃ supplementation is often required. Liposoluble protective substances in the form of dietary products are at risk for intake because of the reduced ability to excrete them. Herbal remedies include: dandelion root (*Taraxacum officinale*), restharrow root (*Ononidis radix*) and puncture vine (*Tribulus terrestris*).

Conclusions: Nutritional counseling for patients with kidney disease is a fundamental part of treatment, requiring ongoing evaluation and monitoring. Based on the health and nutritional status assessment, a suitable diet is being suggested.

Keywords: dietary supplements; nutrition; renal diseases

Corresponding author: Fatima Veladžić

Phone: + 387 61 767 830

E-mail: fatimaw18@hotmail.com

**IZVORNI ZNANSTVENI
RADOVI / ORIGINAL
SCIENTIFIC PAPERS**

**FIZIKALNO-HEMIJSKE OSOBINE PROIZVODA DOBIJENOG
MIJEŠANJEM MEDA I ULJA CRNOG KIMA**

Lejla Salkić¹, Melisa Ahmetović², Asmira Čanić², Husejin Keran²

¹Farmaceutski fakultet Tuzla, Urfeta Vejzagića br.8, 75 000 Tuzla; ²Tehnološki fakultet Tuzla, Urfeta Vejzagića br. 8, 75 000 Tuzla

SAŽETAK

Ulje koje se dobija iz biljke crni kim (*Nigella sativa*) u svijetu dobija sve veći značaj zbog svojih sastojaka a posebno njegov dodatak u med, predstavlja smještu koja je obogaćena raznim sastojcima koji mogu imati pozitivne efekte na zdravlje ljudi. Med kao komponenta sadrži brojne korisne sastojke a, s obzirom na činjenicu da je i crni kim bogat raznim komponentama, kako organskog tako i neorganskog porijekla, kombinacija, odnosno miješanje ove dvije komponente daje novi proizvod koji ima specifične fizikalno-hemijske osobine. Osobine dobijenog proizvoda zavise od vrste i porijekla kako ulja crnog kima tako i meda.

Prema tome, cilj ovog rada je bio da se utvrde osnovni fizikalno-hemijski parametri proizvoda dobijenog miješanjem mljevenih sjemenki crnog kima i meda u različitim omjerima a što uključuje pH, elektroprovodljivost, sadržaj vode, sadržaj pepela, sadržaj kiselosti, određivanje sadržaja prirodnog inverta te određivanje udjela masti. Napravljena su tri uzorka smjese livadskog meda i mljevenih sjemenki crnog kima te su rađene analize po Pravilniku o metodama za kontrolu meda i drugih pčelinjih proizvoda. Uzorak broj 1, sa 10 % mljevenih sjemenki crnog kima imao je najnižu električnu provodljivost i pH vrijednost, samim tim se pokazao i kao najkiseliji uzorak, dok je uzorak broj 2, sa 20 % mljevenih sjemenki crnog kima, pokazao najbolju konzistenciju a uzorak broj 3, sa 30 % mljevenih sjemenki crnog kima, najmanje je viskoznan a nakon pravljenja smjese postao je jako gusta i čvrsta masa.

Ključne riječi: ulje crnog kima, med, fizikalno-hemijska svojstva

Autor za korespondenciju: Melisa Ahmetović, MA, viši asistent

Telefon: +387 61 637 440

E-mail: melisa.ahmetovic@untz.ba

1. UVOD

Crni kim ili čorokot (*Nigella sativa*) je biljka koja se od davnina koristi i poznata je kao narodni lijek za mnoga oboljenja. To je cvjetna biljka iz porodice *Ranunculaceae*, porijeklom iz jugozapadne Azije. Njen plod čini kapsula u kojoj se nalaze sjemenke. Hladnim cijedenjem sjemenki dobija se ulje koje sadrži visoko cijenjene komponente, poput esencijalnih masnih kiselina, aminokiselina, esencijalnih ulja, kao što su timokinon i nigelon, zatim mnoštvo minerala i vitamina. Terapijsko dejstvo, *Nigella sativa* je značajno sa aspekta jačanja imunološkog sistema, u borbi protiv karcinoma, za prečišćavanje krvi i produžavanje životnog vijeka (Shomar, 2012). Ranije publikacije idu u prilog raznoj medicinskoj i farmaceutskoj primjeni ove biljke: antihistaminsko djelovanje (Kanter, 2009), antidermatofitsko (Allabre i sar., 2005), antioksidativno (Zaoui i sar., 2002), antimetastatsko (Al-Jishi, Abu Hozafa, 2003), imunomodulatorno (Salem, 2005), regulacija razine glukoze u krvi (Meddah B. i sar., 2009), terapija jetrenih oštećenja (Mahmoud i sar., 2002), terapija karcinoma pankreasa (Banerjee i sar., 2009.) itd. Kao i crni kim i med je od davnina poznata ljekovita namirnica. Otac medicine, Hipokrat, smatrao je da su med, voda i zrak lijek za sve ljudske tegobe. Postoje razne vrste meda koje zavise od vrste medonosne biljke koju pčela oprašuje. Najzastupljeniji sastojci meda su ugljikohidrati te voda; ostali manji dio čine proteini, mineralne

tvari, vitamina, fitohemikaliji i enzimi. Svojim hranjivim svojstvima med potiče vitalne procese i jača prirodne obrambene sposobnosti našeg organizma. Preporučuje se kod umora, iscrpljenosti, anoreksije ili gubljenja apetita, normalizira peristaltiku crijeva, uklanja opstipaciju i liječi hemoroide, u liječenju gastritisa, čira na želucu, dvanaesniku i crijevnih infekcija, smanjuje lučenje želučane kiseline, za liječenje i detoksikaciju jetre, brzo obnavljanje glikogena, kao diuretik, kod anemija, nervoza, razdražljivosti i nesanic (Vitko, 2011). Posjeduje antioksidativna svojstva koja su djelotvorna u borbi protiv slobodnih radikala koji uzrokuju oksidativni stres u ćelijama organizma. Na taj način pomaže u prevenciji nekih hroničnih bolesti kao i bolesti povezanih sa starenjem kao što su dijabetes, ateroskleroza, karcinomi, katarakta te hronične neurološke promjene. Kombinacija meda i ulja crnog kima daje novi proizvod koji ima specifične fizikalno-hemijske osobine. Osobine dobijenog proizvoda zavise od vrste i porijekla kako ulja crnog kima tako i meda, stoga cilj ovog rada jeste da se utvrde fizikalno hemijske osobine ovog proizvoda u različitim omjerima.

2. EKSPERIMENTALNI DIO

2.1. Materijal

Kao materijali za ispitivanje korištena su tri uzorka livadskog meda s različitim udjelom mljevenog sjemena crnog kima.

Tabela 1. Postotak sadržaja meda i crnog kima u uzorku

Uzorak	Crni kim (%)	Med (g)	Crni kim - mljevene sjemenke (g)
1	10	180	20
2	20	160	40
3	30	140	60

2.2. Metode

U eksperimentalnom dijelu određeni su fizikalno-hemijski parametri ispitivane smjese meda i mljevenog sjemena crnog kima u različitim omjerima, kako je propisano Pravilnikom o metodama za kontrolu meda i drugih pčelinjih proizvoda („Službeni glasnik BiH“, broj 37/09).

2.2.1. Određivanje električne provodljivosti

Određivanje električne provodljivosti zasnovano je na mjerenju električne otpornosti koja je recipročna električnoj provodljivosti. Električna provodljivost rastvora koji sadrži 20 g smjese meda i mljevenih sjemenki crnog kima u 100 ml destilovane vode, mjerena je pomoću konduktometra, pri čemu je očitana provodljivost izražena $\mu\text{S}/\text{cm}$.

2.2.2. Određivanje pH vrijednosti

Određivanje pH vrijednosti vršeno je pomoću pH metra uranjanjem elektrode u rastvor koji sadrži 20 g smjese meda i mljevenih sjemenki crnog kima u 100 ml destilovane vode.

2.2.3. Određivanje kiselosti

Odvagano je 10 g svakog od tri uzorka i otopljeno u 75 ml destilovane vode. Tako pripremljeni uzorci su titrirani sa 0,1 mol/l NaOH uz fenolftalein kao

indikator. Kiselost je izražena u mmol/kg a kiselost je izračunata prema formuli:

$$\text{KISELOST} = 10 \cdot V \quad (1)$$

V – volumen 0,1 mol/l NaOH utrošen za titraciju 10 g meda

2.2.4. Određivanje pepela

Određivanje pepela vršeno je gravimetrijskom metodom, žarenjem i vaganjem uzoraka na 600 °C do konstantne mase. U porculanskim lončićima su izvagani svi uzorci i stavljeni u peć za žarenje 80 minuta. Nakon završenog postupka sagorijevanja, lončići su ohlađeni te je izvršeno njihovo vaganje. Masa dobijenog pepela izražena je u g/100g proizvoda i izračunata po sljedećoj formuli:

$$\text{Masa pepela g/100g} = \frac{\text{ostatak} \cdot 100}{\text{odmjereni uzorak}} \quad (2)$$

2.2.5. Određivanje vode metodom sušenja

Određivanje vode u smjesi sušenjem zasnovano je na sušenju uzorka u sušnici do konstantne mase. Izvagane su posude prije i poslije nanošenja uzorka u iste. Količine uzorka koje se uzimaju za ovo određivanje su 5 g svakog od tri uzorka. Posude sa uzorcima su stavljene u sušnicu na 105 °C najmanje sat vremena, te ohlađene u eksikatoru na sobnoj

temperaturi. Nakon završenog procesa sušenja, izvagane su posude sa uzorcima. Sadržaj vode je izračunat prema sljedećoj formuli:

$$\text{Sadržaj vode} = \frac{a \cdot 100}{Ok} \quad (3)$$

a – razlika u težini posude s uzorkom prije i poslije sušenja (g);

Ok – odmjerena količina uzorka (g)

2.2.6. *Određivanje sadržaja prirodnog inverta metodom po Luff-Schoorlu*

Ova metoda se zasniva na principu da u određenim uslovima reducirajući šećer (prirodni invert) prevede Cu^{2+} u Cu^+ jone. Neutrošena količina Cu^{2+} jona retitrira se rastvorom tiosulfata. Utrošak natrij-tiosulfata se uvrštava u formulu i izračunava sadržaj prirodnog inverta prema relaciji:

$$\begin{aligned} \text{Sadržaj prirodnog inverta (\%)} &= \\ &= \frac{V \cdot V_2 \cdot a}{Ok \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 1000} \cdot 100 \quad (4) \end{aligned}$$

V - ml matičnog rastvora;

V_1 - ml filtrata I;

V_2 - ml razrijeđenog filtrata I;

V_3 - ml razrijeđenog filtrata I u kojem se određuju šećeri;

a - količina invertnog šećera iz tabele (mg);

Ok - odvagana količina uzorka

2.2.7. *Određivanje masti po Soxhletu*

Određivanje masti rađeno je Soxhletovom metodom te je u tu svrhu odvagano po 5 g svakog uzorka i stavljeno

u čahuru za ekstrakciju koja je prethodno izvagana. Nakon završetka ekstrakcije, čahura sa mašću suši se 1 h na 105 °C, a nakon toga važe. Sadržaj masti računa se po sljedećoj relaciji:

$$\text{Sadržaj masti} = \frac{(a-b)}{Ok} \cdot 100 \% \quad (5)$$

a - masa tikvice sa mašću (g)

b - masa prazne tikvice (g)

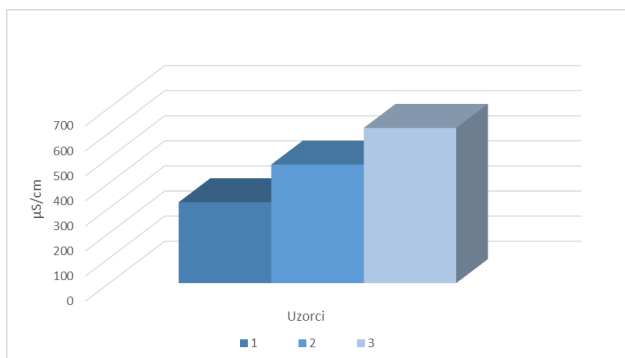
Ok - odmjerena količina uzorka (g)

3. REZULTATI I DISKUSIJA

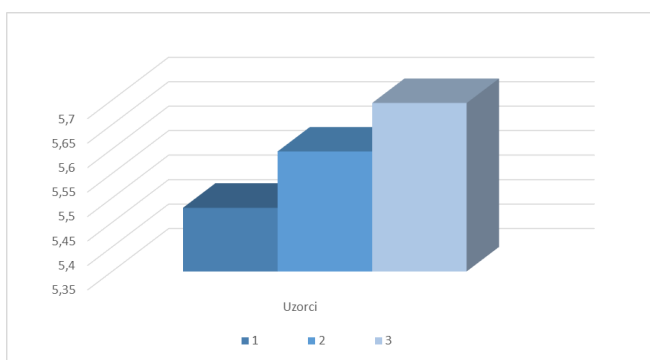
Na osnovu urađenih analiza, pokazano je da Uzorak 1 (10 % mljevenog sjemena crnog kima) ima najmanju električnu provodljivost od 322,8 $\mu\text{S}/\text{cm}$, dok je Uzorak 3 (30 % mljevenog sjemena crnog kima) dostigao skoro dvostruku vrijednost tj. 618 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (Grafik 1).

Mjerenjem pH vrijednosti uzoraka pokazano je da najmanju pH vrijednost ima Uzorak 1 (10 % mljevenog sjemena crnog kima) sa pH 5,48, dok je Uzorak 3 (30 % mljevenog sjemena crnog kima) imao najveću pH vrijednost 5,694 (Grafik 2).

Rezultati određene kiselosti pokazali su da je Uzorak 1, tj. uzorak sa dodatkom 10 % mljevenog sjemena crnog kima, najkiseliji uzorak sa vrijednošću 7,8 mmol/kg, dok je Uzorak 3, tj. sa dodatkom 30 % mljevenog sjemena crnog kima, najmanje kiseo, pri čemu je njegova kiselost 12,20 mmol/kg, dok je Uzorak 2 imao vrijednost kiselosti od 8,50 mmol/kg (Tabela 2).



Grafik 1. Prikaz izmjerene el. provodljivosti za svaki uzorak



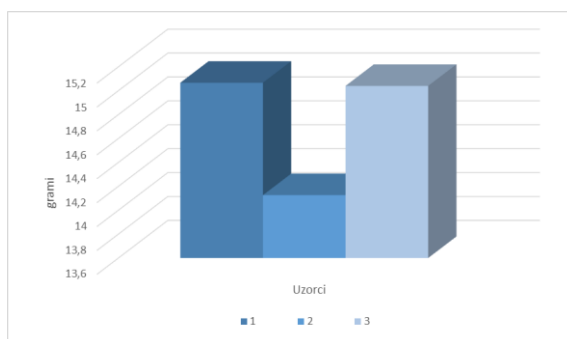
Grafik 2. Prikaz izmjerene pH vrijednosti za svaki uzorak

Tabela 2. Prikaz određene kiselosti za svaki uzorak

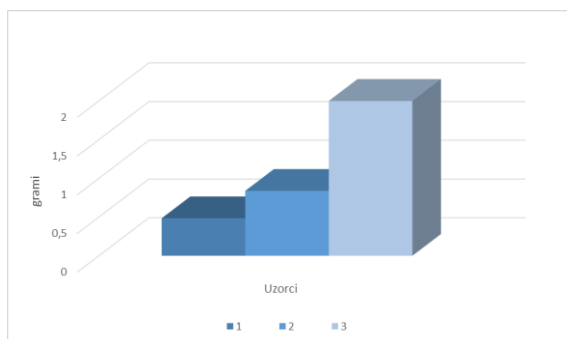
Uzorak	Masa uzorka (g)	Kiselost (mmol/kg)
1	10,05	7,80
2	10,11	8,50
3	10,02	12,20

Rezultati određivanja vode sušenjem pokazali su da Uzorak 2, tj. uzorak sa dodatkom 20 % mljevenog sjemena crnog kima ima najmanji udio vode koji je iznosio 14,1263 g, dok je najveći sadržaj vode imao Uzorak 1, tj. uzorak sa dodatkom 10 % mljevenog sjemena crnog kima i iznosio je 14,13 g (Grafik

3). Rezultati određivanja sadržaja pepela pokazali su da najmanji sadržaj pepela od 0,48 g ima Uzorak 1 (10 % mljevenog sjemena crnog kima), a najveći sadržaj pepela od 1,26 je dostigao uzorak 3 (30 % mljevenog sjemena crnog kima). Sadržaj pepela u Uzorku 2 iznosio je 0,84 g (Grafik 4).



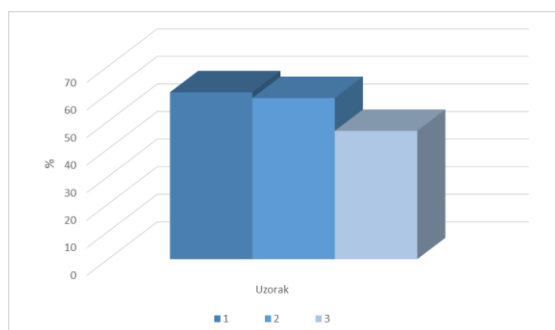
Grafik 3. Prikaz sadržaja vode u uzorcima



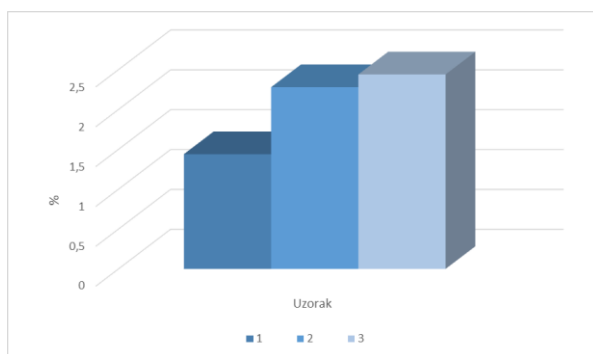
Grafik 4. Prikaz sadržaja pepela u uzorcima

Određivanje sadržaja prirodnog inverta u ispitivanim uzorcima metodom po Luff-Schoorlu pokazalo je da je sadržaj šećera najmanji kod Uzorka 3 (30 % mljevenog sjemena crnog kima) sa 46,54 %, dok Uzorak 1 (10 % mljevenog sjemena crnog kima) ima najveću vrijednost šećera sa 60,54 %

(Grafik 5). Analiza sadržaja masti određenih po Soxhlet-u pokazala je da Uzorak 1 (10 % mljevenog sjemena crnog kima) ima najmanji udio masti 1,44 %, dok Uzorak 3 (30 % mljevenog sjemena crnog kima) ima najveći udio masti 2,44 % (Grafik 6).



Grafik 5. Prikaz sadržaja prirodnog inverta u ispitivanim uzorcima



Grafik 6. Prikaz sadržaja masti u ispitivanim uzorcima

4. ZAKLJUČAK

Na osnovu provedenih analiza i urađenih fizičko-hemijskih parametara, pokazano je da Uzorak 1 sa dodatkom 10 % mljevenih sjemenki crnog kima ima najnižu električnu provodljivost i pH vrijednost te samim tim pokazao se i kao najkiseliji uzorak. Nakon dva dana stajanja, u smjesi je došlo do razdvajanja komponenti meda i crnog kima. Pokazao je veću viskoznost od ostalih uzoraka. Imao je najniži sadržaj pepela a udio vode najveći. Sadržaj šećera u ovom uzorku je bio najveći zbog najvećeg postotka meda u uzorku, iz kojeg i potiču šećeri, dok je sadržaj masti najmanji jer dolaze iz crnog kima čiji je procenat najmanji od svih uzoraka.

Uzorak 2 sa 20 % mljevenih sjemenki crnog kima pokazao je najbolju konzistenciju. Nakon pet dana stajanja se nije pokazalo razdvajanje smjese. Dobijene vrijednosti imaju najmanja odstupanja od literaturnih vrijednosti meda.

Uzorak 3 sa 30 % mljevenih sjemenki crnog kima je najmanje viskozan uzorak, nakon pravljenja smjese postao je jako gusta i čvrsta masa. Električna provodljivost i pH vrijednost ovog uzorka su imale najveće vrijednosti pa se

taj uzorak pokazao i kao najmanje kiseo. Imao je najmanji udio šećera a najveći udio masti i to je zbog omjera meda i crnog kima u ovom uzorku, od kojih i potiču ta svojstva. Sadržaj pepela je dostigao najveće vrijednosti.

5. LITERATURA

- Al-Jishi S., Abuo Hozaiifa B.: Effect of *Nigella sativa* on blood hemostatic function in rats.; J. Ethnopharmacol; (2003); 85:7-14
- Allabre S., Randhawa M., Akhtar N., Alakloby O., Alqurashi A., Aldossary A.: Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone; J. Ethnopharmacol. (2005); 101:116-119
- Banerjee S., Kaseb A., Wang Z., Kong D., Mohammad M., Padhye S., Sankar F., Mohammad R.; Antitumor Activity of Gemcitabine and Oxaliplatin Is Augmented by Thymoquinone in Pancreatic Cancer.; Cancer Res; (2009); 69: 5575-5583
- Čorbo Selma: Tehnologija masti i ulja, Poljoprivredno-prehrambeni fakultet Sarajevo, 2008.
- J. Trajković, M. Mirić, J. Baras, S. Siler Analize životnih namirnica, Tehnološko-metalurški fakultet Beograd, 1983.

- Kanter M.; Effects of *Nigella sativa* eed extract on ameliorating lung tissue damage in rats after experimental pulmonary aspirations; *Acta histohe-mica* (2009); 111:393-403
- Krisitina Batinić, Dražana Palinić: Priručnik o medu, Agronomski i prehrambeno-tehnološki fakultet Sveučilišta u Mostaru, 2014.
- Mahmoud M, El-Abhar H, Saleh S.: The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage includes by *Schistosoma mansoni* infection in mice.; *J. Ethnopharmacol*; (2002); 79 : 1-11
- Meddah B. Ducroc R, Faouzi M, Eto B, Mahraoui L, Benhaddou-Andaloussi A, Martineau L, Cherrah Y, Haddad P.: *Nigella sativa* inhibits intestinal glucose abstraction and improves glucose tolerance in rats.; *J. Ethnopharmacol*; (2009); 121:419-424
- Salem M.; Immunomodulatory and thera-peutic properties of the *Nigella sativa* L. seed.; *Intl. Immunopharmacol*; (2005); 5:1749-1770
- Shomar B.; Major and trace elements in *Nigella sativa* provide a potential mechanism for its healing effects. *Journal of medicinal Plants Research* Vol 6 (34); (2012); 4836-4843
- Službeni glasnik BiH (2009); Pravilnik o medu i drugim pčelinjim proizvodima
- Swern D.; *Industijski Proizvodi ulja i masti po Baileyu*, Narodni zavod Znanje, Zagreb, 1972.
- Vitko S.; Ljekovita svojstva pčelinjih proiz-voda, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Semi-narski rad, Zagreb, 2011.
- Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M.; Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rats; *J. Ethnopharma-col*; (2002); 79:23-26

PHYSICALLY CHEMICAL PROPERTIES OF PRODUCTS OBTAINED BY MIXING HONEY AND BLACK CUMIN OIL

Lejla Salkić¹, Melisa Ahmetović², Asmira Čanić², Husejin Keran²

¹*Faculty of Pharmacy Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75 000 Tuzla;* ² *Faculty of Technology Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75 000 Tuzla*

ABSTRACT

The oil obtained from the plant black cumin (*Nigella sativa*) is receiving worldwide importance because of its ingredients, and especially its addition to honey, is a mixture enriched with various ingredients that can have positive effects on human health. Honey as a component contains many beneficial ingredients, given the fact that black cumin is rich in various components, both organic and inorganic origin. The combination or mixing of these two products gives a new product with specific physicochemical properties. The characteristics of the product obtained depend on the type and origin of both, black cumin oil and honey.

Therefore, the aim of this study was to determine the basic physicochemical parameters of the product obtained by mixing grinded seeds of black cumin with different rations, which include pH, conductivity, water content, ash content, acidity content, determination of natural invert content, and determination of fat content.

It was made three samples of a mixture of meadow honey and grinded black cumin seeds and analyzes were performed according to the ordinance on methods for controlling honey and other bee products. Sample number 1 with 10 % grinded seeds of black cumin had the lowest electrical conductivity and pH, and it is proved to be the most acidic sample, while sample number 2 with 20 % grinded seeds of black cumin showed the best consistency, and sample number 3 with 30 % grinded seeds of black cumin, it is the least viscous, and after making the mixture has become mass with high density and it's very solid.

Key words: black cumin oil, honey, physical and chemical properties

Corresponding author: Melisa Ahmetović, MA, Sen. Asst
Phone: +387 61 637 440
E-mail: melisa.ahmetovic@untz.ba

**GC/MS ANALIZA ETARSKOG ULJA *INULAE HELENIIUM* L. I NJEGOVO
ANTIMIKROBNO DJELOVANJE**

Ermina Cilović-Kozarević¹, Jelena Arsenijević², Jasmina Glamočlija³, Marina Soković³, Zoran Maksimović²

¹Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina;

²Odjel za farmakognoziju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija; ³Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“, Univerzitet u Beogradu, Bulevar despota Stefana 142, 11060 Beograd, Srbija

SAŽETAK

U ljekovite svrhe, prvenstveno za liječenje oboljenja respiratornog sistema, tradicionalno se koristi korijen *Inulae helenium* L., *Asteraceae*, biljke starosti 2-3 godine, sakupljen u jesen ili rano proljeće. Cilj rada je bio izolirati i odrediti sastav etarskog ulja podzemnih dijelova *I. helenium* sakupljene sa područja Vražići Čelić u Bosni i Hercegovini, a zatim ispitati njegovu antimikrobnu aktivnost.

Etarsko ulje iz biljnog materijala je dobiveno vodenom destilacijom u aparaturi po Clevenger-u. Kvalitativna i kvantitativna analiza etarskog ulja je izvedena primjenom gasne hromatografije sa masenom spektrometrijom (GC/MS). Za ispitivanje antimikrobne aktivnosti korištena je *in vitro* mikrodiluciona metoda. Korištene su Gram-pozitivne bakterije *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* i Gram-negativne bakterije *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli* te gljivica *Candida albicans*. Određivane su minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) etarskog ulja prema metodi Soković, 2001. kao i minimalne baktericidne/fungicidne koncentracije (MBK/MFK), korištenjem indikatorske boje ljubičasta *p*-jodonitrotetrazolijum-hlorid.

Sadržaj etarskog ulja u ispitivanoj drogi iznosio je 0,50 %. Identifikovano je 13 komponenti koje su činile 94,83 % ukupnog sastava ulja. Procentualno najzastupljenije komponente su oksigenirani seskviterpeni, alantolakton (64,73 %) i izoalantolakton (26,92 %). Analizirano etarsko ulje nije pokazalo veliku razliku u antimikrobnom djelovanju prema ispitivanim kliničkim odnosno ATCC sojevima mikroorganizama. U poređenju sa dostupnim literaturnim podacima, ispitivano etarsko ulje je pokazalo iste rezultate prema G-neg. bakterijskim sojevima a slabije rezultate prema G-poz. bakterijama i gljivici *C. albicans*. Zbog zabilježenog antimikrobnog djelovanja postoji mogućnost primjene razblaženog etarskog ulja *I. helenium* u tretmanu lokalnih infekcija različite etiologije. Zbog opštih osobina etarskog ulja i mogućnosti alergijskog kontaktnog dermatitisa, njegova primjena treba biti pod nadzorom stručne osobe.

Ključne riječi: *Inula helenium* L., etarsko ulje, GC/MS analiza, antimikrobno djelovanje

Autor za korespondenciju: Dr. sc. Ermina Cilović-Kozarević, docent
Mobitel: +387 61 408 288
E-mail: ermina.cilovic@untz.ba

1. UVOD

U današnje vrijeme, pored farmakološkog pristupa liječenju oboljenja, važno mjesto zauzima i terapija biljnim preparatima. Zbog mogućnosti vlastite proizvodnje jednostavnih biljnih pripravaka pacijenti često prvo posežu za njima.

Oman, anduz, ovanak (*Inula helenium* L., *Asteraceae*) je široko rasprostranjena biljna vrsta u Evropi i istočnoj Aziji. U prirodi se nalazi na sjenovitim mjestima uz rubove šuma. Kao korov često raste uz obale potoka i rijeka, kraj puteva te po vlažnim livadama i u blizini obradivih površina. U zemljama zapadne Evrope se uzgaja kao ljekovita i kao ukrasna biljka. Visine je od 60 do 150 cm sa granatim krtolastim rizomom. Stabljika je uspravna, u gornjem dijelu dlakava. Listovi su jajasti, s naličja pustenasto dlakavi, nazubljenog oboda. Listovi stabljike srcastom osnovom obuhvataju stabljiku. Cvjetne glavice su krupne, pojedinačne ili u razrijeđenim gronjama sa žuto obojenim cvastima (Jančić, 2001) (Slika 1). Tradicionalno se koriste podzemni dijelovi omana za liječenje oboljenja respiratornog sistema te kao antimikrobna sredstva, diuretici, u liječenju hroničnog enterogastritisa i protiv parazita (Gokbulut i sar., 2013; Petkova i sar., 2015; Seca i sar., 2014). Korijen omana sadrži 1-3 % etarskog ulja, triterpene, sterole, fenolne kiseline, flavonoide, kamfor, hamazulen, vosak, gorke supstance, polisaharide i do 44 % inulina (Wang i sar., 2014; Gao i sar., 2017; Spiridon i sar., 2013). Pod nazivom Rhizoma Helenii bio je oficinalan u dodatku staroj njemačkoj farmakopeji – Erg.B.6 (Kuštrak D, 2005). Farmakološke *in vitro* studije su pokazale da određene frakcije organskih rastvarača i seskviterpeni iz korijena *I. helenium* posjeduju antimikrobno, antitumorsko,

antiproliferativno, antiinflamatorno i hipoglikemijsko djelovanje (Huo i sar., 2008; Gao i sar., 2017).

U fitohemijskim ispitivanjima sastava etarskog ulja podzemnih dijelova *I. helenium* L. sa područja Italije i Srbije glavne komponente su bile seskviterpenski laktoni alantolakton (51,3 % – 55,8 %) i izoalantolakton (26,3 % – 36,9 %) (Nho i sar., 2008; Stojanović-Radić i sar., 2012). Analizirana je antibakterijska aktivnost etarskog ulja korijena *I. helenium* (Nho i sar., 2008). Rađena je studija ispitivanja baktericidne aktivnosti etarskog ulja i njegovog uticaja na staničnu membranu protiv *Staphylococcus aureus*. Detaljnije analize su rađene s ciljem isticanja najaktivnijih sastojaka etarskog ulja kao i dijelova molekula odgovornih za antimikrobni efekat (Stojanović-Radić i sar., 2012).

Cilj rada je odrediti sastav etarskog ulja podzemnih dijelova *I. helenium* sakupljene sa područja Bosne i Hercegovine, te ispitati njegovu antimikrobnu aktivnost.

2. MATERIJAL I METODE

2.1. Biljni materijal

Podzemni dio *I. helenium* je sakupljen na području Vražića, opština Čelić, BiH, poslije cvjetanja biljke u oktobru 2015. godine. Geografske koordinate mjesta sakupljanja su N44°44'26.3" i E18°44'19.4". Biljni materijal je očišćen, usitnjen i osušen na temperaturi 50 °C u trajanju 2 sata. Identifikacija biljnog materijala je urađena korištenjem knjige Flora Hrvatske (Domac, 2002) od strane autora. Reprezentativni uzorci su pohranjeni na Odjelu za farmakognoziju, Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Tuzli.



Slika 1. *Inulae helenium* L.

(<http://www.caj.johanka.szm.com/str/Choroby%20a%20byliny%201/tlc/str/oman.html>)

2.2. Izolacija etarskog ulja

Etarsko ulje je dobiveno iz samljevenog biljnog materijala vodenom destilacijom u aparaturi po Clevenger-u u trajanju 3 sata, uz dodatak etera u bočnu cijev prema propisu evropske farmakopeje (Ph.Eur.7.0., 2010).

2.3. GC-FID/MS analiza etarskog ulja

Kvalitativna i kvantitativna analiza sastavnih komponenata etarskog ulja je izvedena primjenom gasne hromatografije i gasne hromatografije – masene spektrometrije (GC i GC/MS). Za GC analizu je korišten Agilent 6890N, gasni hromatograf opremljen plamenojonizujućim detektorom (FID), *split-splitness* injektorom omjera 10:1 i kapilarnom kolonom HP-5MS (30 m x 0,32 mm; debljina filma stacionarne faze 0,25 µm).

Kao noseći gas je korišten helijum s brzinom protoka 1,0 ml/min. Temperatura injektora je iznosila 200 °C, a temperature detektora 300 °C. Temperatura kolone je linearno programirana od 60 °C do 280 °C sa promjenom od 3 °C/min. GC-MS analiza je urađena na gasnom hromatografu Agilent 6890N sa Agilent 5975 MSD detektorom i istom kapilarnom kolonom. Kao noseći gas korišten je također helijum sa brzinom protoka 1,0 ml/min. Temperaturni program bio je isti kao i za GC analizu. Temperatura injektora iznosila je 200 °C a temperatura transfer linije 250 °C. 2 % (V/V) rastvor etarskog ulja u apsolutnom etanolu injektovan je u split modu (1:10). Zapremina injektovanog uzorka iznosila je 1,0 µl.

Identifikacija komponenata analiziranog etarskog ulja je izvršena poređenjem retencionih vremena, Kovačevog indeksa (KI)

i masenih spektara s odgovarajućim podacima za jedinjenja iz kompjuterske datoteke NIST (National Institute of Standards and Technology), AMDIS (Automated Mass Spectral Deconvolution and Identification System), Adams i literature (Adams, 2001).

2.4. Antimikrobna aktivnost etarskog ulja

Za utvrđivanje antimikrobne aktivnosti etarskog ulja korištena je *in vitro* mikrodiluciona metoda. Ispitivano je djelovanje na Gram-pozitivne bakterije *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538 i klinički izolat), *Bacillus cereus* (klinički izolat) i Gram-negativne bakterije *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 i klinički izolat) i *Escherichia coli* (ATCC 35210), kao i gljivicu *Candida albicans* (ATCC 10231 i klinički izolat). Svi referentni sojevi su nabavljeni iz Instituta za imunologiju i virusologiju Torlak u Beogradu. Klinički izolati bakterija su dobijeni od pacijenata na Kliničkom centru Srbija u Beogradu, Odeljenje za Mikrobiologiju dok je klinički izolat *Candida albicans* dobijen iz sluzokože usne duplje pacijenata na Klinici za otorinolaringologiju Kliničko-bolničkog centra Zvezdara u Beogradu.

U cilju utvrđivanja minimalnih inhibičkih koncentracija (MIK) korištena je mikrodiluciona metoda prema Soković, 2001. Suspenzije mikroorganizama (inokulumi) podešene su sterilnim fiziološkim rastvorom do koncentracije $1,0 \times 10^6$ ćelija/ml (0,5 McFarland standard) i skladištene na 4 °C do dalje upotrebe. Etarsko ulje je dodato hranljivoj podlozi za rast mikroorganizama u odgovarajućoj koncentraciji. Potom su dodati inokulumi mikroorganizama a ploče su inkubirane 24 h na 37 °C. Najniža koncentracija na kojoj je vidno smanjen rast bakterije/gljive (pod

binokularnom lupom) definisana je kao MIK. Utvrđivanje odsustva rasta mikroorganizama, tj. određivanje minimalne baktericidne/fungicidne koncentracije (MBK/MFK), izvedeno je korištenjem indikatorske boje ljubičasta *p*-jodonitrotetrazolijum-hlorid I8377-Sigma. Rast mikroorganizma potvrđen je u bunarčićima čiji je sadržaj postao obojen intenzivnom crveno-ljubičastom bojom, dok na mjestima u kojima nije utvrđen rast istih, nije došlo do promjene boje sadržaja bunarčića (Tsukatani i sar., 2012). Kao pozitivne kontrole korišteni su komercijalni antimikrobni agensi streptomycin (Sigma P 7794), ampicilin (Panfarma, Beograd, Srbija) i ketokonazol (Zorka farma, Šabac, Srbija). Inokulisani medijum bez dodatog ekstrakta je korišten kao negativna kontrola.

3. REZULTATI

3.1. Sadržaj i sastav etarskog ulja

Etarsko ulje podzemnih dijelova *Inulae helenium* je bilo čvrstog agregatnog stanja, bijele boje, specifičnog aromatičnog mirisa. Sadržaj etarskog ulja u drogi sakupljenoj poslije faze cvjetanja biljke (u jesen) je iznosio 0,50 %. Identifikovano je 13 komponenti što je predstavljalo 94,83 % ukupnog sastava ulja. Glavne komponente etarskog ulja su bile oksigenirani seskviterpeni alantolakton (64,73 %) i izoalantolakton (26,92 %) dok su seskviterpenski hidrokarboni i ostali spojevi bili zastupljeni u vrlo malom procentu (Tabela 1).

Tabela 1. Hemijski sastav etarskog ulja korijena *Inulae helenium*

Red. broj	Ret. vrijeme	Konstituent	RIL	RIE	IHR (%)
1	25,199	β -elemen	1389	1393,2	0,30
2	28,355	4,5-di- <i>epi</i> - aristolohen	1471	1472,0	0,18
3	28,584	β -kamigren	1476	1477,7	0,18
4	29,099	β -selinen	1489	1490,7	0,63
5	32,945	kariofilen oksid	1582	1589,7	0,28
6	34,882	<i>epi</i> - α -kadinol	1638	1642,0	0,18
7	34,970	agarospirol	1646	1644,4	1,65
8	35,565	selin-11-en-4- α -ol	1658	1660,8	0,16
9	35,567	(Z,Z)-1,8,11-heptadekatrien	1665	166,01	0,60
10	37,887	6-izopropenil-4,8a-dimetil-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahidro-naftalen-2-ol	1714	1725,3	0,26
11	38,867	ciklokolorenon	1759	1753,7	0,18
12	43,894	alantolakton	1890	1902,7	64,73
13	45,229	izoalantolakton	1955	1944,7	26,92
Ukupno identifikovano					94,83
Seskviterpenski hidrokarboni SH					1,29
Oksigenirani seskviterpeni SO					92,93
Ostali O					0,60

RIL – retencioni indeks literaturni
 RIE – retencioni indeks eksperimentalni
 IHR – etarsko ulje podzemnih dijelova *Inulae helenium*

Tabela 2. MIK I MBK/MFK etarskog ulja korijena *I. helenium* prema testiranim sojevima

Mikroorganizam	MIK ^a ($\mu\text{g ml}^{-1}$)				MBK/MFK ^b ($\mu\text{g ml}^{-1}$)			
	<i>I. helenium</i> korijen ^c	Str ^d $\mu\text{g ml}^{-1}$	Amp ^e $\mu\text{g ml}^{-1}$	Ketok ^f $\mu\text{g ml}^{-1}$	<i>I. helenium</i> korijen ^c	Str ^d $\mu\text{g ml}^{-1}$	Amp ^e $\mu\text{g ml}^{-1}$	Ketok ^f $\mu\text{g ml}^{-1}$
<i>St. aureus</i> klinički soj	7×10^3	100	100	n.t.	15×10^3	200	150	n.t.
<i>St. aureus</i> ATCC 6538	11×10^3	6	12	n.t.	15×10^3	12	25	n.t.
<i>B. cereus</i> klinički soj	15×10^3	25	100	n.t.	30×10^3	50	150	n.t.
<i>P. aeruginosa</i> klinički soj	7×10^3	100	300	n.t.	15×10^3	200	500	n.t.
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	15×10^3	25	50	n.t.	30×10^3	50	100	n.t.
<i>E. coli</i> ATCC 35210	7×10^3	100	150	n.t.	15×10^3	200	200	n.t.
<i>C. albicans</i> klinički soj	15×10^3	n.t.	n.t.	3,1	30×10^3	n.t.	n.t.	5833
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	15×10^3	n.t.	n.t.	1,6	30×10^3	n.t.	n.t.	6,2

MIK^a – minimalna inhibitorna koncentracija; MBK/MFK^b – minimalna baktericidna/fungicidna koncentracija; *Inulae helenium* korijen^c – etarsko ulje iz korijena *I. helenium*, Str^d – streptomycin, Amp^e – ampicilin, Ketok^f – ketokonazol; n.t. – nije testirano

3.2. Antimikrobna aktivnost etarskog ulja

Rezultati antimikrobne aktivnosti etarskog ulja u vidu minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) i minimalne baktericidne/fungicidne koncentracije (MBK/MFK) prema testiranim Gram-pozitivnim, Gram-negativnim bakterijama te gljivici *Candida albicans* su dati u Tabeli 2. Kontrolni streptomycin, ampicillin, ketokonazol, su pokazali slabije djelovanje prema kliničkim nego ATCC sojevima bakterija i gljivica, dok analizirano etarsko ulje nije pokazalo veliku razliku u antimikrobnom djelovanju prema kliničkim odnosno ATCC sojevima mikroorganizama.

4. DISKUSIJA

Sastav etarskog ulja podzemnih dijelova *I. helenium* približno je jednak do sada objavljenim podacima za ovu biljnu vrstu. Procentualni udio alantolaktona je za oko 10 % veći u odnosu na objavljene rezultate, dok je sadržaj izoalantolaktona približno jednak objavljenim rezultatima. U ispitivanom etarskom ulju diplofilin nije detektovan za razliku od etarskog ulja dobivenog iz droge s područja Srbije, gdje je njegova koncentracija zabilježena u iznosu od 5,1 % (Nho i sar., 2008; Stojanović-Radić i sar., 2012).

Uvidom u literaturu etarsko ulje korijena *I. helenium* je pokazalo dobru antimikrobnu aktivnost na bakterijske sojeve *Staphylococcus spp.* Podaci za MIK i MBC su bili $0,01 \mu\text{l ml}^{-1}$ i $0,02 \mu\text{l ml}^{-1}$. Oštećenje *Staphylococcus spp.*, pod uticajem etarskog ulja *I. helenium*, se ogledalo povećanjem permeabilnosti njihove membrane (oštećenjem fosfata i

nukleinskih kiselina), što je za posljedicu imalo oštećenje samih bakterija. Najaktivniji spojevi etarskog ulja su bili seskviterpenski laktoni (alantolakton, izoalantolakton, diplofilin) čije eudesmansko jezgro sa α , β metilen laktoskim prstenom je dio strukture odgovoran za antimikrobno djelovanje (Stojanović-Radić i sar., 2012). Literaturni podaci etarskog ulja *I. helenium* u vidu MIK prema G-pozitivnim bakterijama (*St. aureus*, *B. cereus*) iznosili su $6 \times 10^2 \mu\text{g ml}^{-1}$ i $3 \times 10^2 \mu\text{g ml}^{-1}$, prema G-negativnim bakterijskim sojevima (*E. coli* i *P. aeruginosa*) MIK = $14,8 \times 10^3 \mu\text{g ml}^{-1}$ i gljivici *C. albicans* MIK = $70 \mu\text{g ml}^{-1}$ (Nho i sar., 2008). U odnosu na objavljene rezultate, analizirano etarsko ulje je pokazalo iste rezultate prema G-negativnim bakterijskim sojevima a slabije rezultate prema G-pozitivnim bakterijama i gljivici *C. albicans*.

Veliki broj objavljenih studija ispitivao je djelovanje i mogućnost primjene korijena *I. helenium* dok je relativno mali broj istraživanja ispitivao djelovanje etarskog ulja kao zasebne droge (Huo i sar., 2008; Gao i sar., 2017). Antimikrobna aktivnost etarskog ulja prema svim testiranim sojevima mikroorganizama bila je približno jednaka. Dobiveni rezultati ukazuju na mogućnost primjene etarskog ulja omana u tretmanu infekcija različite etiologije. Potencijalna primjena etarskog ulja kao terapeutika, zbog njegovih opštih osobina, je lokalnog karaktera. Seskviterpenski lakton koji je procentualno najzastupljenija komponenta etarskog ulja (alantolakton) može izazvati alergijski kontaktni dermatitis kao neželjeni efekat (Kuštrak D, 2005). Uzevši u obzir sve navedeno prepo-

ručuje se oprez prilikom primjene etarskog ulja u terapijske svrhe.

5. ZAKLJUČCI

Etarsko ulje podzemnih dijelova *I. helenium* sadrži alantolakton i izoalantolakton kao procentualno najzastupljenije komponente. Postoji mogućnost primjene razblaženog etarskog ulja *I. helenium* u tretmanu lokalnih infekcija različite etiologije. Međutim, zbog opštih osobina etarskog ulja i mogućnosti alergijskog kontaktnog dermatitisa uzrokovanog alantolaktonom, njegova primjena treba biti pod nadzorom stručne osobe.

6. LITERATURA

- Adams RP (2001). Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy. Illinois: Allured Publishing Corporation
- Domac R (2002) Flora Croatia. Školska knjiga, Zagreb
- European Pharmacopoeia (2010). 7th Edition. Ph. Eur. 7.0. Strasbourg: Council of Europe
- Gao S, Wang Q, Tian XH et al (2017). Total sesquiterpene lactones prepared from *Inula helenium* L. has potentials in prevention and therapy of rheumatoid arthritis. J Ethnopharmacol 196: 39-46
- Gokbulut A, Ozhan O, Satilmis B et al (2013). Antioxidant and Antimicrobial Activities, and Phenolic Compounds of Selected *Inula* species from Turkey. Nat Prod Commun 8(4): 475-478
- <http://www.caj.johanka.szm.com/str/Choroby%20a%20byliny%201/tlc/str/oman.html> (pristup 15.01.2020. godine)
- Huo Y, Shi HM, Wang MY et al (2008). Chemical constituents and pharmacological properties of Radix Inulae. Pharmazie 63: 699-703.
- Jančić R (2001). Lekovite biljke sa ključem za određivanje. Grafopan, Beograd
- Kuštrak D (2005). Farmakognozija Fito-farmacija. Golden Marketing – Tehnička knjiga Zagreb
- Nho SO, Jin JS, Kim JW et al (2008). Antimicrobial activity of *Inula helenium* L. essential oil against Gram-positive and Gram-negative bacteria and *Candida* spp. Int J of Antimicrob Agents 31: 581-592
- Petkova N, Vrancheva R, Mihaylova D et al (2015). Antioxidant activity and fructan content in root extracts from elecampane (*Inula helenium* L.). J BioSci Biotechnol 4 (1): 101-107
- Seca AM, Grigore A, Pinto DC et al (2014). The genus *Inula* and their metabolites: From ethnopharmacological to medicinal uses. J Ethnopharmacol 154: 286-310
- Soković M (2001). Antifungalna aktivnost etarskih ulja odabranih aromatičnih i lekovitih biljaka. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, Beograd
- Spiridon I, Nechita CB, Niculaua M et al (2013). Antioxidant and chemical properties of *Inula helenium* root extracts. Cent Eur J Chem 11(10): 1699-1709
- Stojanović RZ, Čomić Lj, Radulović N et al (2012). Antistaphylococcal activity of *Inula helenium* L. root essential oil: eudesmane sesquiterpene lactones induce cell membrane damage. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 31: 1015-1025
- Tsukatani T, Suenaga H, Shiga M et al (2012). Comparison of the WST-8 colorimetric method and the CLSI broth microdilution method for susceptibility testing against drug-resistant bacteria. J Microbiol Methods 90: 160-166
- Wang J, Zhao Y, Zhang M et al (2014). Simultaneous Determination of Chlorogenic Acid, Caffeic Acid, Alantolactone and Isoalantolactone in *Inula helenium* by HPLC. J Chromatogr Sci 1-5.

GC/MS ANALYSIS OF *INULAE HELENIIUM* L. ESSENTIAL OIL AND ITS ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Ermina Cilović-Kozarević¹, Jelena Arsenijević², Jasmina Glamočlija³, Marina Soković³, Zoran Maksimović²

¹Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina; ²Institute for Biological Research „Siniša Stanković“, University of Belgrade, Bulevar despota Stefana 142, 11060 Belgrade, Serbia; ³Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

ABSTRACT

For medical purposes, primarily for the treatment of respiratory diseases, the root of *Inula helenium* L. Asteraceae, the plant 2-3 years old, collected in autumn or in the early spring, has been traditionally used. The aim of this study was to isolate and determine the composition of the essential oil of underground parts of *Inula helenium* collected at the area of Vražići Čelić in Bosnia and Herzegovina, then to examine its antimicrobial activity. The essential oil from the plant material was obtained by aqueous distillation in a Clevenger apparatus. Qualitative and quantitative analyze of essential oil was performed using gass chromatography with mass spectrophotometry (GC/MS). An *in vitro* microdilution method was used to determine antimicrobial activity. Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* and Gram-negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and fungus *Candida albicans* were used. The minimum inhibitory concentrations (MIC) of the essential oil were determined according to the Sokovic method, 2001 as well as the minimum bactericidal/fungicidal concentrations (MBC/MFC), using the indicator color purple *p*-iodonitrotetrazolium chloride. The essential oil content was 0.50 % in the drug tested. It has been identified 13 components which represented 94.83 % of the total oil content. The most represented components were oxigenated sesquiterpenes, alantolactone (64.73 %) and isoalantolactone (26.92 %). The analyzed essential oil did not show a big difference in antimicrobial activity against investigated clinical or ATCC strains of microorganisms. In comparison with the results published so far, analysed essential oil of *I. helenium* showed the same results according to the Gram-neg. bacterial strains and poorer results according to the Gram-pos. bacteria and fungus *Candida albicans*. Due to the recorded antimicrobial activity, it is possible to use diluted *I. helenium* essential oil in the treatment of local infections of different etiologies. Due to the general characteristics of the essential oil and the possibility of allergic contact dermatitis, its use should be supervised by a qualified person.

Key words: *Inulae heleniium* L., essential oil, GC/MS analysis, antimicrobial activity.

Corresponding author: Dr. sc. Ermina Cilović-Kozarević, assistant professor

Phone: +387 61 408 288

E-mail: ermina.cilovic@untz.ba

**IMUNOMODULACIJSKO DJELOVANJE VITAMINA D KOD
PACIJENATA SA AUTOIMUNOM HIPOTIREOZOM - HAŠIMOTO
TIREOIDITIS**

Belkisa Izić¹, Maida Šljivić-Husejnović^{2*}, Hanifa Jagodić¹, Aldijana Dautbašić³,
Monika Rustemović-Čorbić⁴

¹Univerzitetско-klinički centar Tuzla, Trnovac bb, 75000 Tuzla; ²Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla; ³ZU Plava Poliklinika, 7500 Tuzla; ⁴Bosnalijek dd, 71000 Sarajevo

SAŽETAK

Deficijencija vitamina D je globalni zdravstveni problem. Imunomodulacijska uloga vitamina D u autoimunoj bolesti štitnjače, Hašimoto tireoiditisu (HT) je nedavnim studijama posebno naglašena. Uticaj deficita vitamina D na incidencu autoimune hipotireoze je predmet mnogih naučnih razmatranja. Imajući u vidu da je povezanost vitamina D sa autoimunim bolestima štitnjače još uvijek kontroverzna, cilj ove studije bio je ispitati serumske vrijednosti vitamina D kod osoba sa autoimunom hipotireozom, te povezanost serumskih vrijednosti antitijela štitnjače sa statusom vitamina D. Serumske vrijednosti vitamina D izmjerene su kod 31 pacijenta sa HT, prije i poslije tromjesečne oralne suplementacije vitaminom D3. Deficijencija vitamina D je ustanovljena pri vrijednostima manjim od 75 nmol/L. Svi pacijenti su bili na supstitucijskoj terapiji L-tiroksinom. Hormoni štitnjače (fT3, fT4, TSH) i antitijela (TPO-at, TG-at) su određeni kod svih pacijenata. Prosječna serumska vrijednost vitamina D iznosila je 144,27±58,66 nmol/l. Značajno veće vrijednosti serumskog vitamina D su zabilježene nakon tromjesečne suplementacije (t=-3,589, p=0,0012). Štoviše, deficijencija vitamina D je korelirala sa prisutnosti TPO-at, te su vrijednosti antitijela značajno snižene nakon provedene suplementacije vitaminom D (t=2,398, p=0,0229). S druge strane, deficijencija vitamina D je pokazala trivijalno smanjenje vrijednosti TG-at (t=1,522, p=0,138). Pored toga, analiza fT4 i TSH je ukazala na povećanje fT4 (p=0,0031) i sniženje TSH vrijednosti (p=0,031) nakon suplementacije vitaminom D3, ukazujući na značaj imunomodulacijskog djelovanja vitamina D kod autoimune hipotireoze.

Ključne riječi: vitamin D, imunomodulator, hipotireoza, autoimuni tiroiditis, antitijela štitnjače

Autor za korespondenciju: Dr. sc. Maida Šljivić-Husejnović, mr ph., docent
Telefon: +387 35 320 990
E-mail: maida.sljivic-husejnovic@untz.ba

1. UVOD

Kalcitriol, odnosno vitamin D₃ je steroidni hormon za koji je poznato da ima ključnu ulogu u homeostazi kalcijuma i fosfora (Wacker i Holick, 2013). Deficijencija vitamina D je postala uobičajeni problem opšte populacije te se procjenjuje da preko bilion ljudi širom svijeta ima dijagnostifikovanu deficijenciju ovog vitamina (Holick, 2007). Njegov nedostatak se dovodi u vezu sa povećanjem broja kardiovaskularnih bolesti, karcinoma, infekcija i autoimunih oboljenja (Ben-Zvi i sar. 2010; Giovannucci i sar. 2006; Kivity i sar. 2011; Lemire i sar. 1984; Merlino i sar., 2004; Rigby i sar. 1984; Shapira i sar., 2009; Shapira i sar., 2010; Zittermann i sar., 2005). Nekoliko studija potvrđuju da kalcitriol potencira urođeni imuni odgovor dok stečeni inhibira (Aurizio i sar., 2015; Wang i sar., 2015). Vitamin D modulira svoj odgovor preko vitamin D vezujućeg receptora (VDR) i aktivacije VDR-odgovornih gena, pri čemu polimorfizam VDR gena korelira sa autoimunim oboljenjima štitnjače (Antico i sar., 2012; Mackawy i sar., 2013). Uticaj deficijencije vitamina D na incidencu autoimune hipotireoze kod ljudi je predmet mnogih naučnih razmatranja. Mnoge studije su pokazale da niska serumska koncentracija vitamina D doprinosi razvoju Hašimoto tiroiditisa (HT) te da su kod pacijenata sa autoimunom hipotireozom, vrijednosti vitamina D u serumu značajno snižene u odnosu na zdrave dobrovoljce. Također, dokazano je da kombiniranje suplementacije vitaminom D₃ sa levotiroksinom doprinosi tretmanu autoimune hipotireoze, suprimirajući autoimuni odgovor i reducirajući serumske vrijednosti antitijela štitnjače

TPO-at i TG-at (Huang, 2013; Liu, 2012; Kivity i sar., 2011; Orbach i Shoenfeld, 2007). Iako je u brojnim studijama pronađena veza između niskih serumskih vrijednosti vitamina D kod hipotireoze uzrokovane autoimunim procesom, nije u potpunosti razjašnjeno da li je deficijencija vitamina D uzrok, posljedica ili pratilac autoimune hipotireoze. S druge strane, neki autori smatraju da deficijencija vitamina D ne doprinosi povećanju rizika od nastanka autoimune hipotireoze i da nije povezana s ranim stadijem nastanka autoimunih poremećaja (Effraimidis i sar., 2012; Goswami i sar., 2009; Sezgin i Esref, 2011).

Imajući u vidu da je povezanost vitamina D sa autoimunim bolestima štitnjače još uvijek kontroverzna, cilj ove studije je ispitati nivo vitamina D kod osoba sa autoimunom hipotireozom, te povezanost serumskih vrijednosti antitijela štitnjače sa deficijencijom vitamina D.

2. MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem je obuhvaćen 31 pacijent sa autoimunom hipotireozom na supstitucionoj terapiji L-tiroksinom liječenih na Plavoj Poliklinici u Tuzli, Bosna i Hercegovina. Svim učesnicima studije su rutinski određeni nivoi hormona štitnjače fT₃, fT₄ i TSH, sa datim referentnim opsegom: 3,1-6,8 pmol/l za fT₃, 12,0-22,0 pmol/l za fT₄ i 0,27-4,2 mU/l za TSH. Za potrebe ove studije određene su i serumske vrijednosti antitijela štitnjače TPO-at i TG-at, sa datim referentnim opsegom: 0,0-34 IU/ml za TPO-at i 0,0-115 IU/ml za TG-at te serumske vrijednosti vitamina D, čiji je referentni opseg bio 75-200 nmol/l. Studija je dizajnirana tako da su svi posmatrani parametri ispitani prije početka suplementacije vitaminom D₃ a

zatim su analize ponovljene nakon tromjesečne oralne suplementacije vitaminom D3. Deficijencija vitamina D je ustanovljena pri serumskim vrijednostima ovog vitamina ispod 75 nmol/l.

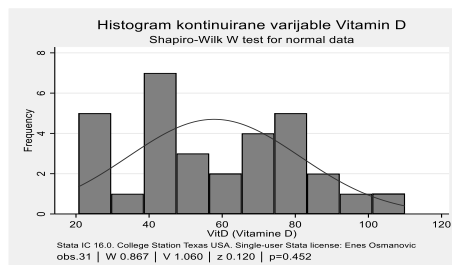
Laboratorijski testovi su provedeni u laboratoriji EsoLab iz Lukavca, Bosna i Hercegovina. Hormonske analize fT3, fT4 i TSH su određene metodom fluoroimunoeseja (FIA) (LKB-Wallac, Victoria, Australia). Antitijela na tiroidnu peroksidazu su određena metodom radioimunoeseja CT (RIA CT), dok su antitijela na tireoglobulin određena metodom radioimunoeseja (RIA) (CIS Bio International, Saclay, Francuska). Serumaska koncentracija vitamina D u pacijenata prije i poslije oralne suplementacije je izmjerena metodom ELCIA elektrohemituminiscencijom Elecsys Cobas (Rosche Diagnostics, Mannheim, Njemačka).

Statistička analiza dobivenih rezultata je urađena korištenjem aplikativnog softvera Stata/IC 16.0. Provedene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Za sve ispitane varijable određena je aritmetička sredina, medijan i standardna devijacija. Za procjenu statistički značajne razlike dva mjerenja korišten je parni T-test. Za provjeru opštih i specifičnih pretpostavki urađena je identifikacija empirijske raspodjele. Rezultati su smatrani statistički značajnim pri vrijednostima $p < 0,05$.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

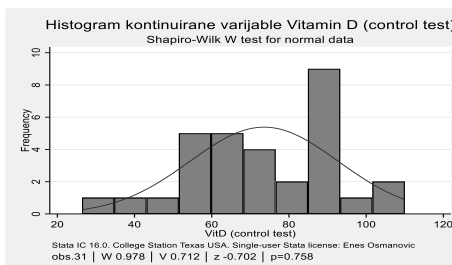
Prosječna vrijednost promatrane varijable vitamina D prije početka suplementacije iznosila je $144,27 \pm 58,65$ nmol/l. Distribucija ovog parametra u uzorku ($n=31$) značajno odstupa od normalne (Slika 1), provjereno primjerenim Shapiro-Wilk

W testom za normalne podatke: obs.31, W 0,967, V 1,060, z 0,120, $p=0,452$. Ustanovljena je simetrična raspodjela ispitivanog parametra, medijan 133,54 nmol/l.



Slika 1. Grafički prikaz distribucije uzoraka vitamina D

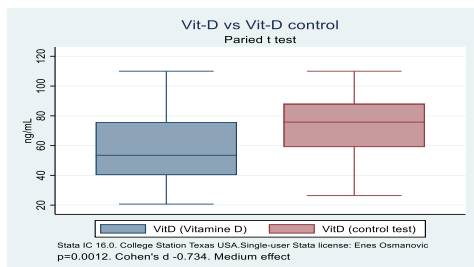
Prosječan vitamin D u kontrolnom mjerenju nakon tromjesečne oralne suplementacije vitaminom D3 je $183,62 \pm 47,92$ nmol/l. Za ovaj parametar modalna vrijednost je 219,65 nmol/l. Vrijednosti ne odstupaju od normalne raspodjele (Slika 2), Shapiro-Wilk W test za normalne podatke: obs.31, W 0,978, V 0,712, z -0,702, $p=0,758$.



Slika 2. Grafički prikaz distribucije uzoraka vitamina D (kontrolno mjerenje)

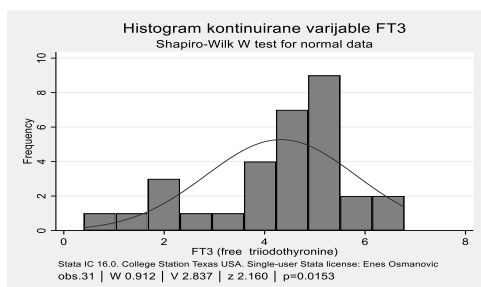
Uparenim t-testom, izvedenim na uzorku od 31 pacijenta, utvrđena je statistički značajna srednja razlika između vitamina D u ponavljanom mjerenju (Slika 3). Ispitanici su u drugom, kontrolnom

mjerenju, u odnosu na vitamin D u inicijalnom mjerenju, imali umjereno povećanje promatrane varijable od $-39,34$ nmol/l, (95 % CI: $-24,73-6,794$), $t(30) = -3,589$, $p = 0,0012$, Cohen's $d = -0,734$.



Slika 3. Box-Whisker plot parni t-test vitamin D

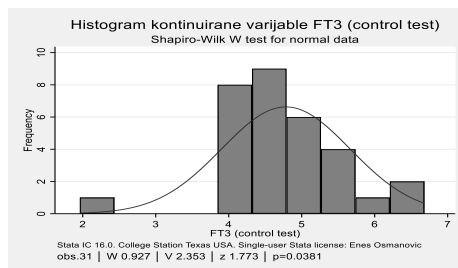
Prosječna vrijednost promatrane varijable fT3 u prvom mjerenju je $4,324 \pm 1,496$ ng/dl. Distribucija ovog parametra u uzorku ($n=31$) odstupa od normalne (Slika 4), provjereno primjerenim Shapiro-Wilk W testom za normalne podatke: obs.31, W 0,912, V 2,837, z 2,160, $p=0,0153$. Ustanovljena je negativno asimetrična raspodjela posmatranog parametra. Većina izmjerenih vrijednosti je bila viša od prosječne te je aritmetička sredina 4,32 ng/dl, medijan 4,74 ng/dl a modalna vrijednost je 5 ng/dl.



Slika 4. Grafički prikaz distribucije uzoraka fT3 (inicijalno mjerenje)

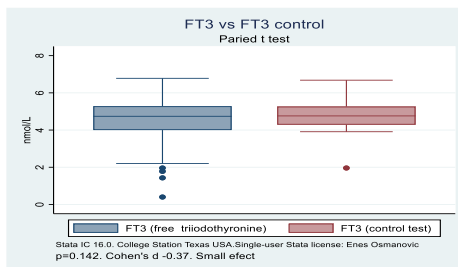
Prosječan fT3 u ponovljenom mjerenju nakon tromjesečne suplementacije

vitaminom D3 je $4,782 \pm 0,880$ ng/dL. Vrijednosti također odstupaju od mjera središnje tendencije blago u lijevo (Slika 5), Shapiro-Wilk W test za normalne podatke: obs.31, W 0,927, V 2,353, z 1,773, $p=0,0381$.



Slika 5. Grafički prikaz distribucije uzoraka fT3 (ponovljeno mjerenje)

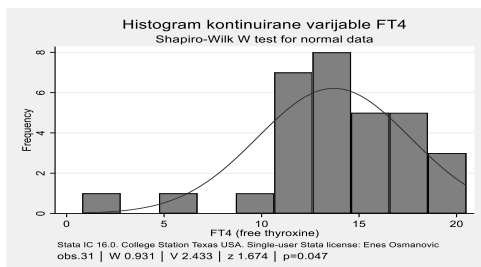
Uparenim t-testom, izvedenim na uzorku od 31 pacijenta, nije utvrđena statistički značajna razlika između fT3 prije i nakon uvođenja suplementacije vitaminom D3 (Slika 6). Ispitanici su u drugom, kontrolnom mjerenju, u odnosu na fT3 u inicijalnom mjerenju, imali trivijalno povećanje promatrane varijable od $-0,45$, (95% CI: $-1,08-0,16$), $t=-1,5$, $p=0,142$, Cohen's $d = -0,37$.



Slika 6. Box-Whisker plot parni t-test fT3

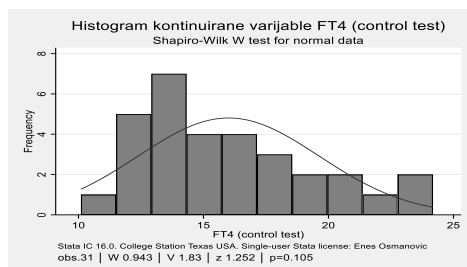
Prosječna vrijednost fT4 u prvom mjerenju je $13,70 \pm 3,92$ pmol/l. Distribucija ovog parametra u uzorku ($n=31$) odstupa od normalne (Slika 7),

provjereno primjerenim Shapiro-Wilk W testom za normalne podatke: obs.31, W 0,931, V 2,243, z 1,674, p=0,047. Ustanovljena je negativno asimetrična raspodjela ispitivanog parametra. Većina izmjerenih vrijednosti je bila viša od prosječne te je medijan 13,9 pmol/l.



Slika 7. Grafički prikaz distribucije uzoraka FT4 (inicijalno mjerenje)

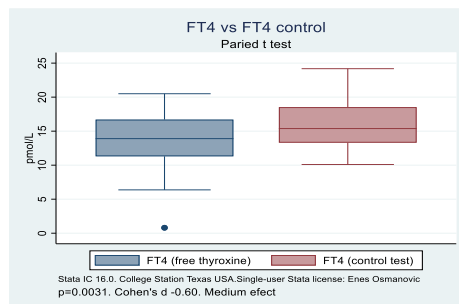
Prosječan FT4 u ponovljenom mjerenju nakon tromjesečne suplementacije vitaminom D3 je 16,00±3,62. Vrijednosti ne odstupaju od normalne raspodjele (Slika 8), Shapiro-Wilk W test za normalne podatke: obs.31, W 0,943, V 1,83, z 1,25, p=0,105.



Slika 8. Grafički prikaz distribucije uzoraka FT4 (ponovljeno mjerenje)

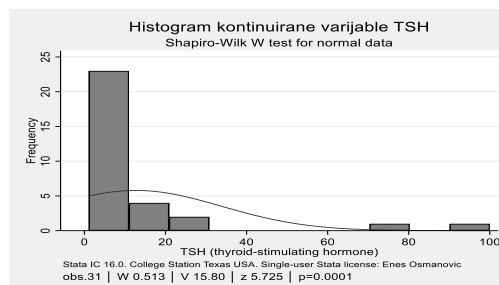
Uparenim t-testom, izvedenim na uzorku od 31 pacijenta, utvrđeno je da postoji statistički značajna srednja razlika između FT4 prije i nakon uvođenja suplementacije vitaminom D3 (slika 9). Ispitanici su u drugom

kontrolnom mjerenju u odnosu na FT4 u inicijalnom mjerenju imali statistički značajno povećanje promatrane varijable od -2,29 mU/l (95 % CI: 0,80 – 16,61), t (30) =3,21, p=0,0031, Cohen's d = 0,60.



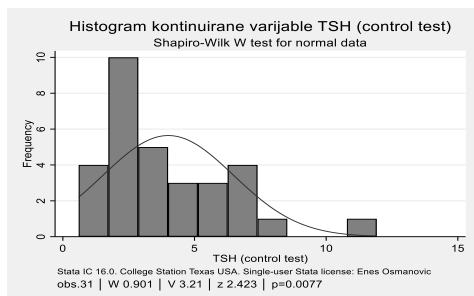
Slika 9. Box-Whisker plot parni t-test FT4

Prosječna vrijednost TSH prije početka suplementacije vitaminom D3 je 12,71±21,12 mU/l. Distribucija ovog parametra u uzorku (n=31) značajno odstupaju od normalne (Slika 10), provjereno primjerenim Shapiro-Wilk W testom za normalne podatke: obs.31, W 0,513, V 15,80, z 5,72, p=0,0001. Ustanovljena je izrazito pozitivna asimetrična raspodjela ispitivanog parametra. Većina izmjerenih vrijednosti je bila niža od prosječne, te je medijan iznosio 6,83 mU/l.



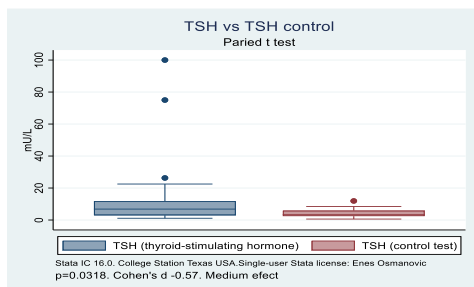
Slika 10. Grafički prikaz distribucije uzoraka TSH (inicijalno mjerenje)

Prosječan TSH u ponovljenom mjerenju nakon tromjesečne suplementacije vitaminom D3 je $4,00 \pm 2,48$ mU/l (Slika 11). Vrijednosti odstupaju od normalne raspodjele, Shapiro-Wilk W test za normalne podatke: obs.31, W 0,901, V 3,21, z 2,42, $p=0,007$.



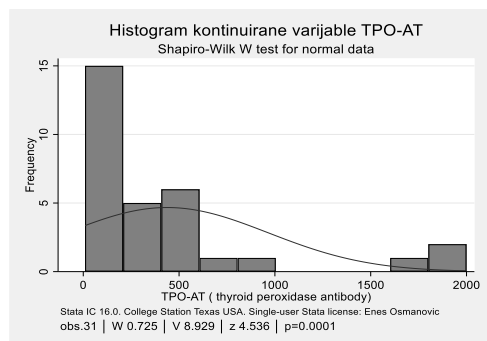
Slika 11. Grafički prikaz distribucije uzoraka TSH (ponovljeno mjerenje)

Uparenim t-testom, izvedenim na uzorku od 31 pacijenta, utvrđeno je da postoji statistički značajna srednja razlika između TSH prije i nakon uvođenja suplementacije vitaminom D3 (Slika 12). Ispitanici su u drugom kontrolnom mjerenju u odnosu na TSH u inicijalnom mjerenju imali statistički značajno smanjenje promatrane varijable od $2,251$ mU/l (95 % CI: 0,80 – 16,61), $t(30) = 2,251$, $p=0,031$, Cohen’s $d = 0,57$.



Slika 12. Box-Whisker plot parni t-test TSH

Prosječna vrijednost promatrane varijable TPO-at prije početka suplementacije vitaminom D3 je $437,75 \pm 526,82$ kIU/l. Distribucija ovog parametra u uzorku ($n=31$) značajno odstupa od normalne (Slika 13), provjereno primjerenim Shapiro-Wilk W testom za normalne podatke: obs.31, W 0,725, V 8,929, z 4,536, $p=0,0001$. Ustanovljena je izrazito pozitivna asimetrična raspodjela ispitivanog parametra. Većina izmjerenih vrijednosti je bila niža od prosječne, te je medijan iznosio 214 kIU/l. Modalna vrijednost je 20 kIU/l.

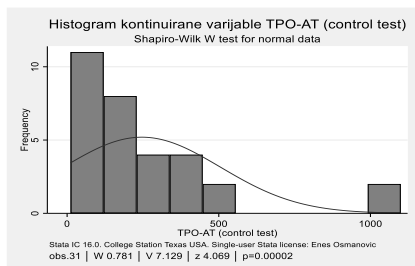


Slika 13. Grafički prikaz distribucije uzoraka TPO-at (inicijalno mjerenje)

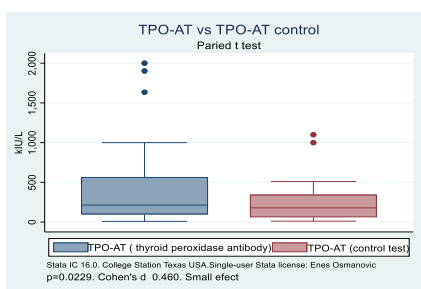
Prosječan TPO-at u ponovljenom mjerenju je iznosio $246,48 \pm 259,06$. I za ovaj parametar modalna vrijednost je iznosila 20 kIU/l. Vrijednosti odstupaju značajno u desno od normalne raspodjele (Slika 14), Shapiro-Wilk W test za normalne podatke: obs.31, W 0,781, V 7,129, z 4,069, $p=0,00002$.

Uparenim t-testom, izvedenim na uzorku od 31 pacijenta, utvrđeno je da postoji statistički značajna srednja razlika između TPO-at prije i nakon uvođenja suplementacije vitaminom D3 (slika 15). Ispitanici su u drugom kontrolnom mjerenju u odnosu na TPO-at u inicijalnom mjerenju imali

statistički značajno smanjenje promatrane varijable od 191,27 kIU/l (95 % CI: 28,42 – 354,12), $t(30) = 2,398$, $p=0,0229$, Cohen's $d = 0,46$.

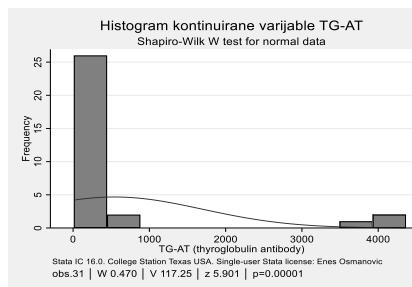


Slika 14. Grafički prikaz distribucije uzoraka TPO-AT (kontrolno mjerenje)



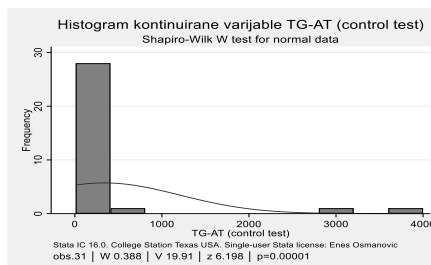
Slika 15. Box-Whisker plot parni t-test TPO-at

Prosječna vrijednost promatrane varijable TG-at prije početka suplementacije vitaminom D3 je iznosila $542,06 \pm 1152,506$ IU/ml. Distribucija ovog parametra u uzorku ($n=31$) značajno odstupa od normalne (Slika 16), provjereno primjerenim Shapiro-Wilk W testom za normalne podatke: obs.31, W 0,470, V 17,251, z 5,901, $p=0,00001$. Ustanovljena je izrazito pozitivna asimetrična raspodjela ispitivanog parametra. Većina izmjerenih vrijednosti je bila niža od prosječne te je medijan iznosio 170 IU/ml. Modalna vrijednost je 234 IU/ml.



Slika 16. Grafički prikaz distribucije uzoraka TG-at (inicijalno mjerenje)

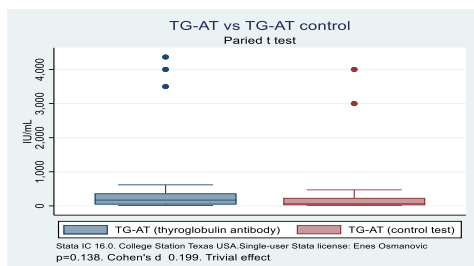
Prosječan TG-at u ponovljenom mjerenju nakon tromjesečne suplementacije vitaminom D3 je iznosio $339,37 \pm 863,19$ IU/ml. I za ovaj parametar modalna vrijednost je 10 IU/ml. Vrijednosti odstupaju značajno u desno od normalne raspodjele (Slika 17), Shapiro-Wilk W test za normalne podatke: obs.31, W 0,388, V 19,91, z 6,198, $p=0,00001$.



Slika 17. Grafički prikaz distribucije uzoraka TG-at (kontrolno mjerenje)

Uparenim t-testom, izvedenim na uzorku od 31 pacijenta, nije utvrđeno da postoji statistički značajna srednja razlika između TG-at prije i nakon uvođenja suplementacije vitaminom D3 (Slika 18). Ispitanici su u drugom, kontrolnom mjerenju, u odnosu na TG-at u inicijalnom mjerenju, imali trivijalno smanjenje promatrane varijable od 202,6 IU/ml (95% CI: -

-69,20-474,57), $t(30)=1,522$, $p=0,138$, Cohen's $d=0,199$.



Slika 18. Box-Whisker plot Parni t-test TG-at

Nakon tromjesečne intervencije, suplementacija vitaminom D3 je rezultirala statistički značajnim povećanjem serumskih vrijednosti fT4 hormona ($p=0,0031$) i 25-hidroksi 48hydroly D ($p=0,001$), te statistički značajnim smanjenjem vrijednosti TSH hormona ($p=0,031$) i TPO-at ($p=0,022$) (Tabela 1). Dobijeni rezultati su očekivani imajući u vidu da oralna suplementacija vitaminom D3 u pravilu dovodi do povećanja serumskih nivoa 25-hidroksi vitamina D (Kim, 2017; Talaei i sar. 2018; Vashi i sar. 2010). Imajući u vidu da se doza supstitucijske terapije L-tiroksinom tokom trajanja studije nije mijenjala, efekti povećanja ovih vrijednosti se mogu pripisati smanjenju stupnja deficijencije vitamina D kod posmatranih pacijenata. S druge strane, ovaj efekat je izostao kod fT3 hormona, što se može objasniti time što su dva pacijenta imala izrazito visoke vrijednosti TSH prije početka suplementacije. S obzirom da doza supstitucione terapije tokom trajanja ove studije nije korigirana, a da je za podizanje vrijednosti fT3 hormona potreban duži vremenski period od tri mjeseca, ovaj rezultat se odrazio na cijelu grupu ispitanika.

Rezultati studije ElRawi i sar. (2019) potvrđuju naše rezultate. Deficijencija vitamina D je češće prisutna kod hipotiroidnih pacijenata u odnosu na zdrave dobrovoljce, pri čemu vitamin D negativno korelira sa TSH, TG-at i TPO-at. Nakon provedenog jednogodišnjeg programa suplementacije vitaminom D3 primijećeno je značajno smanjenje TSH TPO-at, TG-at te povećanje serumskih vrijednosti fT3 i fT4 hormona.

Talaei i sar. (2018) su pokazali da deficijencija vitamina D dovodi do povećanja vrijednosti serumskog TSH te da nakon provođenja suplementacije vitaminom D u trajanju od 12 sedmica dolazi do značajnog smanjenja vrijednosti TSH ($-0,4\pm 0,6$ vs. $+0,1\pm 2,0$ $\mu\text{IU/ml}$, $p=0,02$). Slični rezultati su dobiveni i ovom studijom. Serumске vrijednosti TSH hormona su se značajno smanjile nakon uvođenja oralnog vitamina D3 ($12,71\pm 21,12$ vs. $4,00\pm 2,48$ mU/l , $p=0,031$), što sugerira na uključenost vitamina D u patogenezu hipotireoze. Sinha i Bhushan (2019) su također potvrdili navedeni zaključak. Oni su proveli studiju istraživanja serumskih vrijednosti kalcija i 25-hidroksi vitamina D kod novodijagnosticiranih hipotiroidnih pacijenata i utvrdili su da deficijencija vitamina D negativno korelira sa serumskim vrijednostima TSH ($r=-0,567$, $p<0,001$). Imajući u vidu da je hipotireoza učestalo oboljenje i da uz deficijenciju vitamina D predstavlja globalni zdravstveni problem, Sinha i Bhushan (2019) su predložili rutinsko praćenje serumskih vrijednosti 25-hidroksi vitamina D i serumskog kalcija uz hormone štitnjače kod svih hipotiroidnih pacijenata, uključujući i subkliničke slučajeve.

Tabela 1. Komparacija u ponavljanom mjerenju svih posmatranih parametara

<i>Parni t-test</i>					
Parametri	p vrijednost	Cohen's d	Srednja razlika	95 % CI:	
FT3 vs FT3 (kontrola)	0,142	-0,37	-0,45	-1,08	0,16
FT4 vs FT4 (kontrola)	0,0031	-0,60	-2,29	-3,75	-0,83
TSH vs TSH (kontrola)	0,031	0,57	2,251	0,80	16,61
TPO-at vs TPO-at (kontrola)	0,022	0,46	191,2	28,42	354,1
TG-at vs TG-at (kontrola)	0,138	0,19	202,6	-69,20	474,57
Vit-D vs Vit-D (kontrola)	0,001	-0,73	-15,76	-24,73	-6,79

Nekoliko kliničkih studija su prikazale da je deficijencija vitamina D povezana sa autoimunim bolestima štitnjače (ElRawi i sar. 2019; Kim, 2017; Kivity i sar. 2011; Tamer i sar. 2011). Kivity i sar. (2011) su objavili da je prevalenca deficijencije vitamina D značajno veća kod 28 pacijenata sa HT u odnosu na 42 zdrava dobrovoljca ($p < 0,05$). Također, pokazali su da deficijencija vitamina D korelira sa prisutnosti antitijela štitnjače, sugerirajući na uključenost vitamina D u patogenezu autoimunih oboljenja štitnjače ($p = 0,01$). Tamer i sar. (2011) su istraživanje bazirali na pacijentima sa dijagnozom HT i utvrdili su da je prevalenca insuficijencije vitamina D kod 161 pacijenta sa HT značajno veća nego kod 162 zdrava dobrovoljca ($p < 0,0001$). Slični rezultati su dobijeni i našom studijom, pri čemu je zabilježeno statistički značajno smanjenje serumske vrijednosti TPO-at ($p = 0,022$) nakon provedene tromjesečne oralne suplementacije vitaminom D3. Međutim, uvođenje suplementacije vitaminom D3 je imalo samo trivijalni efekat na smanjenje serumske koncentracije TG-at prije i nakon suplementacije vitaminom D3 ($p = 0,138$). Shin i saradnici (2014) su pronašli da serumska vrijednost TPO-at negativno korelira sa serumskim 25-hidroksi vitaminom D $I = -0,252$

($p < 0,001$), dok su Unal i sar. (2014) u ispitivanju koje je obuhvatalo 254 novodijagnosticiranih pacijenata sa HT pokazali da serumska vrijednost vitamina D negativno korelira sa obje vrste antitijela štitnjače, TPO-at ($r = -0,121$, $p = 0,003$) i TG-at ($r = -0,136$, $p = 0,025$). Slične rezultate dobili su i ElRawi i sar. u istraživanju provedenom 2019. godine u Egiptu na pacijentima koji imaju dijagnozu hipotireoze. Dobi-jeni rezultati su ukazali na negativnu korelaciju TG-at i TPO-at sa serumskim nivoom vitamina D ($r = -0,549$ i $r = -0,526$, $p < 0,001$). Navedenom studijom nije potvrđena veza između polimorfizma VDR receptora sa nivoima vitamina D ili TSH, iako su receptori za vitamin D dokazano prisutni u ovariju, testisima, placenti, hipotalamusu i hipofizi (ElRawi i sar. 2019; Holick i sar. 2011). U istraživanju iz 2016. godine, potvrđeno je da je prevalenca deficijencije vitamina D značajno veća kod 221 pacijenta sa HT nego kod 407 zdravih dobrovoljaca, te da su među pacijentima sa HT niže serumske vrijednosti vitamina D nađene kod klinički manifestne hipotireoze u poređenju sa subkliničkom hipotireozom i pacijenata sa HT u stanju eutireoze (Kim 2016).

S druge strane, Musa i sar. (2017) su zaključili da nema značajne razlike u

statusu vitamina D kod 58 žena sa hipotireozom i istog broja zdravih žena. Nizak nivo vitamina D kod pacijentica sa hipotireozom obuhvaćenim ovom studijom autori objašnjavaju njegovom slabom apsorpcijom u tankom crijevu usljed prisutnosti udruženih autoimunih poremećaja kao što je celijakija i često prisutnom pernicioznom anemijom kod ovih pacijentica. Pored navedenog, sezonske varijacije mogu značajno uticati na prevalencu deficijencije vitamina D, pri čemu su značajno niže vrijednosti serumskog 25-hidroksi vitamina D nađene tokom zime u poređenju sa proljećem ili ljetom (Haney i sar. 2005). Pored toga, istraživanjem provedenim u Holandiji autori su utvrdili da deficijencija vitamina D nije povezana sa ranim stadijem autoimunosti štitnjače (Effraimidis i sar. 2012).

Mangaraj i sar. (2019) su proveli istraživanje na 84 pacijenta sa Graves autoimunim oboljenjem štitnjače. U svom ispitivanju su pratili nivoe fT3, fT4, TSH, vitamina D, PTH i tireotropin receptor antitijela (TRAb) i primijetili su da se serumske vrijednosti hormona štitnjače i titar antitijela značajno ne razlikuju kod pacijenata koji su imali deficijenciju vitamina D i onih koji nisu. Nadalje, vitamin D nije pokazao korelaciju sa hormonima štitnjače ili titrom TRAb antitijela kod pacijenata sa Gravesom. Ovi rezultati sugerišu da je uključenost deficijencije vitamina D u patogenezu autoimunih oboljenja Hašimoto tiroiditisa i Gravesa značajno različita ali i konfliktna (Aurizio i sar. 2015).

4. ZAKLJUČAK

Pregledom dostupne literature ustanovljeno je da je broj studija koje se bave ovom problematikom nedovoljan

za izvođenje zaključka da li je vitamin D direktno povezan sa patogenezo i/ili prognozom autoimune hipotireoze. S druge strane, brojna ograničenja studija, kao što su mali broj pacijenata, heterogenost populacije, nedostatak informacija o prehrani i socijalnom ponašanju ispitanika (npr. vanjske aktivnosti), sezonske varijacije te prateće bolesti, otežavaju izvođenje definitivnog zaključka.

Ovom studijom pokazali smo da su svi pacijenti sa autoimunom hipotireozom imali i prateću deficijenciju vitamina D. Pozitivna korelacija vitamina D sa hormonima štitnjače i negativna sa TSH i antitijelima štitnjače, ukazuje na značajnu uključenost ovog vitamina u autoimunoj hipotireozu – Hašimoto tireoiditisu. U narednom periodu bilo bi potrebno provesti velike, dugoročne, randomizirane kontrolne studije s ciljem dobijanja jasnih dokaza o uticaju oralne suplementacije vitaminom D3 na prevenciju i ishode liječenja autoimune hipotireoze te ispitati toksične efekte dugotrajne suplementacione terapije ovim liposolubilnim vitaminom.

Zahvala: Autori se zahvaljuju laboratoriji EsoLab, Lukavac, za suradnju i analizu uzoraka.

5. LITERATURA

- Antico A., Tozzoli R., Giavarina D, Tonnutti E. Bizzaro N. (2012) Hypovitaminosis D as predisposing factor for atrophic type A gastritis: a case control study and review of I literature on the interaction of Vitamin D with the immune system. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 42:355-364
- Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. (2015). Vitamin D is a player or not in the pathophysiology of

- autoimmune thyroid diseases? *Autoimmunity Reviews*. 14(5):363-369.
- Ben-Zvi i sar. (2010) The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *Plos One*. 5:e9193
- D'Aurizio F., Villalta D., Metus P., Doretto P., Tozzoli R. (2015). Vitamin D is a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmunity Reviews*. 14(5): 363-369
- Effraimidis G, Badenhop K, Tijssen JG, Wiersinga WM. (2012) Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *European Journal of endocrinology*. 167(1):43-48
- ElRawi HA, Ghanem NS, ElSayed NM, Ali HM, Rashed LA, Mansour MM. (2019) Study of Vitamin D level and vitamin D receptor polymorphism in hypothyroid Egyptian Patients. *Journal of Thyroid Research*. doi:10.1155/2019/3583250
- Giovannucci E i sar. (2006) Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute*. 98:451-459
- Haney EM, Stadler D, Bliziotis MM. Vitamin D insufficiency in internal medicine residents. *Calcified tissue international*. 76:11-6
- Holick M.F. (2007) Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 357:266-281.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 96(7):1911-30.
- Huang Z.L. (2013) The Study on Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Concentration and Hashimoto Thyroiditis. Master Dissertation, Jilin University, Jilin, China
- Kim D. (2016) Low Vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones*. 15:385-393
- Kim D. (2017) The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 18, 1949 doi:10.3390/ijms18091949
- Kivity S. i sar. (2011) Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & Molecular Immunology*. 8:243-247
- Lemire J.M., Adams J.S., Sakai R., Jordan S.C. (1984) 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 74:657-661
- Liu X.H. (2012) The Study on Relationship between Vitamin D3 Level and Immune Disorder in Patients with Autoimmune Thyroid Disease. Master Dissertation, Zhengzhou University, Zhengzhou, China
- Mackawy A.M.H., Al-Ayed B. M., Al-Rashidi B.M. (2013) Vitamin D Deficiency and Its Association with Thyroid Disease. *International Journal of Health Sciences*. 7(3):267-275
- Mangaraj S., Choudhury AK, Swain BM, Sarangi PK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. (2019) Evaluation of vitamin D status and its 51ydrol on thyroid related parameters in new onset Graves' disease- A cross sectional observational study. *Indian Journal of Endocrinology nad Metabolism*. 23(1):35-39
- Merlino LA i sar. (2004) Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid srthritis:results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 50:72-77
- Musa I.R., Gasim, G.I., Khan S., Ibrahim I.A., Abo-Alazm H., Adam I. (2017) No association between 25 (OH) Vitamin D Level and hypothyroidism among Females. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 5(2):126-130

- Orbach H, Shoenfeld Y. Vaccination infection and autoimmunity: myth and reality. *Autoimmunity Reviews*. 6:261-266
- Rigby W.F., Stacy T., Fanger M.W. (1984) Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *The Journal of Clinical Investigation*. 74:1451-1455
- Sezgin G, Esref O.M. (2011) Relationship of vitamin D deficiency and autoimmune thyroid diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 22(1):87
- Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. (2009) Mycobacterium tuberculosis, autoimmunity, and vitamin D. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 39:3147-3159
- Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. (2010) Geoepidemiology of autoimmune disease. *Autoimmunity*. 8:468-476
- Shin D.Y., Kim, K.J., Kim D., Hwang S., Lee E.J. (2014) Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei medical Journal*. 55:476-481
- Sinha R., Bhushan I. (2019) The study of serum calcium and 25-OH vitamin D levels in newly diagnosed hypothyroid patients. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 18(6):18-21
- Talaei A., Ghorbani F., Asemi Z. (2018) The effects of Vitamin D 52ydrolysed52n52or on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo 52ydrolysed Trial. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 22(5):584-588
- Tamer G., Arik S., Tamer I., Coksert D. (2011) Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 21:891-896
- Unal A.D., Tarcin O., Parildar H., Cigerli O., Eroglu H., Demirag N.G. (2014) Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Central European Journal of Immunology*. 39:493-497
- Vashi PG, Trukova K, Lammersfeld CA, Braun DP, Gupta D. (2010). Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in oncology. *Nutritional Journal*. 23:9:60. Doi:10.1186/1475-2891-9-60
- Wacker M, Holick F.M. (2013). Sunlight and vitamin D. A global perspective for health. *Dermatoendocrinology*. 5:51-108
- Wang J I sar. (2015) Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. *Nutrients*. 7:2485-2498
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. (2005) Puttin cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *British Journal of Nutrition*. 94:483-492

IMMUNOMODULATORY EFFECT OF VITAMIN D STATUS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HYPOTHYROIDISM-HASHIMOTO'S THYROIDITIS

Belkisa Izić¹, Maida Šljivić-Husejnović^{2*}, Hanifa Jagodić¹, Aldijana Dautbašić³,
Monika Rustemović-Čorbić⁴

¹University Clinical Center Tuzla, Trnovac, 75000 Tuzla; ²Faculty of Pharmacy University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla; ³HI Blue Polyclinic, 7500 Tuzla; ⁴Bosnalijek, 71000 Sarajevo

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is a global health problem. The role of vitamin D as an immune modulator in autoimmune thyroid disease, Hashimoto thyroiditis (HT) has recently been emphasized. Relationship between vitamin D deficiency and autoimmune hypothyreosis is the subject of many scientific studies and discussions. Considering that the relationship between vitamin D status and autoimmune thyroid disease is still controversial, the aim of this study was to examine the serum levels of vitamin D in patients with HT, and to evaluate the association between serum levels of thyroid antibodies and vitamin D status. Serum vitamin D levels were measured in 31 patients with HT, before and after 3 months of oral vitamin D3 supplementation. Vitamin D deficiency was designated at levels lower than 75 nmol/L. All patients were taking L-thyroxin as therapy. Thyroid hormones (fT3, fT4, TSH) and antibodies (TPO-at, Tg-at) were also evaluated in all patients. Average value of serum vitamin D levels was 144.27±58.66 nmol/L. Significantly higher values of serum vitamin D were determined after 3 months of supplementation ($t=-3.589$, $p=0.0012$). Moreover, vitamin D deficiency correlated to the levels of TPO-at that were significantly decreased after vitamin D supplementation ($t=2.398$, $p=0.0229$). On the other hand, vitamin D deficiency showed trivial effect in reduction of TG-at ($t=1.522$, $p=0.138$). Furthermore, analysis of fT4 and TSH showed that patients had higher fT4 ($p=0.0031$) and lower TSH values ($p=0.031$), after 3 months of supplementation with vitamin D3, pointing to significance of immunomodulatory activity of vitamin D in autoimmune hypothyroidism.

Key words: vitamin D, immunomodulator, hypothyreosis, autoimmune thyroiditis, thyroid antibodies

Corresponding author: Ph. D. Maida Šljivić-Husejnović, mr. ph., Assistant Professor
Phone: +387 35 320 990
E-mail: maida.sljivic-husejnovic@untz.ba

**STRUČNI RADOVI/
PROFESSIONAL PAPERS**

SIGURNOSNI ASPEKTI PRIMJENE FITOPREPARATA KAO DODATAKA PREHRANI

Irma Gušić¹, Emina Korić¹, Haris Nikšić¹, Azra Osmanović², Kemal Durić¹

¹Univerzitet u Sarajevu, Farmaceutski fakultet, Zmaja od Bosne 8, 71000 Sarajevo, BiH; ²PZU Apoteka Adonis, 25. novembra b.b., 75300 Lukavac, BiH

Pozvano predavanje

SAŽETAK

Značajan porast interesovanja na globalnoj razini za fitoterapiju i fitopreparate temelji se na činjenici da su pripravnici biljnog porijekla široko zastupljeni na tržištu, relativno jeftini, često sa privlačnim naučnim tvrdnjama a prije svega zbog općeprihvaćenog mišljenja da su prirodni, sigurni i bez neželjenih djelovanja.

Niz je različitih razloga zbog kojih se pri primjeni fitopreparata mogu javiti neželjene reakcije nastale kao posljedica nepostojanja legislative koja uređuje prometovanje i definiše parametre procjene sigurnosti i kvalitete fitopreparata. Razlog njihovog nastanka rezultat je zamjene sa štetnim/otrovnim biljnim vrstama ili korištenje neodgovarajućih biljnih dijelova, greške u doziranju ili načinu primjene preparata, interakcije s drugim lijekovima, kontaminacija biljnog materijala teškim metalima, pesticidima ili patogenim mikroorganizmima ili pak krivotvorenje dodatkom nedeklariranih sintetskih farmakološki aktivnih tvari. Jedino su biljni lijekovi proizvodi najstrožije regulirane i redovito praćene farmaceutske kvalitete koja garantuje djelotvornu i sigurnu primjenu. Fitopreparat u statusu „dodatak prehrani“ na tržištu BiH podrazumijeva njegovu zdravstvenu ispravnost, ali ne garantuje sigurnost i djelotvornost. Europska agencija za hranu, u čijoj su nadležnosti fitopreparati u regulatornom statusu „dodatak prehrani“ na tržištu Europske Unije, preporučuje korištenje strukturalne sheme procjene sigurnosti biljnih vrsta i/ili biljnih pripravaka kao sastojaka dodataka prehrani. Niz dokumenata je kreiran u cilju harmonizacije metodologije procjene sigurnosti upotrebe sastojka biljnog porijekla u dodacima prehrani a sve u cilju osiguranja njihove učinkovite i sigurne primjene. Nepostojanje preciznih kriterija i prateće zakonske regulative u oblasti fitopreparata u regulatornom statusu „dodatak prehrani“ na tržištu BiH ostavlja mogućnost proizvođačima da plasiraju na tržište nesigurne fitopreparate sa stanovišta kvalitete i sigurnosti. Poseban osvrt u radu dat je na jedinjenja sa potencijalnim rizikom, uključujući pirolizidinske alkaloidne, kumarine, tujon i estragol. Navedena jedinjenja sastavni su dio Kompendijuma koji pruža pregled biljnih vrsta za koje se navodi da sadrže toksične supstance ili sastojke koji bi mogli predstavljati zdravstveni rizik.

Ključne riječi: dodatak prehrani, fitopreparat, regulatorni status, sigurnosni aspekt

Autor za korespondenciju: Irma Gušić, mr. ph., asistent

Telefon: +387 61 512 767

E-mail: irma.sijamic@ffsa.uns.ba

1. UVOD

Procjenjuje se da 80 % stanovništva u cijelom svijetu koristi fitopreparate u okviru primarne zdravstvene zaštite (Ekor, 2014). Značajan porast interesovanja na globalnoj razini za fitoterapiju i fitopreparate temelji se na činjenici da su pripravci biljnog porijekla široko zastupljeni na tržištu, relativno jeftini, često sa privlačnim naučnim tvrdnjama a prije svega zbog općeprihvaćenog mišljenja da su prirodni, sigurni i bez neželjenih djelovanja.

Biljni preparati koji se koriste u racionalnoj fitoterapiji sadrže standardizirane biljne droge i ekstrakte, dakle poznatog su hemijskog sastava i sadržaja aktivnih principa i propisane farmaceutske kvalitete te pokazuju o dozi ovisan terapijski učinak, a poznata su i njihova neželjena djelovanja, kontraindikacije i interakcije, pa su kao takvi sastavni dio savremene medicine. Cilj rada je da ukaže na sigurnosni aspekt primjene fitopreparata u regulatornom statusu „dodatak prehrani” na tržištu Bosne i Hercegovine.

2. REGULATORNI STATUS FITOPREPARATA NA TRŽIŠTU EUROPSKE UNIJE I BOSNE I HERCEGOVINE

Zakonska regulativa biljnih proizvoda je vrlo kompleksno područje, karakterizirano značajnim razlikama i podložno čestim promjenama. Biljna droga ili neka vrsta njenog pripravka se može pojaviti na tržištu paralelno kao lijek, kao hrana, kao biljni pripravak namijenjen poboljšanju zdravlja ili u svrhu kozmetike.

Prometovanje fitopreparata na tržištu Europske Unije (*engl.* European Union, EU) u regulatornom statusu „biljni lijek“ vrši se prema smjernicama Europske agencije za lijekove (*engl.* European Medicine Agency, EMA), dok fitopreparati u regulatornom statusu „dodatak prehrani“ podrazumijevaju usklađenost sa postojećom EU Legislativom za hranu i u nadležnosti su Europske agencije za bezbjednost hrane (*engl.* European Food Safety Authority, EFSA). Komitet za herbalne lijekove, osnovan pri EMA, regulatorno je tijelo za harmonizaciju zahtjeva za kvalitet, sigurnost i efikasnost biljnih lijekova i tradicionalnih biljnih lijekova među članicama EU. EFSA izdaje smjernice za procjenu sigurnosti biljnih vrsta i njihovih pripravaka koji se koriste kao sastojci u dodacima prehrani, te dodatno odobrava zdravstvene tvrdnje vezane za biljne sastojke. Smjernice EMA i EFSA doprinose harmonizaciji propisa vezanih za prometovanje fitopreparata na tržištu EU.

U Bosni i Hercegovini biljne droge i njeni pripravci dolaze u četiri različite skupine:

1. Hrana, podliježe Zakonu o hrani, a u nadležnosti je Agencije za sigurnost hrane BiH (Zakon o hrani, 2004);
2. a) Dodaci prehrani
b) Kozmetički proizvodi

Navedene dvije kategorije podliježu Zakonu o zdravstvenoj ispravnosti životnih namirnica i predmeta opće upotrebe (Zakon o zdravstvenoj ispravnosti životnih namirnica i predmeta opće upotrebe, 2004), a u nadležnosti su entitetskih ministarstava zdravstva i Brčko-Distrikta i Zavoda za javno zdravstvo.

Stavljanje dodataka prehrani na tržište BiH dodatno je regulisano Pravilnikom

o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih namirnica FBiH (Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih namirnica koje se mogu stavljati u promet, 2004) i RS (Pravilnik o dodacima ishrani, 2018).

3. Biljni lijekovi, podliježu Zakonu o lijekovima i medicinskim sredstvima BiH a u nadležnosti su Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH (Zakon o lijekovima i medicinskim sredstvima, 2008).

Sam problem nadzora i kontrole kvalitete fitopreparata usko je povezan s njihovim regulatornim statusom.

Zakonom o lijekovima i medicinskim sredstvima BiH, utvrđeni su postupak ispitivanja i stavljanja u promet, proizvodnja, označavanje, klasifikacija, promet, farmakovigilanca, oglašavanje i informiranje, nadzor nad biljnim lijekovima te provjera njihove kvalitete. Odobrenje za stavljanje biljnih lijekova u promet u BiH izdaje Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH, na temelju dostavljenih rezultata farma-ceutskih ispitivanja (fizikalno-hemijskih, bioloških i mikrobioloških ispitivanja) te izvješća o nekliničkim i kliničkim ispitivanjima. Ispunjenjem navedenih zahtjeva za prometovanje biljnog lijeka osigurava se njegov kvalitet, sigurnost i učinkovitost.

Provjera kvalitete prehrambenih proizvoda i dodataka prehrani u BiH vrši se na zahtjev sanitarne inspekcije, no pri tome se najčešće ne vrši potpuna kontrola kvalitete proizvoda već se samo provjerava zdravstvena ispravnost koja obuhvaća određivanje teških metala i mikrobiološku čistoću, što ukazuje na to da njihova kvaliteta nije rutinski regulirana. Fitopreparat u

statusu „dodatak prehrani“ na tržištu BiH podrazumijeva njegovu zdravstvenu ispravnost ali ne garantuje sigurnost i djelotvornost.

Niz je različitih razloga zbog kojih se pri primjeni fitopreparata mogu javiti štetne reakcije nastale kao posljedica nepostojanja legislative koja uređuje prometovanje i definiše parametre procjene sigurnosti i kvalitete fitopreparata. Kao najčešće se navode zamjena sa štetnim/otrovnim biljnim vrstama ili korištenje neodgovarajućih biljnih dijelova, greške u doziranju ili načinu primjene preparata, interakcije s drugim lijekovima, kontaminacija biljnog materijala teškim metalima, pesticidima ili patogenim mikroorganizmima ili pak krivotvorenje dodatkom nedeklariranih sintetskih farmakološki aktivnih supstanci.

Nepostojanje preciznih kriterija i prateće zakonske regulative u oblasti fitopreparata u regulatornom statusu „dodatak prehrani“ na tržištu BiH ostavlja mogućnost proizvođačima da plasiraju na tržište nesigurne fitopreparate sa stanovišta kvalitete i sigurnosti.

2. Indikatori procjene sigurnosti biljnih vrsta i/ili biljnih pripravaka u dodacima prehrani

Europska agencija za sigurnost hrane kreirala je i objavila sljedeće dokumente u cilju procjene sigurnosti upotrebe biljnih vrsta i njihovih pripravaka kao sastojaka dodacima prehrani: I) Smjernice sa uputama procjene sigurnosti biljnih vrsta i njihovih pripravaka kao sastojaka dodacima prehrani (EFSA, 2009); II) Istovremeno je EFSA u saradnji sa

državama članicama EU počela razvijati tzv. Kompendijum koji pruža pregled biljnih vrsta za koje se navodi da sadrže toksične supstance ili sastojke koji bi mogli predstavljati zdravstveni rizik (EFSA, 2012b); III) Pristup procjene kvalificirane pretpostavke sigurnosti (*engl. Qualified Presumption of Safety, QPS*); (EFSA, 2014).

2.1. *Smjernice sa uputama procjene sigurnosti upotrebe biljnih vrsta i njihovih pripravaka kao sastojaka dodacima prehrani*

Smjernice su kreirane u cilju harmonizacije metodologije procjene sigurnosti upotrebe dodataka prehrani koji sadrže sastojke biljnog porijekla među državama članicama EU. Sadržaj dokumenta uključuje sljedeće podatke za procjenu sigurnosti biljnih sastojaka: I) listu tehničkih podataka; II) podatke o izloženosti i toksikološke podatke; III) pristup procjene sigurnosti na dva nivoa. Tehnički podaci podrazumijevaju identitet i prirodu izvorne biljne sirovine, proizvodni proces, fitohemijsku karakterizaciju sastojaka, specifikaciju biljne droge/biljnog pripravka, profil i stabilnost sastojaka, preporučeni unos i informacije o postojećim procjenama sigurnosti internacionalnih i/ili nacionalnih regulatornih agencija. Sažetak tehničkih podataka (EFSA, 2009) prikazan je u Tabeli 1.

Podaci o izloženosti podrazumijevaju podatke o I) izloženosti ljudi biljnom sastojku, uključujući količinu (maksimalni i preporučeni dnevni unos ili izloženost), frekvenciji doziranja i dužini trajanja upotrebe. Važna je karakterizacija očekivane izloženosti

biljnom sastojku u skladu sa preporučenim stepenom i dužinom trajanja upotrebe. Neophodna je jasna distinkcija između unosa biljne droge, eteričnog ulja ili drugog biljnog pripravka; II) mogućnost dodatne/kombinirane izloženosti biljnoj drogi ili biljnom pripravku kroz različite kategorije hrane, dodataka prehrani i/ili lijekova kod istovremene primjene; III) način upotrebe; IV) historijski podaci upotrebe biljnih sastojaka (hrana, dodaci prehrani, lijekovi) u različitim populacionim grupama u odnosu na način upotrebe i rezultirajuće razine izloženosti, ukoliko su poznate. U evaluaciji treba posebno razmotriti da li će predložena razina upotrebe značajno povećati već postojeću izloženost.

Toksikološki podaci podrazumijevaju podatke studija toksičnosti i toksikokinetike, uključujući metabolizam biljnih droga i biljnih pripravaka, koji se trebaju provoditi korištenjem internacionalno dogovorenih protokola.

Preporučene su metode opisane od strane Organizacije za ekonomsku saradnju i razvoj (*engl. The Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD*) ili u Direktivi Europske komisije 87/432/EEC i 67/548/EC – Aneks 5. Studije bi se trebale provoditi u skladu sa načelima Dobre laboratorijske prakse (*engl. Good Laboratory Practice, GLP*) opisane u Direktivi Vijeća 87/18/EEC i zajedno sa izjavom o usklađenosti sa GLP. Ukoliko su dostupni, podaci o mogućim interakcijama (lijek – biljna droga) trebaju biti priloženi.

Tabela 1. Sažetak tehničkih podataka Smjernica

Identitet i priroda izvorne biljne sirovine	Binomna nomenklatura (porodica, rod, vrsta, varijetet, podvrsta, taksonomist i kemotip, ukoliko je primjenjivo); sinonime; narodni naziv; dio biljke koji se koristi; geografsko porijeklo; uslove rasta i sakupljanja biljne vrste (samonikla ili kultivirana biljna vrsta, način kultivacije, period sakupljanja i stadij rasta biljke).
Proizvodni proces	Podaci o načinu proizvodnog procesa (postupak kojim se biljna sirovina prevodi u biljni pripravak (ekstrakcija i slični procesi) Omjer droge i ekstrakta (<i>engl.</i> Drug Extract Ratio, DER); Podaci o supstancama koje ulaze u proizvodni proces (naziv ekstrakcionog rastvarača, reagensi, specifični zahtjevi: temperatura, svjetlost); Kriteriji za standardizaciju (Europska farmakopeja, Ph.Eur.); Uspostavljen HACCP sistem (<i>engl.</i> Hazard Analysis and Critical Control Point, HACCP).
Fitohemijska karakterizacija sastojaka	Klasifikacija aktivnih principa na osnovu hemijske strukture (flavonoidi, terpeni, alkaloidi, itd.); Koncentracije aktivnih principa u pojedinim biljnim dijelovima i/ili biljnim pripravcima; Koncentracija markera u svrhu karakterizaciju kvaliteta, fingerprinta, proizvodnog procesa i/ili biološke aktivnosti pripravaka; Koncentracija sastojaka koji predstavljaju potencijalni rizik zbog njihovih hemijskih, fizioloških ili toksikoloških osobina.
Specifikacija biljne droge/biljnog pripravka	Specifikacija nutritivnih ili biološki aktivnih komponenti; Specifikacija hemijskih markera (ukoliko nutritivne ili biološki aktivne komponente nisu poznate); Limiti za ili odsustvo nepoželjnih/toksičnih supstanci; Koncentracije glavnih skupina aktivnih principa (aminokiseline, polifenoli, alkaloidi, terpeni, saponini, itd.); Maksimalne razine kontaminanata (teški metali, mikotoksini, ostaci pesticida, policiklični aromatski ugljikovodici). Specifikacije trebaju biti izrađene na osnovu važećih Evropskih ili internacionalno prihvaćenih specifikacija (Ph.Eur. ili smjernice HMPC).
Profil i stabilnost sastojaka	Stabilnost biljnog sastojka treba biti dokazana u okviru roka trajanja biljnog proizvoda; Mogući rizici koji bi mogli dovesti do degradacije biljnih sastojaka trebaju biti navedeni.
Preporučeni način i dužina upotrebe	Informacije o preporučenoj upotrebi i unosu se trebaju specificirati s obzirom na kategoriju proizvoda (hrana, dijetetski dodatak, lijek); Informacije za preporučenu upotrebu i unos kod specifičnih kategorija poput djece; Informacije o preporučenoj dužini upotrebe.
Informacije o postojećim procjenama sigurnosti internacionalnih i/ili nacionalnih regulatornih agencija	Informacije o postojećim procjenama sigurnosti internacionalnih i/ili nacionalnih regulatornih agencija trebaju biti navedene.

2.1.1. *Nivo A - procjena sigurnosti zasnovana na dostupnim saznanjima*

Osnovni zahtjev za upotrebu biljnih vrsta i/ili biljnih pripravaka kao sastojaka u dodacima prehrani podrazumijeva usklađenost sa postojećom EU Legislativom za hranu (The European Parliament and of the Council, 2004). To bi uključivalo maksimalno dozvoljene nivoe hemijskih i bioloških kontaminanata (pesticidi, mikotoksini, teški metali, patogeni koji se prenose hranom), sistem osiguranja kvaliteta i primjena dobre higijenske prakse, uključujući HACCP metodologiju.

Prvi nivo (nivo A) pristupa procjene sigurnosti na dva nivoa koristi historijske podatke o nivoima sigurne upotrebe biljnih sastojaka u hrani. Procjena sigurnosti zasniva se na dostupnim podacima i ne zahtijeva dodatne provjere. Ovakva procjena sigurnosti je moguća kada dostupni podaci ukazuju da izlaganje poznatim nivoima biljnih sastojaka kod velikog broja populacionih grupa kroz dugi vremenski period nije izazivao neželjene efekte.

Ovo implicira da pretpostavljena primjena (nivo unosa), ali i kemotipovi biljnog materijala i hemijski sastav istog ne varira u odnosu na onaj koji je postojao kroz historiju upotrebe.

Način procjene sigurnosti biljnih sastojaka u dodacima prehrani:

I) Ukoliko se supstance sa potencijalnim rizikom mogu dobro definisati, procjene sigurnosti upotrebe se mogu usredotočiti na ove specifične spojeve.

U slučajevima kada je teško identificirati aktivni princip, potrebno je

navesti snagu dokaza za spoj koji je uzet kao referentni spoj za procjenu sigurnosti.

II) Za biljne vrste i biljne pripravke sa potencijalom da sadrže toksične, psihotropne supstance koje stvaraju ovisnost ili druge spojeve sa potencijalnim rizikom, opisane u Kompendijumu, pretpostavka sigurnosti se može primijeniti samo ako postoje uvjerljivi dokazi da su ove nepoželjne supstance u određenim dijelovima biljaka i pripravcima ili odsutne u ispitivanom materijalu, ili značajno reducirane ako nisu odstranjene, ili inaktivirane tokom proizvodnog procesa.

III) U slučajevima kada je poznato da su gore navedene supstance prisutne u uzorku (biljna droga ili pripravak) koji se procjenjuje, potrebno je dodatno razmotriti pretpostavku sigurnosti biljnog pripravka.

Ukupna izloženost takvim supstancama treba biti procijenjena i vrijednosti uspoređene s postojećim zdravstvenim vrijednostima kao što su prihvatljivi dnevni unos (*engl.* Acceptable Daily Intake, ADI) ili „podnošljivi“ dnevni unos (*engl.* Tolerable Daily Intake, TDI).

IV) Izloženost supstancama sa potencijalnim rizikom može biti razmatrana, također, u odnosu na vrijednosti praga toksikološke zabrinutosti (*engl.* Threshold of Toxicological Concern, TTC).

V) U slučajevima kada zdravstvene vrijednosti (ADI i TDI) nisu dostupne ili kada biljni sastojak sadrži supstance koje su genotoksične i kancerogene, pristup „granice izloženosti“ (*engl.* Margin of Exposure, MOE) može se primijeniti na biljnu vrstu/biljni pripravak koji se ispituje i bilo koje druge prehrambene izvore izloženosti. Pristup MOE upoređuje razine

toksičnih učinaka sa razinama izloženosti ljudi.

VI) Kinetika i ispoljavanje inherentne toksičnosti prirodno prisutnih supstanci mogu biti modifikovani matriksom u kojem su prisutni. U zavisnosti od mehanizma djelovanja ovo može dovesti do redukcije ili povećanja toksičnosti ili ona ostaje nepromijenjena.

VII) U slučaju biljnog sastojka čiji je očekivani unos značajno veći od historijski procijenjene razine unosa ili za koji se ne može procijeniti historijska razina unosa, trebaju biti provedene dodatne toksikološke studije (nivo B).

2.1.2. Nivo B – procjena sigurnosti zasnovana na dodatnim toksikološkim saznanjima

Ako nije moguće donijeti zaključak na osnovu pretpostavki o sigurnosti na razini A, zbog nedostatka podataka nekih od toksikoloških aspekata, potrebno je provesti i dodatne toksikološke studije na nivou B.

Podaci koji trebaju biti dokumentovani uključuju:

I) ispitivanje toksikokinetike, uključujući metabolizam

II) testiranje genotoksičnosti

III) testiranje subhroničnog toksiciteta (utvrđivanje maksimalne netoksične doze, (engl. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)

IV) druge studije u zavisnosti od rezultata testiranja genotoksičnosti i subhronične toksičnosti (reproduktivna toksičnost, neurotoksičnost, imunotoksičnost, hronična toksičnost/kancerogenost).

2.2. Pristup procjene kvalificirane pretpostavke sigurnosti (engl.

Qualified Presumption of Safety, QPS)

Naučni odbor EFSA preporučuje upotrebu QPS pristupa kao proširenje smjernica EFSA za procjenu sigurnosti biljnih sastojaka koji se koriste u dodacima prehrani (EFSA, 2014).

Definisanje QPS statusa, na osnovu razvijene strukturalne sheme ocjenjivanja, pruža praktičnu metodu za procjenu sigurnosti biljnih vrsta i/ili biljnih pripravaka, temeljenih na raspoloživim podacima, tj. bez zahtjeva za dodatnim ispitivanjima. S obzirom da se predloženi pristup temelji na dostupnim podacima bez dodatnih ispitivanja, u osnovi je u skladu sa procjenom nivoa A opisanom u Smjernicama Naučnog odbora za procjenu sigurnosti biljnih vrsta i njihovih pripravaka (EFSA, 2009), koji u konačnici dopušta izvođenje zaključaka o pretpostavci sigurnosti.

Osnovno načelo pristupa QPS-a za biljne vrste i njihove pripravke trebalo bi biti definisano na najvišem mogućem taksonomskom nivou. Međutim, mogućnost uspostavljanja QPS statusa na visokim taksonomskim nivoima prilično je ograničena. Mnogi rodovi biljaka sadrže stotine vrsta/podvrsta, od kojih je samo nekoliko potpuno okarakterizirano. Osim toga, na morfologiju i hemijski sastav biljnih vrsta mogu značajno utjecati kako geografski faktori tako i faktori okoline, posebno odabir sorti prikladnih za definisano područje uzgoja. Svi ovi faktori u konačnici utiču na mogućnosti grupisanja biljnih vrsta i njihovih pripravaka u QPS pristup i donošenje odluke o tome koji se biljni dio i/ili biljni pripravak može

uključiti u procjenu. Na osnovu svega navedenog, svaka donijeta procjena treba biti ograničena na jednu biljnu vrstu, određeni dio biljke ili čak biljni pripravak. Definisanje QPS statusa uključuje različite korake i treba ga primijeniti iterativno, uzimajući u obzir finaliziranje QPS evaluacije za jedan biljni pripravak, tako da evaluacija ne uključuje druge biljne pripravke iste biljne vrste ili pripravke srodnih biljnih vrsta.

Koraci predloženog pristupa za QPS procjenu sigurnosti biljnih vrsta i/ili biljnih pripravaka podrazumijevaju:

Korak 1: Definisanje biljnih vrsta, biljnih droga i biljnih pripravaka od interesa;

Korak 2: Procjena podataka o hemijskom sastavu/toksikologiji/upotrebi;

Korak 3: Evaluacija podataka o hemijskom sastavu/toksikološkim podacima;

Korak 4: Ponavljanje koraka u iterativnom procesu.

2.2.1. Primjer evaluacije QPS procjene sigurnosti biljne vrste i njenog pripravka „*Rosmarinus officinalis L*“

Biljna vrsta, biljna droga i biljni pripravci

Većina naučnih autoriteta prepoznaje samo jednu biljnu vrstu, *Rosmarinus officinalis L*. Ruzmarin je dostupan u obliku različitih vodenih i nevodnih pripravaka dobivenih iz suhih vršnih dijelova u cvatu, suhih listova, svježih listova, svježih vršnih dijelova prikupljenih tokom cvjetanja i cvjetnih grančica. Eterično ulje ruzmarina dobiva se destilacijom vršnih dijelova

biljke, stabljike i listova sakupljenih prije cvjetanja.

Toksičnost

Nevodeni ekstrakti. EFSA (EFSA, 2014) je procijenila potencijalnu toksičnost nevodnih ekstrakata ruzmarina. Zaključci su doneseni na osnovu pet reprezentativnih ekstrakata (acetona, etanol sam ili u kombinaciji s heksanom i superkritični ugljen-dioksid). Ekstrakti nisu pokazali genotoksične efekte na većini test sistema. Evaluirani su podaci iz studija akutne toksičnosti na miševima, studije na pacovima u trajanju od 14 dana i studije hronične oralne toksičnosti na štakorima. Utvrđene su NOAEL vrijednosti u rasponu 180-400 mg ekstrakta/kg tjelesne mase na dan, utvrđene u 90-dnevnim istraživanjima, što je ekvivalentno 20-60 mg/kg tjelesne mase dnevno za karnozičnu kiselinu i karnozol. Poređenjem procijenjene potencijalne izloženosti odraslih i djece ekstraktima ruzmarina sa NOAEL vrijednostima definisan je sljedeći raspon vrijednosti 200-600 (za odrasle) i 100-300 (predškolska djeca). Panel ANS (*engl.* Scientific Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food) zaključio je da su nevodni ekstrakti ruzmarina sigurni za upotrebu u hrani i predloženi su maksimalni dozvoljeni nivoi unosa, koji su navedeni u legislativi (Direktiva Komisije 2010/67/EU i 2010/69/EU). *Vodeni ekstrakti.* Vodena ekstrakcija pogoduje ekstrahovanju ruzmarinske kiseline koja može dostignuti vrijednosti 10 % w/w ekstrakata. Do sada nisu zabilježena ispitivanja oralne toksičnosti s vodenim ekstraktima ruzmarina, osim preliminarnog

ispitivanja učinaka na mužjake štakora tokom primjene vodenog ekstrakta u vremenskom periodu od pet dana u dozi od 291,2 mg i 582,4 mg/kg tjelesne težine. Ekstrakt ruzmarina u niskim dozama nije imao uticaja na tjelesnu masu ili masu organa, proizvodnju sperme ili unos hrane. Više doze su dovele do značajnog porasta težine sjemenih vezikula. No, navedeni podaci nisu dovoljni za definisanje sigurnog nivoa unosa.

Ruzmarinska kiselina pokazuje nisku toksičnost (LD50 kod miševa je 561 mg/kg za intravensku primjenu) i nije mutagena. Ruzmarinska kiselina se dobro apsorpira iz gastrointestinalnog trakta i kroz kožu.

Međutim, nema zdravstvenih smjernica za ruzmarinsku kiselinu i nema dovoljno podataka o toksičnosti iz kojih bi se mogla definisati sigurna doza.

Eterično ulje. Eterično ulje ruzmarina kontraindicirano je za oralnu upotrebu. Toksično je čak i u niskim dozama a maksimalna sigurna doza nije utvrđena. Oralna primjena može rezultirati iritacijom sluznice želuca i crijeva i oštećenjem bubrega.

Toksičnost se dijelom može pripisati kamforu (i njegovom metabolitu borneolu) i monoterpenskim ketonima (limonenu, α i β -pinenu), koji su konvulzivni i koji izazivaju iznenadne napade pri visokim dozama. Ruzmarin je također u tradicionalnoj upotrebi korišten kao abortivno sredstvo a i preliminarni rezultati su pokazali embriotoksične učinke. Eterično ulje izaziva genotoksične i mutagene učinke ako se daje oralno na temelju rezultata dobijenih komet mikronukleus esejom i testom aberacije hromosoma koštane srži. Iz

svega navedenog, upotrebu eteričnog ulja ruzmarina treba ograničiti na topikalnu primjenu. Eterično ulje ruzmarina nije pogodno za upotrebu u hrani.

Rezultat evaluacije

Vodeni ekstrakt. Hemijski sastav je dobro dokumentiran ali trenutno nema dovoljno podataka iz kojih bi se dobio maksimalno siguran unos. Na temelju glavne komponente (ruzmarinske kiseline), QPS status treba biti postavljen na temelju TTC pristupa.

Nevodeni ekstrakt. QPS status je u skladu sa Direktivama Komisije.

Eterično ulje. Oralna upotreba eteričnog ulja ruzmarina je kontraindicirana i stoga treba biti isključeno iz QPS statusa.

3. Pregled jedinjenja s potencijalnim rizikom koji se prometuju kao sastojci dodataka prehrani na tržištu BiH

Navedena jedinjenja u Tabeli 2. sastavni su dio Kompendijuma koji pruža pregled biljnih vrsta za koje se navodi da sadrže toksične supstance ili sastojke koji bi mogli predstavljati zdravstveni rizik. Ista se prometuju kao sastojci dodataka prehrani bez nadzora i kontrole dnevnog unosa na tržištu BiH.

Tabela 2. Pregled informacija o jedinjenjima sa potencijalnim rizikom

Pirolizidinski alkaloidi (PA)				
Botanički naziv vrste	Porodica	Dio biljke koji predstavlja potencijalni rizik	Neželjeni efekat usljed primjene spojeva sa potencijalnim rizikom	Posebne napomene
<i>Symphytum</i> spp. (EFSA, 2012b) <i>Symphytum officinale</i> L. (EMA, 2015)	Boraginaceae (EFSA, 2012b)	Čitava biljka (EFSA, 2012b)	Hepatotoksičnost PA (Sticher, 2015)	- <i>Symphyti radix</i> , korijen gavezga primjenjuje se dermalno u obliku etanolnog ekstrakta kod uganuća i modrica, ne duže od 10 dana (EMA, 2015); - Oralna primjena korijena gavezga se ne preporučuje (Barnes i sar., 2007); - Izloženost PA za dermalnu primjenu: 1µg dnevno, tokom 10 dana (Barnes i sar., 2007); - Prihvatljiv unos PA kroz vrste kontaminirane sa PA: 1 µg dnevno, najduže dvije sedmice (EMA, 2016c); - Od 2021. očekuje se smanjenje dnevnog unosa na manje od 0,35µg dnevno (EMA, 2019).
<i>Tussilago</i> spp. (EFSA, 2012b)	Asteraceae (EFSA, 2012b)	Čitava biljka (EFSA, 2012b)	Hepatotoksičnost PA (Sticher, 2015)	
<i>Petasites</i> spp. (EFSA, 2012b)	Asteraceae (EFSA, 2012b)	Čitava biljka Naglasak na rizom i list (EFSA, 2012b)	Hepatotoksičnost PA (Sticher, 2015)	
Kumarini				
Botanički naziv vrste	Porodica	Dio biljke koji predstavlja potencijalni rizik	Neželjeni efekat usljed primjene spojeva sa potencijalnim rizikom	Posebne napomene
<i>Melilotus</i> spp.(EFSA, 2012b) <i>Melilotus officinalis</i> L. (EMA, 2016a)	Fabaceae (EFSA, 2012b)	Herba (EFSA, 2012b)	Hepatotoksičnost i kancerogenost kumarina (Abraham i sar., 2010)	- Prihvatljivi dnevni unos kumarina: 0,1 mg/kg tjelesne mase (EFSA, 2004; BfR, 2006); - Na proizvodima koji sadrže herbu kokoca treba da bude naznačen sadržaj kumarina (EMA, 2016a; EMA, 2016b); - Oralna primjena: 2,0-2,4 g herbe (infuz); 750 mg sprasene droge (čvrsti oralni oblici); 2 g herbe (dermalna primjena) (EMA, 2016a; EMA, 2016b).
<i>Cinnamomum cassia</i> Blume. (EFSA, 2012b)	Lauraceae (EFSA, 2012b)	Nadzemni dijelovi: kora, list i stabljika (EFSA, 2012b)	Hepatotoksičnost i kancerogenost kumarina (Abraham i sar., 2010)	- Eterično ulje iz kore (20 ml/kg): sadržaj kumarina (1,5-4,0 g/kg) (EFSA, 2012b); - Eterično ulje iz lista i mladih stabljika: sadržaj kumarina (1,5-4%) (EFSA, 2012b).
<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl. (EFSA, 2012b; EMA, 2009)	Lauraceae (EFSA, 2012b)	Nadzemni dijelovi: kora i list (EFSA, 2012b)	Hepatotoksičnost i kancerogenost kumarina (Abraham i sar., 2010)	- Eterično uljei z kore: sadržaj kumarina (<0,5%) (EFSA, 2012b); - Eterično ulje iz lista: (<1%) (EFSA, 2012b).

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

SEDMI SIMPOZIJ: "POMOĆNA LJEKOVITA SREDSTVA I DODACI PREHRANI"

Estragol /metil-kavikol				
Botanički naziv vrste	Porodica	Dio biljke koji predstavlja potencijalni rizik	Neželjeni efekat usljed primjene spojeva sa potencijalnim rizikom	Posebne napomene
<p><i>Foeniculum vulgare</i> Mill. spp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i> (EFSA, 2012b)</p> <p><i>Foeniculum vulgare</i> Mill. spp. <i>vulgare</i> var. <i>dulce</i> (EFSA, 2012b)</p> <p><i>Foeniculum vulgare</i> Mill. spp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i> (EMA, 2007b)</p> <p><i>Foeniculum vulgare</i> Mill. spp. <i>vulgare</i> var. <i>dulce</i> (EMA, 2007a)</p>	Apiaceae (EFSA, 2012b)	Plod (EFSA, 2012b)	Kancerogenost estragola (Nohmi, 2018)	<p>- Prijehvatljivi dnevni unos: 10µg/kg t.m./dnevno u toku dvije sedmice (EMA, 2014);</p> <p>- Estragol je u eteričnom ulju ploda slatkog komorača prisutan u većoj količini, zbog toga ovo eterično ulje nije oficinalno (Sticher i sar., 2015);</p> <p>- Za plod i eterično ulje gorkog komorača, Europska farmakopeja definiše zahtjev za sadržaj estragola (Ph. Eur.);</p> <p>- Dužina primjene proizvoda ograničena na dvije sedmice;</p> <p>- Zbog kancerogenog potencijala, direktno dodavanje stragola hrani je zabranjeno (Regulativa Europske Komisije, 2008)</p> <p>- Eterično ulje nadzemnih dijelova: trans-anetol, metil-kavikol (EFSA, 2012b).</p> <p>- Eterično ulje ploda: metil-kavikol (3,5-12%) (EFSA, 2012b).</p>
<p><i>Pimpinella anisum</i> L. (EFSA, 2012b)</p> <p><i>Pimpinella anisum</i> L. (EMA, 2013)</p>	Apiaceae (EFSA, 2012b)	Sjeme (EFSA, 2012b)	Kancerogenost estragola (Nohmi, 2018)	- Eterično ulje: metil-kavikol (1-5%) (EFSA, 2012b)
<i>Ocimum basilicum</i> L. (EFSA, 2012b)	Lamiaceae (EFSA, 2012b)	Herba (EFSA, 2012b)	Kancerogenost estragola (Nohmi, 2018)	- Eterično ulje iz listova i vršnih dijelova u cvatu: metil-kavikol (20-50%), metil-eugenol (2%), 1,8-cineol (7,7-10%), kamfor (1%) (EFSA, 2012b)
Tujon				
Botanički naziv vrste	Porodica	Dio biljke koji predstavlja potencijalni rizik	Neželjeni efekat usljed primjene spojeva sa potencijalnim rizikom	Posebne napomene
<p><i>Salvia officinalis</i> L. (EFSA, 2012b);</p> <p><i>Salvia officinalis</i> L. (EMA, 2016d)</p>	Lamiaceae (EFSA, 2012b)	Herba (EFSA, 2012b)	Neurotoksičnost tujona (Pelkonen i sar., 2013)	<p>- Eterično ulje žalfije nije oficinalno, EMA/HMPC ocjenila je negativan odnos korist/rizik medicinske primjene i nije izdala monografiju za ovo eterično ulje (EMA, 2016);</p> <p>- Kod ljudi su zabilježeni slučajevi trovanja eteričnim uljem bogatim tujonom.</p>
<p><i>Artemisia absinthium</i> L. (EFSA, 2012b)</p> <p><i>Artemisia absinthium</i> L. (EMA, 2017)</p>	Asteraceae (EFSA, 2012b)	Herba (EFSA, 2012b)	Neurotoksičnost tujona (Pelkonen i sar., 2013)	<p>- Eterično ulje herbe pelina nije oficinalno i ne koristi se zbog prisutnog tujona (Ph.Eur.);</p> <p>- Kemetip β-tujona: α-tujon (0,53-2,76%); β-tujon (17,5-59,9%); kamfor (0,10-0,16%) (EFSA, 2012b).</p>

4. ZAKLJUČAK

Ujednačenost fitohemijskog sastava te kvalitet biljnih droga i ekstrakata koji se koriste kao polazna sirovina za proizvodnju fitopreparata, preduvjet su ostvarivanju njihove sigurne i učinkovite primjene. Dostupne monografije EMA su trenutno adekvatan kriterij za stavljanje u promet samo biljnih lijekova i/ili tradicionalnih biljnih lijekova.

Dostupne su EFSA smjernice za procjenu sigurnosti biljnih vrsta kao i njihovih pripravaka koji se koriste kao sastojci u dodacima prehrani.

U BiH jedino su biljni lijekovi proizvodi najstrožije regulisane i redovno praćene farmaceutske kvalitete. Fitopreparat u statusu „dodatak prehrani“ na tržištu BiH podrazumijeva njegovu zdravstvenu ispravnost ali ne garantuje sigurnost i djelotvornost. Magistrima farmacije na ovaj način je onemogućeno da svojim sveobuhvatnim znanjem i kompetencijama osiguraju pacijentima sigurnu i efikasnu primjenu fitopreparata, uz istovremeno izbjegavanje neželjenih efekata.

Ističe se potreba za revidiranjem postojećih regulativa, osnivanjem Komisije za procjenu sigurnosti biljnih droga i njenih pripravaka u fitopreparatima, zahtjevom za prilaganje *ekspertnog mišljenja* uz zahtjev za registraciju, a sve u cilju uniformnosti deklaracije, kategorizacije i opravdanosti primjene biljnih droga i njenih pripravaka u biljnom lijeku/tradicionalnom biljnom lijeku i dodatku prehrani.

5. LITERATURA

Abraham K, Wöhrlein F, Lindtner O et al (2010) Toxicology and Risk Assessment of Coumarin: Focus on

Human Data. Mol Nutr and Food Res 54(2):228 - 239

Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD (2007) Herbal Medicines, 3rd edn. Pharmaceutical Press, London

Council of Europe (2016) European Pharmacopoeia (Ph.Eur.), 9th edn. Strasbourg Codex, France

European Food Safety Authority (EFSA) (2004) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contacts with Food (AFC) on a request from the Commission related to Coumarin. The EFSA J 104:1 – 36

EFSA Scientific Committee (SC) (2009) Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. The EFSA J 7(9):1249

EFSA Scientific Committee (SC) (2012b) Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. The EFSA J 10(5):2663

EFSA Scientific Committee (SC) (2014) Scientific Opinion on a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations. The EFSA Journal 12(3):3593

Ekor M (2014) The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. Front in Pharmacol 10(4):177

European Medicines Agency (EMA) (2007a) Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Mill. spp. *vulgare* var. *dulce*. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-dulce-miller-thellung_en.pdf. Pristupljeno 06.03.2020.

European Medicines Agency (EMA) (2007b) Community herbal monograph

- on *Foeniculum vulgare* Mill. spp. *vulgare* var. *vulgare*. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-vulgare-fructus_en.pdf. Pristupljeno 06.03.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2009) Community herbal monograph on *Cinnamomum verum* J.S. Presl, cortex. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/community-herbal-monograph-cinnamomum-verum-js-presl-corticis-aetheroleum_en.pdf. Pristupljeno 24.02.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2013) Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., fructus. Dostupno na: https://www.fitoterapia.net/archivos/201810/final-community-herbal-monograph-pimpinella-anisum-l-fructus_en.pdf?1. Pristupljeno 06.03.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2014) Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-estragole_en.pdf. Pristupljeno 06.03.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2015) European Union herbal monograph on *Symphytum officinale* L., radix. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-symphytum-officinale-l-radix_en.pdf. Pristupljeno 06.03.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2016) Public statement on *Salvia officinalis* L., aetheroleum. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-salvia-officinalis-l-aetheroleum_en.pdf. Pristupljeno 06.03.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2016a) European Union herbal monograph on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba. Dostupno na: <https://www.fitoterapia.net/archivos/201704/wc500225878.pdf?1>. Pristupljeno 24.02.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2016b) Assessment report on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-melilotus-officinalis-l-lam-herba_en.pdf. Pristupljeno 24.02.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2016c) Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids. Transitional recommendations for risk management and quality control. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-contamination-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine-alkaloids_en.pdf. Pristupljeno 06.03.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2016d) European Union herbal monograph on *Salvia officinalis* L., folium. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salvia-officinalis-l-folium-revision-1_en.pdf. Pristupljeno 06.03.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2017) European Union herbal monograph on *Artemisia absinthium* L., herba. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph->

- artemisia-absinthium-l-herba-revision-1_en.pdf. Pristupljeno: 06.03.2020.
- European Medicines Agency (EMA) (2019) HMPC meeting report on European Union herbal monographs, guidelines and other activities. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/hmpc-meeting-report-european-union-herbal-monographs-guidelines-other-activities-14-16-january-2019_en.pdf. Pristupljeno 06.03.2020.
- Federal Institute for Risk Assessment, BfR (2006) Verbraucher, die viel Zimt verzehren, sind derzeit zu hoch mit Cumarin belastet. Gesundheitliche Bewertung des BfR Nr. 043/2006. Dostupno na: https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/cumarin-5103.html Pristupljeno 06.03.2020.
- Nohmi T (2018) Thresholds of Genotoxic and Non-Genotoxic Carcinogens. Toxic Res 34(4):281 - 90
- Pelkonen O, Abass K, Wiesner J (2013) Thujone and thujone-containing herbal medicinal and botanical products: Toxicological assessment. Regul Toxic Pharm 65:100 - 7
- Pravilnik o dodacima ishrani („Službeni glasnik Republike Srpske”, br. 19/17). Dostupno na: <https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/jz/reg-dodishrani/Pages/default.aspx> Pristupljeno 25.02.2020.
- Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih namirnica koje se mogu stavljati u promet („Službene novine FBiH“, br. 7/04, 45/04, 2/13 i 96/17), član 52. i lista dozvoljenih ljekovitih biljnih vrsta. Dostupno na: <http://www.fuzip.gov.ba/stranica/110/pregled>. Pristupljeno 25.02.2020.
- Regulativa Europske komisije (2008) Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC. Off J of the Eur Union 354:34 - 50
- Sticher O, Heilmann J, Zündorf I (2015) Hänsel/Sticher Pharmakognosie Phytopharmazie, 10. Auflage. Birkenwaldstraße, Stuttgart
- The European Parliament and of the Council (2004) Regulation (EC) No 852/2004 of the european parliament and of the council of 29 April 2004 on the hygiene of foodstuffs. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/852/2009-04-20>. Pristupljeno 25.02.2020.
- Zakon o hrani („Službeni list RBiH“, broj. 50/04). Dostupno na: https://propisi.ks.gov.ba/sites/propisi.ks.gov.ba/files/zakon-o-hrani_1_0.pdf. Pristupljeno 25.02.2020.
- Zakon o zdravstvenoj ispravnosti životnih namirnica i predmeta opće upotrebe („Službeni list RBiH“, broj. 2/92 i 13/94). Dostupno na: <http://www.fuzip.gov.ba/stranica/110/pregled>. Pristupljeno 25.02.2020.
- Zakon o lijekovima i medicinskim sredstvima („Službeni glasnik BiH“, br. 58/08). Dostupno na: <http://www.fuzip.gov.ba/stranica/110/pregled>. Pristupljeno 25.02.2020.

SAFETY ASPECTS OF USING PHYTOPREPARATIONS AS A DIETARY SUPPLEMENTS

Irma Gušić¹, Emina Korić¹, Haris Nikšić¹, Azra Osmanović², Kemal Durić¹

¹University of Sarajevo, Faculty of Pharmacy, Zmaja od Bosne 8, 71000 Sarajevo, BiH

²Pharmacy Adonis, 25. novembar b.b., 75300 Lukavac, BiH

Invited lecture

ABSTRACT

The significant increase in global interest in phytotherapy and phytopreparations is based on the fact that herbal preparations are widely marketed, relatively inexpensive, often with attractive scientific claims, primarily due to the generally accepted view that they are natural, safe and without undesirable effects. There are a number of different reasons why adverse reactions occur as a result of the absence of legislation governing the marketing and defining the parameters for evaluating the safety and quality of phytopreparations when using phytopreparations. The reason for their occurrence is the result of replacement with harmful/poisonous plant species or use of inappropriate plant parts, errors in dosage or method of administration of the preparation, interaction with other drugs, contamination of plant material with heavy metals, pesticides or pathogens, or counterfeiting by the addition of undeclared synthetic pharmacologically active substances. Only herbal remedies are the products of the strictest regulated and regularly monitored pharmaceutical quality, which guarantees effective and safe use. Phytopreparation in the status of „Nutrition Supplement“ on the market of BiH implies its health, but does not guarantee safety and efficacy. The European Food Agency, under the responsibility of phytopreparations in the regulatory status of „dietary supplement“ in the European Union market, recommends the use of a structural safety assessment scheme for herbal species and/or herbal preparations as constituents of dietary supplements. A series of documents have been created to harmonize the methodology for evaluating the safety of the use of herbal ingredients in dietary supplements, all with a view to ensuring their effective and safe use. The lack of precise criteria and accompanying legislation in the field of phytopreparations in the regulatory status of „nutritional supplement“ in the BiH market leaves the possibility for manufacturers to place unsafe phytopreparations on the market in terms of quality and safety. Particular attention is given to potential-risk compounds, including: pyrrolizidine alkaloids, coumarins, thujone and estragol. These units are an integral part of the Compendium, which provides an overview of plant species that are reported to contain toxic substances or ingredients of possible concern for human health when used in food and food supplements.

Keywords: dietary supplement, phytopreparation, regulatory status, safety aspect

Corresponding author: Irma Gušić, Mpharm, Teaching and Research Assistant

Phone: +387 61 512 767

E-mail: irma.sjamic@ffsa.unsa.ba

PROBIOTICI U POBOLJŠANJU CRIJEVNE BIOTE I JAČANJU IMUNOG SISTEMA

Nina Lipić^{1*}, Mirha Skakić¹, Jelena Stojanović²

¹*Tehnološki fakultet, Univerzitet u Tuzli, master studij Nutricionizam, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina;* ²*JZU Specijalna bolnica za hroničnu psihijatriju, Gornjani 99, 74 000 Modriča, Bosna i Hercegovina*

SAŽETAK

Uvod: Prema definiciji Svjetske Zdravstvene Organizacije, probiotici su živi mikroorganizmi koji, primijenjeni u adekvatnoj količini, ispoljavaju pozitivne efekte na zdravlje domaćina. Probiotici mogu biti uklopljeni u različite proizvode, uključujući funkcionalnu hranu, lijekove i dodatke prehrani, te se kao takvi koriste u prevenciji i terapiji različitih stanja i oboljenja.

Cilj rada: Cilj ovog rada je ukazati na važnost upotrebe probiotika u prevenciji oboljenja i očuvanju zdravlja ljudi, s posebnim osvrtom na njihovu ulogu u poboljšanju crijevne biote i jačanju imunog sistema.

Metodologija rada: Podaci korišteni u radu su prikupljeni iz relevantnih naučnih i stručnih izvora te sistematizovani u cilju boljeg razumijevanja i preglednosti.

Rezultati: Vrste probiotskih bakterija koje ulaze u sastav mikroflore intestinalnog trakta, za koje se smatra da povoljno djeluju na zdravlje ljudi, uključuju različite vrste rodova *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Enterococcus*. Posljednjih dvadesetak godina uspješno se koriste u prevenciji i terapiji različitih vrsta dijareja, kao što su akutna dijareja kod djece, putnička dijareja, dijareja uzrokovanih antibioticima i dijareja uzrokovanih intolerancijom na laktozu. Pored toga, dokazano je da sastav i aktivnost crijevne mikroflore značajno doprinose imunitetu i otpornosti prema različitim infektivnim bolestima. Upravo iz tog razloga, novija istraživanja na ovom polju su usmjerena ka ispitivanju uloge crijevne mikrobiote u nastanku autoimunih oboljenja i mogućnosti korištenja probiotika u prevenciji dijabetesa, reumatoidnog artritisa, celijakije, lupusa i nekih drugih autoimunih bolesti.

Zaključak: Zahvaljujući sve većem broju dokaza o povoljnim efektima probiotika na zdravlje ljudi, interesovanje za njihovo proučavanje je iz dana u dan sve veće a njihova upotreba sve šira. Danas probiotike možemo pronaći u sastavu brojnih funkcionalnih namirnica i dijetetskih suplemenata, čime njihova upotreba prevazilazi granice komplementarne medicine, zauzimajući značajno mjesto u promociji zdravlja i prevenciji bolesti, kao i u terapiji simptoma pojedinih oboljenja.

Ključne riječi: probiotici, mikroflora, imuni sistem, oboljenja

Autor za korespondenciju: Nina Lipić, mr. ph.
Telefon: +387 65 039 472
E-mail: n.grabovac@yahoo.com

1. UVOD

Riječ probiotik izvedena je od grčkih riječi *pro* (za) i *bios* (život), što, prevodeći doslovno, znači „za život“. Mnogo prije postojanja svijesti o probiotskim mikroorganizmima, fermentisani proizvodi, poput piva, vina, kefira, sira i drugih, široko su korišteni zbog svojih nutritivnih i zdravstvenih benefita. Pretpostavka je da su fermentisani proizvodi otkriveni slučajno, kada su se u procesu transporta vode i mlijeka, u područjima sa niskom vlažnošću vazduha i visokim temperaturama, dešavali procesi fermentacije (Srednja Azija i Bliski Istok). Probiotici se razvijaju paralelno sa razvojem i napretkom ljudske rase i, zahvaljujući sofisticiranim metodama koje danas postoje, može se pratiti njihov napredak unazad 10 000 godina, pa sve do danas. U većini naučnih i stručnih radova, začetnikom ideje o konceptu benefita probiotika za ljudsko zdravlje, smatra se ruski mikrobiolog *Elie Metchnikov*. Dobitnik Nobelove nagrade za medicinu, *Metchnikov* u svom radu izlaže činjenicu da se procesom fagocitoze unutar intestinalne mikroflore oslobađaju toksične materije koje vode ka procesu starenja i, ukoliko bi se ovi proteolitički mikroorganizmi mogli prevenirati, proces starenja bi bio usporen. *Metchnikov* smatra da bakterije mliječne kiseline mogu sniziti pH u kolonu razgrađujući laktozu i inhibišući rast proteolitičkih bakterija. Dokaz za ovu pretpostavku bila je činjenica da stanovnici planinskih predjela Bugarske koji su konzumirali velike količine fermentisanih mliječnih proizvoda, koji su sadržavali *Lactobacillus bulgaricus*, žive duže u odnosu na ostatak populacije

(Ozen i Dinleyici, 2015; Anon, 2002; Anadon i sar., 2016).

Jedna od najnovijih definicija karakteriše probiotike kao „žive mikroorganizme koji ispoljavaju pozitivne efekte na zdravlje gastrointestinalnog trakta i funkciju imunog sistema čovjeka, najvećim dijelom time što smanjuju inflamaciju“ (Gepner, 2019).

Gastrointestinalni trakt čovjeka naseljen je kompleksnom i dinamičnom populacijom mikroorganizama, nazvanih crijevnom mikrobiotom ili crijevnom mikroflorom. U ovom radu sumirani su rezultati novijih istraživanja na polju razvoja i kompozicije crijevne mikrobiote, i njenog uticaja na integritet gastrointestinalnog trakta i cjelokupnog zdravlja domaćina (Thursby i Juge, 2017).

2. CRIJEVNA MIKROBIOTA

2.1. Razvoj humane crijevne mikrobiote

Terminom mikrobiota označava se zajednica mikroorganizama prisutnih unutar različitih ekosistema ljudskog organizma. S druge strane, mikrobiom predstavlja sveukupnost mikroorganizama zajedno sa njihovim genetskim materijalom i njihovim metabolitima (Khanna i Tos, 2014).

Generalno je uvjerenje da razvoj humane mikrobiote počinje od rođenja, kolonizacijom mikroorganizama iz okoline (Koenig i sar., 2010). Nakon rođenja, GI trakt postaje ubrzano kolonizovan, kao posljedica različitih životnih događaja, kao što su bolesti, terapije antibioticima i promjene u ishrani, što rezultuje haotičnim promjenama u sastavu crijevne mikrobiote. Zanimljivo je pomenuti da način porođaja utiče na sastav crijevne mikroflore, pri čemu novorođenčad majki koje su imale vaginalni porod imaju visok

procenat laktobacila tokom prvih nekoliko dana, što je reflektovano visokom koncentracijom laktobacila unutar vaginalne flore. Suprotno tome, mikrobiota novorođenčadi rođenih carskim rezom je osiromašena i usporeno kolonizovana mikroorganizmima roda *Bacteroides* a naseljena fakultativnim anaerobima roda *Clostridium*. U ranim periodima razvoja, mikrobiota ima nisku raznolikost i u njoj dominiraju dvije glavne vrste: *Actinobacteria* i *Proteobacteria*. U prvoj godini rođenja, diverzitet mikroorganizama raste i sastav mikrobiote se razvija ka specifičnom mikrobnom profilu, prisutnom u odraslom dobu a karakterističnom za svako dijete ponaosob. Sa 2.5 godine, mikrobiota djeteta je razvijena i po kompleksnosti i funkcionalnim sposobnostima odgovara mikrobioti odraslog čovjeka (Thursby i Juge, 2017).

Starenjem se mikrobiota stabilizuje i poprima svoj karakterističan sastav, iako postoje studije koje ukazuju na to da je kod adolescenata povećano prisustvo bifidobakterija i klostridija. Završna promjena u mikrobioti događa se kod stare populacije. U tom periodu dolazi do porasta fakultativnih anaeroba, promjene u odnosu vrsta rodova *Bacterioides*: *Firmicutes* i smanjenju bifidobakterija kod ljudi starijih od 60 godina (Nicholson i sar., 2012).

2.2. Sastav i uloga crijevne mikrobiote

Sastav humane crijevne mikrobiote je veoma važna odrednica cjelokupnog zdravlja čovjeka. Brojni faktori sredine, poput neuravnotežene ishrane, nedostatka fizičke aktivnosti i pušenja mogu da utiču na kvalitativni i kvantitativni sastav crijevne mikrobiote (Scott, K.P. i sar., 2013.; Clarke, S. F. i

sar., 2014.; Biedermann, L. i sar., 2013).

Ljudski organizam sačinjen je od nekoliko triliona mikroorganizama, koji su najvećim dijelom koncentrisani unutar gastrointestinalnog trakta. Primjera radi, čovjek od 70 kilograma u svom organizmu sadrži 3.8×10^{13} mikroorganizama, koji zauzimaju ukupnu težinu od oko 0.2 kilograma. Bakterijske vrste pronađene unutar crijevne mikroflore uključuju najvećim dijelom 3 reda: *Bacterioides* (*Pophyromonas*, *Prevotella*), *Firmicutes* (*Ruminococcus*, *Clostridium* and *Eubacteria*) i *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*), koje zauzimaju 97 % od ukupne kooličine prisutnih bakterija (*Lactobacilli*, *Streptococci* i *Escherichia coli* su prisutne u manjim količinama). (Tsai i sar., 2019). Crijevna mikrobiota ima sposobnost fermentacije nesvarljivih ugljenih hidrata koji su poznati kao prebiotici, uključujući fruktooligosaharide, oligofruktozu, inulin i galaktozu, koristeći ih za svoje energetske potrebe.

Dosadašnji dokazi pokazuju vezu između aktivnosti i sastava crijevne mikrobiote i homeostaze unutar ljudskog organizma. Naime, dokazano je da kompozicija crijevne mikrobiote utiče na mnogobrojne organe i sisteme organa, uključujući kardiovaskularni, imuni i metabolički sistem. Sastav crijevne mikrobiote je izmijenjen u mnogobrojnim bolestima i stanjima, poput kardiovaskularnih oboljenja, kancera različite lokalizacije, dijabetes melitusa tipa 2, debljine, kolitisa, astme, psihijatrijskih oboljenja, inflamatornih oboljenja i mnogobrojnih poremećaja imunog sistema (Azad Kalam i sar., 2018).

3. PROBIOTICI

3.1. Kratka istorija probiotika

Prvi izvještaji o voljnoj modifikaciji crijevne mikrobiote potiču iz drevne Kine i govore o upotrebi humanog fecesa u tretiranju simptoma trovanja hranom. Pretpostavlja se da je samu riječ „probiotik“ konstruisao njemački naučnik *Ferdinand Vergin* 1954. godine, kada se spominje u njegovom članku „*Anti – und – probiotika*“, u kome navodi štetne efekte antibiotika i drugih antimikrobnih agenasa na crijevnu mikrobiotu. Nešto poslije toga, 1965. godine, *Lilly* i *Stillwell* definišu probiotike kao mikroorganizme koji indukuju rast drugih mikroorganizama. Definicija probiotika je modifikovana i mijenjana tokom godina. Da bi istakao njihovo „mikrobno“ porijeklo, *Fuller* je 1989. godine definisao probiotike kao mikroorganizme koji su sposobni da prežive u posebnim uslovima sredine, ispoljavajući korisne efekte na zdravlje čovjeka. S druge strane, *Guarner* i *Schaafsma* (1998) ističu da je neophodna primjena tačno određene doze probiotika kako bi se postigao odgovarajući efekat. Definicija koja je trenutno na snazi data je od strane Svjetske zdravstvene organizacije 2002. godine i definiše probiotike kao „žive sorte tačno odabranih mikroorganizama koje, primijenjene u adekvatnim količinama, ispoljavaju korisne efekte na zdravlje domaćina“. Definicija je podržana i prihvaćena od strane Internacionalnog naučnog udruženja za probiotike i prebiotike 2013. godine.

3.2. Kriteriji za selekciju mikroorganizama koji ulaze u sastav probiotika

Prema smjernicama Svjetske zdravstvene Organizacije (WHO), Organizacije za prehranu i poljoprivredu (FAO) i Evropske agencije za sigurnost hrane (EFSA) sojevi mikroorganizama odabrani za probiotike moraju da ispunjavaju uslove sigurnosti, funkcionalnosti i tehnološke rentabilnosti. Sigurnost određenog soja mikroorganizama definisana je njegovim porijeklom, odsustvom povezanosti sa patogenim kulturama i profilom rezistencije na antibiotike. Funkcionalne sposobnosti odnose se na njihovu sposobnost preživljavanja u gastrointestinalnom traktu i na njihove imunomodulatorne efekte. Što se tiče tehnološke rentabilnosti, sojevi mikroorganizama moraju imati sposobnost preživljavanja tokom cijelog procesa proizvodnje, skladištenja i distribucije.

3.3. Vrste mikroorganizama koji ulaze u sastav probiotika

U sastav probiotika koji se koriste u humanoj upotrebi, najčešće ulaze sljedeći rodovi: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Enterococcus* i *Streptococcus*. Također, ovdje pripadaju i sojevi Gram-pozitivnih bakterija iz roda *Bacillus*, te neki sojevi kvasnica koje pripadaju rodu *Saccharomyces*. Primjena probiotika regulisana je pravilima koja su obuhvaćena opštim zakonom o bezbjednosti primjene hrane, a odnosi se na njihovu sigurnost za humanu i animalnu primjenu. U Evropi, Evropska agencija za sigurnost hrane uvela je pojam QPS – *Qualified Presumption of Safety* (kvalifikovane pretpostavke o sigurnosti),

koji uključuje dodatne kriterije vezano za sigurnost suplemenata koji sadrže mikroorganizme, uključujući istorijat o sigurnosti primjene i odsustvo rizika stečene rezistencije na antibiotike. (Markowiak i Slizewska, 2017).

Većina vrsta i rodova su sigurni za humanu upotrebu ali se za određene sojeve *Enterococcus-a* (*E. Faecalis* i *E. Faecium*) ispostavilo da mogu biti oportunistički patogeni u bolničkim uslovima, izazivajući nozokomijalne infekcije, poput bakterijskog endokarditisa i bakterijemije, a isto tako i intraabdominalne te infekcije urinarnog trakta i centralnog nervnog sistema (Watson i Preedy, 2010). Pored toga, ove vrste mikroorganizama mogu lako da inkorporiraju nekoliko vrsta gena, između ostalog gene za antibiotsku rezistenciju i virulencu, što je vrlo opasno za pacijenta (Suvorov, 2020). Na Slici 1. navedeni su sojevi mikroorganizama koji najčešće ulaze u sastav probiotika.

3.4. Mehanizam djelovanja probiotika

Prema molekularnim i genetskim studijama, četiri su osnovna mehanizma djelovanja probiotika:

1. antagonizam sa patogenim bakterijama, proizvodnjom antimikrobnih supstanci
2. kompeticija sa patogenima za adheziju na epitel i za nutrijente
3. imunomodulatorni efekti na organizam domaćina
4. inhibicija produkcije bakterijskih toksina

Prva dva mehanizma su direktno povezana sa njihovim uticajem na druge mikroorganizme. Ovi mehanizmi su važni u profilaksi i terapiji infekcija, te u održavanju ravnoteže unutar crijevne mikrobiote domaćina. Također, *in vitro* studije su ukazale na važnost produkcije

niskomolekularnih jedinjenja od strane probiotskih bakterija (npr., hidroperoksid i kratkolančane masne kiseline) i njihovu ulogu u inhibiciji replikacije patogena.

3.4.1. Imunomodulatorni efekti probiotika na humani organizam

Imunomodulatorni efekat crijevne mikrobiote, a time i probiotskih bakterija, zasnovan je na 3 fenomena:

1. indukcija i održavanje stanja imunološke tolerancije na antigene iz okoline (inhalatorne i nutritivne)
2. indukcija i kontrola imunoloških reakcija na patogene bakterijskog i virusnog porijekla
3. inhibicija alergijskih reakcija

Stimulacija imunog sistema od strane probiotika ogleda se i u povećanoj produkciji imunoglobulina, povećanoj aktivnosti makrofaga i limfocita te stimulaciji produkcije γ -interferona. Na primjer, komponente ćelijskog zida mliječno kiselinskih bakterija stimulišu aktivnost makrofaga, a ovi, zauzvrat, uništavaju mikrobe produkcijom reaktivnih vrsta kiseonika i lizozomalnih enzima. S druge strane, imunomodulatorni efekat kvasnica zasniva se na prisustvu beta glukana u njihovim ćelijskim zidovima. Beta glukani indukuju odgovor retikuloendotelnog sistema. Kada je riječ o inhibiciji produkcije bakterijskih toksina, probiotske bakterije imaju sposobnost inaktivacije ovih toksina i olakšavaju njihovo izlučivanje iz organizma (California Dairy Research Foundation, 2015). Uz to, probiotici poboljšavaju funkciju mukozne barijere crijeva, što se smatra ključnim u formiranju odgovora na alergijsku reakciju (Kechagia, M. i sar., 2012).

Type <i>Lactobacillus</i>	Type <i>Bifidobacterium</i>	Other Lactic Acid Bacteria	Other Microorganisms
<i>L. acidophilus</i> (a),*			
<i>L. amylovorus</i> (b),*			
<i>L. casei</i> (a),(b),*	<i>B. adolescentis</i> (a)		<i>Bacillus clausii</i> (a),*
<i>L. gasseri</i> (a),*	<i>B. animalis</i> (a),*	<i>Enterococcus faecium</i> (a)	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (a)
<i>L. helveticus</i> (a),*	<i>B. bifidum</i> (a)	<i>Lactococcus lactis</i> (b),*	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. johnsonii</i> (b),*	<i>B. breve</i> (b)	<i>Streptococcus thermophilus</i> (a),*	(<i>boulardii</i>) (a),*
<i>L. pentosus</i> (b),*	<i>B. infantis</i> (a)		
<i>L. plantarum</i> (b),*	<i>B. longum</i> (a),*		
<i>L. reuteri</i> (a),*			
<i>L. rhamnosus</i> (a),(b),*			

Slika 1. (a) najčešće u sastavu farmaceutskih preparata,
(b) najčešće u sastavu aditiva, (*) QPS

3.5. Probiotici u humanoj upotrebi

Masovna upotreba prerađene hrane (*fast food*) u ljudskoj ishrani, u kombinaciji sa niskim unosom povrća i hrane bogate vlaknima, dovodi do promjene ravnoteže crijevne mikrobiote koja nužno vodi ka poremećaju zdravlja i bolesti. Zahvaljujući brojnim kliničkim studijama, bez sumnje se može tvrditi da modifikacija crijevne mikrobiote upotrebom probiotika može prevenirati probleme probavnog trakta ali i uticati na cjelokupno zdravlje čovjeka.

Inkorporiranje sojeva probiotskih mikroorganizama (naročito *Lactobacillus casei* i *Bifidobacterium animalis*) u proizvode koji se svakodnevno primjenjuju u ljudskoj ishrani, ne samo kao sredstava za fermentaciju već i kao aditiva, doprinijelo je još većoj raširenosti primjene probiotika ali i njihovoj povećanoj prodaji (California Dairy Research Foundation, 2015).

Probiotici su pokazali pozitivne efekte u terapiji inflamatornih bolesti crijeva, kao što su ulcerozni kolitis, *Crohn*-ova bolest i nespecifični ileitis. Etiologija ovih poremećaja nije do danas u potpunosti razjašnjena ali se pretpostavlja da

se javljaju kao posljedica ponovljenih upala i infekcija u različitim dijelovima probavnog trakta. Brojne studije potvrdile su efikasnost primjene probiotika u terapiji intolerancije na laktozu, sindroma iritabilnog crijeva te peptičkog ulkusa. Probiotici su se pokazali efikasnim i u terapiji infekcija urogenitalnog trakta (prevencija i terapija ponovljenih urinarnih infekcija i bakterijskog vaginitisa). Postoje dokazi da svakodnevna konzumacija proizvoda bogatih probioticima snižava nivo holesterola, što može biti korisno u prevenciji dijabetesa tipa 2, debljine, kardiovaskularnih oboljenja i moždanog udara.

Mnogobrojni su dokazi o efikasnosti primjene probiotika u terapiji različitih vrsta dijareja. Primjena kvasnice *S. Boulardii* kod pacijenata sa akutnom vodenom dijarejom dovela je do izlječenja i smanjenja učestalosti simptoma u naredna dva mjeseca.

Primjenom meta-analiza, utvrđeno je da tri vrste probiotika (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *S. Boulardii* i mješavine probiotskih bakterija) pokazuju efikasnost u tretiranju dijareje povezane s upotrebom antibiotika (AAD –

Antibiotics asociated diarrhoea), dok se jedino *S. Boulardii* pokazala efikasnom u terapiji infekcija izazvanih sa *Clostridium difficile*.

Studije provedene u domu za nezbrinutu djecu u Helsinkiju (Finska) su pokazale da redovna primjena *Lactobacillus rhamnosus GG* u formi probiotika dovodi do smanjenja učestalosti respiratornih infekcija kod djece (Markowiak i Slizewska, 2017).

4. ZAKLJUČAK

Probiotski mikroorganizmi su od ključnog značaja za održavanje ravnoteže unutar crijevne mikrobiote, od čijeg integriteta posljedično zavisi i cjelokupno zdravlje ljudskog organizma. Brojni naučni izvještaji i kliničke studije potvrdile su efikasnost primjene probiotika u održavanju zdravlja ljudi, a najbolje su dokumentovani njihovi efekti kod inflamatornih bolesti crijeva (*Crohn*-ova bolest, ulcerozni kolitis i nespecifični ileitis), intolerancije na laktozu, sindroma iritabilnog crijeva te peptičkog ulkusa. Dokazana je i njihova efikasnost u terapiji dijareje povezane sa antibioticima kao i u smanjenju učestalosti respiratornih infekcija kod djece. Postoje dokazi da svakodnevna konzumacija proizvoda bogatih probioticima snižava nivo holesterola, što može biti korisno u prevenciji dijabetesa tipa 2, debljine, kardiovaskularnih oboljenja i moždanog udara. Probiotski organizmi imaju ogroman terapijski potencijal i široko se koriste u velikom broju funkcionalnih namirnica i dijetetskih suplemenata. Ono što se očekuje u budućnosti jeste identifikovanje novih vrsta probiotskih mikroorganizama i njihova izolacija iz

humane crijevne mikrobiote, kao i kombinovani probiotski preparati koji predstavljaju potencijal za nova istraživanja a sve u cilju promocije i održanja zdravlja čovjeka.

5. LITERATURA

- Anadon A., Larranaga-Martinez, M.R., Ares, I., Martinez-Aranzaza, M. (2016.). Probiotics: Safety and Toxicity Considerations. 55: 777-798
- Anon. (2002.) Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome: Who, FAO
- Azad Kalam, A., Sarker, M., Li, T., Yin, J. (2018.). Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. BioMed Research International. ID članka 9478630
- Biedermann, L., Zeitz, J., Mwinyi, J., Sutter-Minder, E., Rehman, A., Ott, S.J., Steurer-Stey, C., Frei, A., Frei, P., Scharl, M., Loessner, M.J., Vavricka, S.R., Fried, M., Schreiber, S., Schuppler, M., Rogler, G. (2013). Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. PloS One 8:e59260.
- California Dairy Research Foundation. (2015). Products with probiotics. [internet] dostupno na: <http://cdrforg/home/checkoff-investments/usprobiotics/products-with-probiotics/> [pristupljeno 19. februara 2020]
- Clarke, S.F., Murphy, E.F., O'Sullivan, O., Lucey, A.J., Humphreys, M., Hogan, A. et al. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. Gut 63:1910–1920
- Hoffman, J.R. (2019.). Dietary Supplementation in Sport and Exercise. London: Routledge.
- Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N., Fakiri, E.M. (2012.). Health benefits of

- Probiotics: a Review. ISRN Nutrition. Article ID 481651
- Khanna, S., Tosh, P.K. (2014.). A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc.* 89(1):107–14
- Koenig, J.E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A.D., Stombauch, J., Knight, R., Angenent, L.T., Ley, R.E. (2010.). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 108 (1): 4578-4585
- Markowiak, P., Slizewska, K. (2017.) Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 9(9): 1021
- Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., Pettersson S. (2012.). Host – gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 336 (6086): 1262-1267
- Ozen M., Dinleyici, E.C. (2014). The history of probiotics: the untold story. *Beneficial microbes.* 6 (2): 159-165
- Scott, K.P., Gratz, S.W., Sheridan, P.O., Flint, H.J., Duncan, S.J. (2013). The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res* 69:52–60
- Suvorov, A. (2020.). What Is Wrong with Enterococcal Probiotics? *Probiotics and Antimicrobial Proteins.* [online first]
- Thursby, E., Juge, N. (2017.). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal.* 474: 1823-1836
- Tsai, Y.L., Lin, L.T., Chang, C.J., Wu, T.R., Lai, W.F., Lu, C.C., Lai, H.C. (2019.). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *Journal of Biomedical Science.* 26:3
- Watson, R. R., Preedy, V. R. (2010.). *Bioactive Foods in promoting health: probiotics and prebiotics.* Amsterdam: Elsevier

EFFECTS OF PROBIOTICS ON THE IMPROVEMENT OF GUT MICROBIOTA AND STRENGTHENING OF THE IMMUNE SYSTEM

Nina Lipić¹, Mirha Skakić¹, Jelena Stojanović²

¹Faculty of Technology, University of Tuzla, Master's studies of Nutrition, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina; ²Special Hospital for Chronic Psychiatry, Gornjani 99, 74000 Modriča, Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Introduction: World Health Organisation defines probiotics as living microorganisms, which, if used in an adequate way, have positive effects on humans. Probiotics may be incorporated in different products, such as functional food, medicines and food supplements, and can be used in prevention and in therapy of different states and diseases.

Objective: Objective of this paper is to point out the importance of probiotics usage in prevention of different diseases and maintaining human health, with special accent on their role in improving the gut microbiota and boosting the immune system.

Methodology: Data used in this work were collected from relevant scientific and professional sources, and systematized for better understanding and transparency.

Results: Species of probiotic bacterias which are incorporated into gut microbiota, and are considered to be good for human health, include different kinds of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Enterococcus* genus. In the last twenty years, they had been used in prevention and in treatment of different kind of diarrhoeas, such as acute diarrhoea among children, traveler's diarrhoea, antibiotics induced diarrhoea and diarrhoea as the result of lactose intolerance. Additionally, it has been proved that constitution and activity of gut microbiota significantly contribute human immunity and resistance to different kinds of infections. That's exactly why recent studies in this field are focused in researching the role of gut microbiota in developing autoimmune diseases and possibility of using probiotics in prevention of diabetes, rheumatoid arthritis, celiac disease, lupus erythematosus and some other autoimmune diseases.

Conclusion: Thanks to the increasing number of evidence for favourable effects of probiotics on human health, interest in their research is increasing day by day, a their usage is becoming wider. Today, we may find probiotics as part of the functional food and food supplements, whereby their usage goes beyond complementary medicine, taking significant place in health promotion, prevention of different kinds of diseases, as well as in therapy of symptoms of different illnesses.

Key words: probiotics, microbiota, immune system, diseases

Corresponding author: Nina Lipić, mr. ph.

Telefon: +387 65 039 472

E-mail: n.grabovac@yahoo.com

PREHRAMBENI ADITIVI – DODATAK ILI NEDOSTATAK?

Halida Mahmutbegović

PZU „Ibn Sina“, Ismeta Mujezinovića 29, 75000 Tuzla; Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Prehrambeni aditivi su tvari poznatog hemijskog sastava, koje nisu tipičan sastojak hrane, a koje se dodaju namirnicama tokom proizvodnje, pripreme, oblikovanja, prerade, pakovanja, transporta i skladištenja hrane. Aditivi su označeni E-brojem koji predstavlja potvrdu njegove toksikološke evaluacije i klasifikacije.

Aditivi se dodaju zbog tehnoloških razloga, očuvanja prehrambene vrijednosti namirnica, dužeg trajanja namirnica, postizanja željenih organoleptičkih osobina, povećane biološke vrijednosti namirnica i tako dalje. Moderna proizvodnja hrane ne može se zamisliti bez dodavanja prehrambenih aditiva pod tačno utvrđenim uslovima i razlozima.

Uvrštavanjem nekog aditiva na važeću listu ne prestaju stručna praćenja i razmatranja svih primjedbi koje naknadno pristignu o djelovanju aditiva. Zaštita zdravlja uvijek je ispred zaštite ekonomskih interesa. Kod bilo kakve sumnje o mogućim štetnim efektima, aditiv se povlači sa liste i ponovo ide u proceduru ispitivanja. Najčešći dokazani poremećaji izazvani aditivima su alergije, netolerancija na hranu, migrena, astma, debljina i poremećaji ponašanja kod djece.

Odgovorne ustanove, industrija hrane i naučnici neprestano proučavaju efekte aditiva na zdravlje. Na svakom pojedincu je, ipak, da izabere kako će da se hrani a na odgovornima i prehrambenoj industriji je obaveza davanja što tačnijih informacija u vezi dodataka ishrani, uključujući i njihovo navođenje na deklaracijama. Ove informacije su neophodne kako bi postojala mogućnost izbora za svakog pojedinca. Cilj rada je ispitati vrste i podjele aditiva, zakonske direktive koje se odnose na njih, ustanoviti uslove i ciljeve njihovog dodavanja te pozitivne i/ili negativne efekte koje oni prouzrokuju.

Ključne riječi: aditivi, hrana, zdravlje, deklaracija, direktive

Autor za korespondenciju: Halida Mahmutbegović

Telefon: +387 62 368 475

E-mail: halida_mahmutbegovic@hotmail.com

1. UVOD

U cilju zaštite potrošača prehrambenih proizvoda, zahtjeve za kvalitetom hrane možemo klasificirati u dvije osnovne grupe:

1. primarni zahtjevi, bazirani na zaštiti zdravlja konzumenata (zdravstvena sigurnost), što je propisano zakonima;
2. sekundarni zahtjevi, kao što su nutritivna, tehnološka i organoleptička svojstva proizvoda (okus, miris, boja, tvrdoća, hrskavost, itd.) (Vinković-Vrček, Lerotić, 2010).

Prema većini zakona kod nas i u svijetu, zdravstveno sigurnim proizvodom smatra se hrana koja ne sadrži mikroorganizme, parazite i njihove razvojne oblike u obimu koji predstavlja opasnost za zdravlje ljudi i koja ne sadrži štetne ili opasne tvari u koncentracijama koje predstavljaju opasnost za zdravlje ljudi. Zaštita zdravlja uvijek je ispred zaštite ekonomskih interesa. Zakonskim propisima u svim civiliziranim zemljama svijeta, sve namirnice u prometu moraju biti zdravstveno besprijeorne i prikladne za humanu upotrebu (Kulier, 2013).

Sekundarni zahtjevi mogu biti ispunjeni upotrebom aditiva. Prvi pisani tragovi o prehrambenim aditivima potiču iz Egipta, od prije 3500 godina. Tada su se za bojenje bombona pod nazivom „khad” koristile boje. Ne zna se hemijski sastav niti porijeklo boje ali je sigurno da je izvorna sirovina za bojenje bila prirodno porijekla. Tradicija bojenja slatkiša zadržala se i danas. Tek 1856. godine, kada je Perkins sintetizirao anilinsku ljubičasto-plavu boju, otvorio se put za sintezu sintetskih organskih boja od kojih se samo neke smiju koristiti u prehrani (Furia, 1968).

Također, fizikalno-hemijski postupci sušenja, soljenja, dimljenja i dodavanja konzervansa, poznati su kao vrlo stare metode konzerviranja u starom Egiptu, gdje se riba „maluka”, podvrgavala postupku fermentacije u svrhu konzerviranja. Postoje zapisi iz vremena grčko-rimskog carstva o proizvodnji konzerviranog sira postupcima koji odgovaraju današnjoj proizvodnji topljenih sireva. Međutim, sasvim novi pogledi na konzerviranje namirnica nastali su kada je Louis Pasteur (1822 - 1895) otkrio uzroke vrenja i kvarenja namirnica, pa je uveo pasterizaciju kao uspješnu metodu konzerviranja namirnica primjenjivu i danas.

Prve zapise o prehrambenim aditivima u današnjem smislu poimanja i njihovo zakonsko uređivanje spominje se početkom XX stoljeća u SAD-u a načela uređivanja, uključujući i toksikološka ispitivanja, Svjetska zdravstvena organizacija postavila je šezdesetih godina prošlog stoljeća (Katalenić, 2005).

2. ŠTA SU ADITIVI I ZAŠTO SE DODAJU NAMIRNICAMA?

Prehrambenim aditivima smatraju se tvari poznatog hemijskog sastava koje se ne konzumiraju kao hrana, niti su tipičan sastojak hrane, a dodaju se hrani u svrhu poboljšanja tehnološke performanse i održavanja senzorskih svojstava. Aditivi se dodaju hrani u postupku proizvodnje, tokom pripreme, obrade, prerade, oblikovanja, pakiranja, transporta i čuvanja. Moderna proizvodnja hrane ne može se zamisliti bez dodavanja aditiva, pod tačno utvrđenim uslovima i sa tačno utvrđenim razlogom. Količine koje se koriste za postizanje tehnološkog efekta mjere se u miligramima a samo nekoliko

aditiva dodaje se u hranu u gramskim količinama (Katalenić, 2008).

Prehrambenim aditivima ne smatraju se tvari kao što su: monosaharidi, disaharidi ili oligosaharidi, namirnice u osušenom ili koncentriranom obliku, uključujući arome dodate tokom pripreme hrane, tvari za pokrivanje ili oblaganje hrane koje nisu sastavni dio te hrane, proizvodi koji sadržavaju pektin, krvna plazma, bijeli ili žuti dekstrin, modificirani škrob, amonijev hlorid, jestiva želatina, mliječne bjelancevine i gluten, aminokiseline i njihove soli, kazein, inulin. Aditivima se također ne smatraju hemijska onečišćenja ili kontaminanti, neželjeni mikroorganizmi, dodaci hrani poput vitamina, minerala, začina, kuhinjska sol i sl. (Vrvilo J, 2013).

Aditivi se označavaju E-brojem kao potvrdom toksikološke evaluacije i klasifikacije pojedinog aditiva. Tvari slične aditivima, koje također imaju neku tehnološku ulogu u proizvodnji, nemaju E-broj i označavaju se na drugi način (arome i enzimi), dok se pomoćne tvari u procesu proizvodnje zbog načina djelovanja koji se razlikuje od djelovanja pravog aditiva pri proizvodnji hrane, ne trebaju označavati (Katalenić, 2008).

Proizvođači koriste aditive u hrani, ne samo zbog tehnoloških već i iz ekonomskih razloga: gubici nastali kvarenjem hrane znatno se smanjuju produženjem roka trajanja hrane, smanjuju cijenu proizvoda, skraćuju proces proizvodnje, što utiče na ostvarenje veće dobiti, omogućuju snabdijevanje tržišta nesezonskim i novim proizvodima. Hrana bez odgovarajućih aditiva gubi privlačnost, interes kupca, smanjuje konkurentnost

proizvoda i dobit proizvođača (Omerović I, 2017).

2.1. Uslovi dodavanja aditiva

Da bi mogli da se koriste u prehrambenoj industriji, aditivi moraju dobiti odobrenje za upotrebu koje uključuje veliki broj ispitivanja. Za svaki aditiv prvo se utvrđuje specifikacija koja sadrži sve relevantne podatke hemijskog sastava, osobine, metode identifikacije, a zatim se pristupa hemijskim, tehnološkim i toksikološkim ispitivanjima. Dobijeni rezultati na osnovu procjene predstavljaju osnovu za donošenje standarda i preporuka za njihovu eventualnu upotrebu (Omerović I i sar., 2017).

Aditivi i njihove mješavine mogu se dodavati hrani uz sljedeće uvjete: da su toksikološki evaluirani, da je njihova upotreba tehnološki opravdana, osim ako se konačni efekat ne može postići načinima koji su ekonomski i tehnološki primjenljiviji, da se dodaju hrani u količinama dopuštenim posebnim propisima, da se njihovim dodavanjem potrošač ne dovodi u zabludu u pogledu prave prirode, sastojaka ili prehrambene vrijednosti hrane, da bitno ne utiču na prirodno svojstveni okus i miris hrane kojoj su dodani, osim ako im to nije posebna namjena, da se njihovim miješanjem i dodavanjem hrani ne stvaraju toksične tvari tokom prerade, čuvanja i upotrebe (European Parliament and council Directive, 1989).

O upotrebi aditiva izjasnili su se i Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) kao i Organizacija za hranu i poljoprivredu (FAO) i donijeli temeljna pravila upotrebe aditiva:

1. aditiv se ne smije koristiti radi prikrivanja grešaka u procesu proizvodnje, odnosno

služiti za falsifikovanje sadržaja u svrhu obmane potrošača;

2. upotreba aditiva u proizvodnji osnovnih namirnica ili namirnica koje se sezonski uživaju mora biti ograničena;

3. aditivi ne smiju nepovoljno uticati na prehrambenu vrijednost namirnica i njihovih sastojaka; i

4. aditivi moraju biti sigurni po zdravlje potrošača (Baloš i sar., 2007).

Kod uvrštavanja na liste aditiva neophodno je navesti:

- ✓ specifični naziv aditiva i njegov E-broj;
- ✓ hranu kojoj se aditiv može dodati;
- ✓ uvjete upotrebe aditiva; i
- ✓ ograničenje upotrebe aditiva.

Uvrštavanjem nekog aditiva na važeću listu ne prestaju stručna praćenja i razmatranja svih primjedbi koje naknadno pristignu o djelovanju aditiva. Kod bilo kakve sumnje o mogućim štetnim efektima, aditiv se povlači sa liste i ponovo ide u proceduru ispitivanja (Vrvilo J, 2013).

3. VRSTE ADITIVA

3.1. Podjela aditiva prema porijeklu

Prema porijeklu razlikujemo prirodne i vještačke (sintetizirane) aditive.

3.1.1. Prirodni aditivi

Prirodni aditivi mogu biti biljnog, životinjskog i mineralnog porijekla, i aditivi iz mikroorganizama. Aditivi biljnog porijekla su: guar guma, sjemenke rogača, metil-celuloza, pektin, tragakanat guma, agar, alginska kiselina, karagenan i sl. Aditivi animalnog porijekla su:

životinjska želatina, folna kiselina, žučni ekstrakt, mono-i digliceridi, amino kiseline ... Aditivi mineralnog porijekla su: kalcij-karbonat, kalcij-fosfat, kalcij-sulfat, željezo-fosfat, jod, magnezij-hlorid, magnezij-oksidi, magnezij-fosfati itd..

3.1.2. Vještački/sintetizirani aditivi

Vještački aditivi sintetiziraju se hemijskim postupcima i mogu se sintetizirati od jednostavnih organskih i neorganskih spojeva. Primjeri tipičnih sintetiziranih aditiva su natrijev hidrogen-karbonat, acetatna kiselina, mravlja kiselina i drugi. Aditivi identični prirodnim aditivima sintetizirani su kao imitacija prirodnih sastojaka, kao npr. vanilin, askorbinska kiselina, limunska kiselina i dr. (Katalenić M, 2010).

Često se postavlja pitanje jesu li aditivi za čiju se proizvodnju koriste sirovine iz prirodnih izvora sigurniji od aditiva za čiju se proizvodnju koriste čisti sintetizirani hemijski spojevi. Aditivi koji se nalaze u prirodnim sirovinama, kao i aditivi sintetizirani hemijskim putem, podvrgnuti su kontrolisanom hemijskom postupku prilikom njihove proizvodnje, tako da razlika između ove dvije grupe u pogledu sigurnosti ne postoji (FAO/WHO, 2008). Sirovine iz prirode sadržavaju i prirodne tvari koje u zavisnosti od unesenih količina i učestalosti konzumacije mogu štetno utjecati na zdravlje. Tako npr. krompir sadržava solanin, gorki bademi sadržavaju cijanide, češnjak, smeđa gorušica i hren sadržavaju alil-izocijanat, bosiljak i komorač sadržavaju estragole, sladić sadržava glicirizinsku kiselinu koja povećava krvni pritisak, sirove gljive sadržavaju hidrazine koji se povezuju s nastankom tumora, školjke mogu sadržavati saksitoksin koji uzrokuje paralizu, itd. Ipak, vjerovatnoća da će se normalnom, uravnoteženom prehranom

unijeti količina spomenutih tvari koja bi mogla izazvati štetne efekte je zanemarljiva (Deshpande S, 2002).

3.2. Podjela aditiva prema namjeni

Prehrambeni aditivi u odnosu na namjenu razvrstani su u četiri grupe:

1. Sredstva koja sprječavaju kvarenje namirnica i sredstva za sprječavanje oksidacije (konzervansi i antioksidansi);
2. Sredstva za postizanje željenog okusa i mirisa namirnice (prirodne i vještačke arome, pojačivači aroma i sredstva za zaslađivanje);
3. Sredstva za poboljšanje izgleda i konzistencije namirnice (prirodne i vještačke boje, emulgatori, stabilizatori, zgušnjivači, sredstva za sprječavanje zgrudnjavanja i sredstva za postizanje klizavosti, baze, kiseline i soli, enzimski preparati);
4. Pomoćna sredstva u proizvodnji namirnica – sve podgrupe aditiva (sredstva za sprječavanje pjenušanja, katalizatori, pomoćna sredstva za bistrenje, filtraciju i adsorpciju, sredstva koja se koriste prilikom smržavanja, sredstva za kvašenje, sredstva za imobilizaciju enzima i nosači, sredstva za rastvaranje i ekstrakciju, modifikatori kristalizacije masti, gasovi i sredstva za tretiranje brašna (Omerović I, 2017).

3.3. Podjela aditiva prema funkcionalnim svojstvima

Utvrđene su sljedeće 22 funkcionalne klase aditiva:

1. Zaslađivači – Koriste se u hrani i pićima kao zamjena za šećer. Zaslađivači daju sladak okus hrani i piću ali i

manje energije od šećera. Razvrstavaju se na hranljive (zamjene za šećer) i na nehranljive (umjetna sladila) (Kulier, 2013). Najčešće upotrebljavana sladila su saharin (E954) i sorbit (E420).

2. Boje – tvari koje daju, pojačavaju ili obnavljaju boju u hrani, najčešće upotrebljavani aditiv kao boja je riboflavin (E101).

3. Konzervansi – tvari koje produžavaju trajanje hrane štiteći je od kvarenja uzrokovanog mikroorganizmima i/ili koji štite od razvoja patogenih mikroorganizama. Najčešće upotrebljavani konzervansi su sorbinska kiselina (E200) i benzojeva kiselina (E210).

4. Antioksidansi – tvari koje produžavaju trajanje hrane štiteći je od kvarenja uzrokovanog oksidacijom. Najčešće upotrebljavani antioksidansi su vitamin E i askorbinska kiselina (E300).

5. Kiseline – tvari koje povećavaju kiselost hrane i/ili joj daju kiseli okus. Najčešće upotrebljavane kiseline su mliječna (E270) i acetatna kiselina (E260).

6. Regulatori kiselosti – tvari koje mijenjaju ili kontroliraju kiselost ili bazičnost hrane. U praksi se najčešće upotrebljavaju limunska kiselina (E330) i vinska kiselina (E334).

7. Tvari za sprječavanje zgrudnjavanja – tvari koje dodatkom praškastim mješavinama ili hrani sprječavaju stvaranje većih nakupina. Najčešće upotrebljavane su kalcijev fosfat (E341) i soli masnih kiselina (E470b).

8. Tvari protiv pjenjenja – tvari koje sprječavaju ili smanjuju pjenjenje. Najčešće upotrebljavane tvari su mono i digliceridi masnih kiselina (E471).

9. Tvari za povećanje volumena – tvari koje povećavaju volumen hrane bez značajnog doprinosa povećanju energetske vrijednosti. Najčešće se upotrebljavaju celuloza (E460) i polidekstroza (E1200).

10. Emulgatori – tvari koje omogućavaju održavanje homogene smjese dviju ili više faza koje se inače ne mogu miješati kao što su ulje i voda u hrani. Najpoznatiji emulgatori su lecitin (E322) i mono i digliceridi masnih kiselina (E471).

11. Emulgatorske soli – tvari koje dispergiraju bjelančevine sadržane u siru i time doprinose homogenom razdvajanju masti i drugih sastojaka, a najčešće upotrebljavane su natrijev fosfat (E339) i natrijev citrat (E331).

12. Učvršćivači – tvari koje čine ili održavaju voće i povrće čvrstim ili hrskavim ili djeluju u interakciji s tvarima za želiranje kako bi stvorile ili učvrstile gel. Najčešće se upotrebljavaju kalcijev klorid (E509) i kalcijev sulfat (E516).

13. Pojačivači okusa - tvari koje pojačavaju postojeći okus i/ili miris hrane. Najčešće upotrebljavani pojačivač je glutaminska kiselina (E620).

14. Tvari za želiranje – tvari koje hrani daju teksturu stvaranjem gela. Najčešće upotrebljavana tvar za želiranje je pektin (E440).

15. Tvari za poliranje – tvari koje, kada se nanese na vanjsku površinu hrane, daju sjajan izgled ili stvaraju zaštitnu oblogu. Najčešće upotrebljavane tvari za poliranje su pčelinji vosak (E901) i kandeila (E902).

16. Tvari za zadržavanje vlage – tvari koje sprječavaju isušivanje hrane, a najčešće upotrebljavane tvari su sorbitol (E420) i glicerol (E422).

17. Modificirani škrobovi – tvari dobivene putem jednog ili više hemijskih postupaka jestivih škrobova fizikalnim ili enzimatskim postupcima, a mogu biti obrađeni ili izbijeljeni kiselinom ili bazom. Najčešće upotrebljavani modificirani škrob je monoškrobni fosfat (E1410).

18. Potisni gasovi - gasovi drugačiji od zraka koji potiskuju hranu iz spremnika. U praksi se najčešće upotrebljava ugljični dioksid (E290).

19. Tvari za rahljenje – tvari ili mješavine tvari koje oslobađaju gas i time povećavaju zapreminu tijesta. Najčešće upotrebljavana tvar je natrijev fosfat (E339).

20. Stabilizatori - obuhvataju tvari koje omogućavaju održavanje homogene raspršenosti dviju ili više tvari koje se u hrani međusobno ne miješaju, tvari koje stabiliziraju, zadržavaju ili pojačavaju postojeću boju hrane i tvari koje povećavaju sposobnost vezanja hrane. Najčešće upotrebljavani stabilizatori su lecitin (E322) i mono i digliceridi masnih kiselina (E471).

21. Zgušnjivači – tvari koje povećavaju viskoznost otopina ili hrane. Najčešće upotrebljavani zgušnjivač je škrob (E1404).

22. Tvari za tretiranje brašna - tvari drugačije od emulgatora koje se dodaju brašnu ili tijestu za poboljšanje njegovih svojstava pri pečenju. Najčešće upotrebljavane tvari za tretiranje brašna su askorbinska kiselina (E300) i natrijev tartarat (E335) (Vrvilo J, 2013).

4. DIREKTIVE O ADITIVIMA

Direktive o aditivima propisuju opšte sigurnosne i tehnološke kriterije za njihovu upotrebu u prehrambenim proizvodima. Propisuju liste aditiva

koje moraju biti prihvaćene, zajedno sa listama proizvoda u kojima se ti aditivi mogu koristiti. Također, postoje direktive koje propisuju kriterije čistoće aditiva, metode ispitivanja za verifikaciju tih kriterija, procedure uzimanja uzoraka, metode analize kao i zahtjeve za označavanje aditiva koji se kao takvi prodaju.

Direktive koje tretiraju ovo područje su:

- Direktiva 89/107/EEC, „obuhvatna” direktiva;
- Direktiva 94/35/EC, sladila;
- Direktiva 94/36/EC, boje;
- Direktiva 95/2/EC, izmijenjena i dopunjena sa Direktivom 96/85/EC; Direktivom 98/72/EC i Direktivom 2001/5/EC, koje se odnose na sve druge aditive koji nisu sladila i boje.

4.1. Direktiva 89/107/EEC, obuhvatna direktiva

Direktivom 89/107/EEC, obuhvaćene su tri direktive: sladila, boje i aditivi koji ne spadaju u sladila i boje, sa aspekta opštih, sigurnosnih i tehnoloških kriterija, vezanih za upotrebu aditiva u hrani. Direktiva propisuje, također, da proizvodi mogu sadržavati aditive koji nisu na listama za upotrebu, ali su bili prisutni, u skladu sa zakonom, u nekom sastojku koji je bio korišten u toku pripremanja. Ovo se naziva „prenošenje” aditiva. Isto tako, neki sastojak može sadržavati neki aditiv koji obično ne bi bio dopušten, ali će taj sastojak biti korišten u proizvodu u kojem će dotični aditiv biti dozvoljen, a što se naziva „obrnuto prenošenje” aditiva. Odredba „prenošenja” ne smije se

primjenjivati na proizvode za ishranu dojenčadi i beba.

4.2. Direktiva 94/35/EC, sladila

Direktiva 94/35/EC se primjenjuje na aditive za hranu koji joj daju sladak okus a sadrži sljedeće osnovne odredbe:

- Sladila se dozvoljavaju samo u proizvodima bez dodatnog šećera ili u proizvodima snižene energetske vrijedosti. Izraz „bez dodatnog šećera”, znači: bez bilo kojih dodatnih mono i disaharida, a „snižena energetska vrijednost” znači: sa energetskom vrijednošću koja je, u odnosu na originalni proizvod, snižena barem za 30 %. Sladila nisu dozvoljena u proizvodima za djecu manjeg uzrasta i dojenčad.
- Daje listu odobrenih sladila i specificira sladila koja se smiju dodavati u količini „quantum satis” i sladila za koja su propisani maksimalni granični sadržaji u određenim proizvodima.

4.3. Direktiva 94/36/EC, boje

Direktivom 94/36/EC se definišu boje kao „tvari koje daju ili vraćaju boju hrani, a uključuju prirodne sastojke prehrambenih proizvoda i prirodne tvari koje se, kao takve, normalno ne konzumiraju kao prehrambeni proizvodi i koji se obično ne upotrebljavaju kao karakteristični sastojci hrane”. Direktiva o bojama sadrži vrlo specifične propise o upotrebi boja u prehrambenim proizvodima, i sadrži sljedeće liste: lista dozvoljenih boja u hrani (ukupno 44 koje se mogu direktno prodavati potrošačima), lista prehrambenih proizvoda koji ne smiju sadržavati dodatak boje (33 kategorije namirnica),

lista prehrambenih proizvoda u kojima su dozvoljene samo neke boje (27 kategorija), lista od 10 boja sa vrlo ograničenom upotrebom u hrani, lista od 15 boja, uglavnom prirodnog porijekla, koje se općenito mogu dodavati prehrambenim proizvodima u količini „quantum satis”, ukoliko to nije zabranjeno u prethodnim prilogima, i lista boja koje se mogu koristiti do maksimalnog nivoa u određenim prehrambenim proizvodima.

4.4. Direktiva 95/2/EC, aditivi koji ne spadaju u boje i sladila

Ova Direktiva, izmijenjena i dopunjena direktivama 96/85/EC, 98/72/EC i 2001/5/EC, sadrži propise za upotrebu u hrani aditiva koji ne spadaju u sladila i boje. Direktiva ima šest priloga koji sadrže osnovne tehničke odredbe. Obuhvata oko 300 aditiva.

Prilog I sadrži dugu listu aditiva koji su općenito dozvoljeni u prehrambenim proizvodima u količinama „quantum satis”.

Prilog II uključuje 27 kategorija prehrambenih proizvoda koji mogu sadržavati ograničen broj aditiva iz Priloga I.

Prilog III propisuje uvjete upotrebe dozvoljenih konzervanasa i antioksidanata sa listom prehrambenih proizvoda i maksimalnim nivoima za svaki slučaj.

Prilog IV sadrži dugu listu ostalih aditiva koji su dozvoljeni uz ograničenja.

Prilog V daje listu od oko 90 dozvoljenih „nosača” i „prijenosnih rastvarača” od kojih se neki mogu koristiti samo za ograničene namjene.

Prilog VI daje listu aditiva koji su dozvoljeni u proizvodima za dojenčad i djecu manjeg uzrasta (Hromić H, Hromić S, 2005).

5. SADRŽAJ DEKLARACIJE PROIZVODA

Svaka etiketa prehrambenih proizvoda mora sadržavati podatke koji daju odgovore na sljedeća pitanja: Šta je u pakovanju? Koje su sirovine upotrijebljene? Kolika je neto težina proizvoda? Ko je proizvođač? Odakle je proizvođač? Sadržaj etikete je propisan, kao i veličina i oblik slova. Sirovine koje ulaze u proizvod moraju biti navedene redoslijedom zastupljenosti, što znači prvo ona komponenta koje ima najviše. Također, moraju se deklarirati svi upotrijebljeni aditivi u količinama prema redoslijedu i zastupljenosti. Deklaracija sirovinskog sastava je najvažniji dio svake etikete. Nakon navođenja sirovina, slijedi nabranje aditiva. Etikete na prehrambenim proizvodima koji su namijenjeni izvozu u zemlje EU moraju sadržavati i nutritivne podatke koji se stavljaju u poseban okvir. Podaci moraju biti rezultat hemijske analize. Nutritivni dio etikete daje detaljan uvid u ono šta se unosi u organizam i naročito je koristan dijabetičarima, sportistima i drugim posebnim kategorijama potrošača. Osim toga, poznato je da neke namirnice sadrže alergene. Takve namirnice ili proizvodi, u kojima se oni nalaze kao komponente, trebale bi na etiketama nositi upozorenje. Poseban problem su alergije na neke vještačke boje, zaslađivače i druge aditive, posebno kod djece. Zbog svega navedenog veoma je važno poštovanje propisa o deklarisanju proizvoda (Baloš D. i sar., 2007).

6. ISTRAŽIVANJA O ŠTETNIM EFEKTIMA ADITIVA

Većina prehrambenih aditiva se koristi u svakodnevnoj upotrebi, dok za neke od njih je dokazano da su toksični.

Migrena, alergije, astma, poremećaji ponašanja djece i debljina povezuju se s aditivima u prehrani. Ispitivanja njihove toksičnosti provode se testiranjem na životinjskim modelima. Najčešći dokazani poremećaji su alergije i netolerancija na hranu (Vrhovac i sar., 2008).

Norveška znanstvena komisija za sigurnost hrane istraživala je unos zaslađivača u napicima i zaključila da je unos acesulfama K vrlo blizu ADI u prehrani male djece, ne računajući unos iz drugih izvora. Kako su takva pića veoma često konzervirana i dozvoljena za malu djecu do 4 godine, unos konzervansa benzoata prelazi dopušteni ADI. Ovo je važan podatak jer u dnevni unos nije računat unos benzojeve kiseline iz kozmetičkih proizvoda i sirupastih lijekova (Anderson FL, Husoy T, 2007).

Istraživanje koje je prije nekoliko godina provedeno u deset zemalja Europske Unije pokazalo je da djeca unose u organizam dva puta više fosforne kiseline i 7,7 puta više aluminij-sulfata (Lerotić D, Vinković-Vrček I, 2005).

Znanstveni institut iz Bologne „The cancer research centre of the European Foundation of Oncology and Environmental sciences B. Ramazzini” objavio je studiju o sladilu aspartamu 2005. i 2006. godine u kojoj je dokazano da je aspartam visoko potentna kancerogena tvar koja uzrokuje maligne tumore kod životinja, leukemiju/limfome posebno kod ženki štakora, rak mokraćnih puteva i perifernih živaca (Soffritti M, Belpoggi F, 2005).

Najviše pažnje izazvali su radovi koji su povezivali određene aditive s promjenom ponašanja kod djece. Prvi radovi o toj temi objavljeni su 1978. godine a kasnije 2004., 2005. i 2007.

godine. Istraživači su dodavali boje u pojedine napitke za djecu, kako bi se na taj način tokom dana boje unijele u organizam, a potom pratio njihov efekat na ponašanje djece od tri, osam i devet godina.

Međutim, 2008. godine EFSA je objavila da se navedeno istraživanje koje se odnosilo na utjecaj pojedinih bojila (E102, E104, E110, E124, E129, E122) i konzervansa E211 na ponašanje djece ne može uzeti kao konačan odgovor jer se ne odnosi na cijelu populaciju, podaci o osjetljivosti na pojedine boje nisu dobro razrađeni u istraživanju, te da je kliničko značenje promatranih efekata nejasno, pošto nije poznato da li te male promjene u koncentraciji i aktivnosti mogu ometati obavljanje školskih zada-taka i ostale intelektualne funkcije kod djece. Odbor EFSA-e zaključuje da stu-dija ne može biti osnova za promjenu ADI-a ili zabrane spomenutih boja ili natrij-benzoata (Katalenić M, 2008).

Aditiv karagenan se koristi kao emulgator i zgušnjivač hrane. Najnovija studija iz 2012. godine je pokazala da karagenan mijenja bakterijsku floru u crijevima i uzrokuje zapaljenje koje dalje može uzrokovati kolitis ili sindrom iritabilnih crijeva. Prisutan je u velikom broju prehrambenih proizvoda: u sladoledu, jogurtu, pavlaci, nekim vrstama sireva, konzerviranim supama, bademovom, sojinom i kokosovom mlijeku, organskim sokovima itd.

Za sljedeće aditive je također dokazan štetan uticaj na zdravlje ljudi, npr. E220, 221, 232, 224 izazivaju probleme u radu crijeva, E230, 231, 232, 233 izazivaju kožne bolesti, E220 uništava vitamin B12, E320 i 321 povećavaju kolesterol, E311 i 312 iritiraju nerve a E330 izaziva upalu usne šupljine (Omerović I, 2017).

7. ZAKLJUČAK

Upotreba aditiva u prehrambenoj industriji dala je značajan doprinos u obezbjeđivanju dovoljne količine hrane za ishranu stanovništva, kako u kvalitativnom tako i u kvantitativnom smislu. Međutim, zaštita zdravlja je uvijek ispred ekonomskog interesa pa sve namirnice po zakonu moraju biti zdravstveno ispravne za humanu upotrebu.

Pri upotrebi aditiva, proizvođač prehrambenog proizvoda treba strogo voditi računa da je upotrijebljeni aditiv odobren direktivom i da je dodat u dozvoljenoj, tačno specificiranoj količini. Postoje četiri osnovne direktive koje tretiraju područje aditiva namijenjenih za prehrambene proizvode. To su horizontalne direktive: 89/107/EEC, „obuhvatna „ direktiva, direktiva za sladila, 94/35/EC, direktiva za boje, 94/36/EC i direktiva 95/2/EC, izmijenjena i dopunjena sa direktivama 96/85/EC, 98/72/EC i 2001/5/EC.

Aditivi u kontrolisanim količinama su sigurni po zdravlje za većinu ljudi ali postoje istraživanja koja pokazuju da neki aditivi mogu imati i neželjene efekte, poput alergija, netolerancije na hranu, migrena, astme, debljine i poremećaja ponašanja kod djece.

Odgovorne ustanove, industrija hrane i naučnici neprestano proučavaju efekte aditiva na zdravlje. Na svakom pojedincu je, ipak, da izabere kako će da se hrani a na odgovornima i prehrambenoj industriji je obaveza davanja što tačnijih informacija u vezi dodataka ishrani, uključujući i njihovo navođenje na deklaracijama. Ove informacije su neophodne kako bi postojala mogućnost izbora za svakog pojedinca.

8. LITERATURA

- Anderson FL, Husoy T., Impact on health when sugar is replaced with intense sweeteners in soft drinks, „soft“ and nectar, Report 1:2007, Norway, Vitenskapskomiteen for mattrygghet, Nordberg TrykkAS, 2007.
- Baloš D, i sar., Poboljšanje kvaliteta namirnica primjenom aditiva, Kragujevac, 2007.
- Deshpande SS, Handbook of Food Toxicology, New York- Basel, Marcel Dekker, Inc.: 2002.
- European Parliament and council Directive (89/107/EEC) on the approximation of the laws of the Member States concerning food additives authorized for use in foodstuffs intended for human consumption of 21. December 1988, OJ L 40, 11.2.1989, 27
- FAO/WHO, Summary report of the sixty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 2008.
- Furia ET, Handbook of food additives, Cleveland Ohio:The Chemical Rubber Co.; 1968.
- Hromić H, Hromić S, Aditivi za hranu i Evropske direktive, Fojnica, 2005.
- Katalenić M, Aditivi i hrana, Medicus, Vol. 17 No. 1-Nutricionizam, Zagreb, 2008.
- Katalenić M, Aditivi, hrana i potrošač, Hrvatski savez udruga za zaštitu potrošača, Zagreb, 2005.
- Katalenić M, Kemijske i fizikalne opasnosti u hrani: Prehrambeni aditivi, HAH, Osijek, 2010.
- Kulier I, Što i kako jedemo? Naklada Ulis, Rijeka, 2013.
- Lerotic D, Viković-Vrček I, Šta se krije iza E-brojeva, Zagreb – Split, 2005.
- Omerović I i sar., Međunarodni sistem procjene rizika upotrebe prehrambenih aditiva, Čačak, 2017.
- Omerović I., Značaj i upotreba prehrambenih aditiva i njihov uticaj na zdravlje, Beograd, 2017.

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

SEDMI SIMPOZIJ: "POMOĆNA LJEKOVITA SREDSTVA I DODACI PREHRANI"

Soffritti M, Belpoggi F, Long-term carcinogenicity bioassay to evaluate the potential biological effects, in particular carcinogenic, of aspartame administered in feed to Sprague - Dawley rats, Unpublished report of the European Foundation of Oncology and

Environmental Sciences „B. Ramazzini”, Bologna, 2005.
Vinković-Vrček I, Lerotić D, Aditivi u hrani, Školska knjiga, Zagreb, 2010.
Vrhovac B i sar., Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb, 2008.
Vrvilo J, Prehrambeni aditivi, Split, 2013.

FOOD ADDITIVES – ADVANTAGE OR DISADVANTAGE?

Halida Mahmutbegović

PZU „Ibn Sina“, Ismeta Mujezinovića 29, 75000 Tuzla; Bosna i Hercegovina

ABSTRACT

Food additives are substances of known chemical composition, which are not a typical food ingredient. They are added to food during its production, preparation, formulation, processing, packaging, transport and storage. The additives are marked with an E-number to confirm its toxicological evaluation and classification.

We use additives because of: the technological reasons, to preserve the nutritional value of food, for longer shelf life of food, to achieve better organoleptic properties, to increase biological value of food, etc. Modern food production cannot be imagined without food additives, used under well-defined conditions and reasons.

If additive is on a valid list, that does not mean that the expert monitoring and consideration of all comments that subsequently come about the additive is not important. Health protection is always ahead of the protection of economic interests. If there is any doubt about the possible adverse effects, the additive is withdrawn from the list and goes back to the test procedure. The most common proven disorders caused by additives are allergies, food intolerance, migraines, asthma, obesity and behavioral disorders in children.

Responsible institutions, the food industry and scientists are constantly studying the effects of additives on human health. However, it is up to each individual to choose how they will be fed. Food industry is responsible to provide as accurate information as possible about nutritional supplements, including their declaration. These information are necessary for every individual in order to be able to make choices.

The aim of this paper is to examine the types and classifications of additives, the legal directives applied to them, to determine the conditions and objectives of their addition, and the positive and / or negative effects they cause.

Keywords: additives, food, health, declaration, directives

Corresponding author: Halida Mahmutbegović

Phone: +387 62 368 475

E-mail: halida_mahmutbegovic@hotmail.com

HRANA I DODACI PREHRANI KOD MIKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA *DIABETES MELLITUSA*

Mirha Skakić¹, Nina Lipić¹, Jelena Stojanović², Sulejman Beširović³

¹ *Univerzitet u Tuzli, Tehnološki fakultet, master studij Nutricionizam, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla;* ² *JZU Specijalna bolnica za hroničnu psihijatriju, Gornjani 99, 74000 Modriča;* ³ *JZU Banja „Ilidža“, Hazna bb, 76250 Gradačac*

SAŽETAK

Uvod: Mikrovaskularne komplikacije, kao posljedica diabetes mellitusa (DM), uključuju: retinopatiju, nefropatiju i polineuropatiju. Komplikacije su uglavnom posljedica ateroskleroze. Liječe se medikamentoznim metodama, a podršku liječenju mogu dati hrana i dodaci prehrani, kao i promjena životnih navika.

Cilj rada: Cilj rada je prikupiti podatke o hrani i dodacima prehrani koji se koriste u podršci liječenju mikrovaskularnih komplikacija.

Metodologija: Metodologija se sastojala u prikupljanju, sistematizaciji i analizi podataka o hrani i dodacima prehrani koji se koriste kao podrška liječenju mikrovaskularnih komplikacija kao posljedica DM.

Rezultati: Za ublažavanje mikrovaskularnih komplikacija preporučuje se hrana i dodaci prehrani koji sadrže: alfa-lipoičnu kiselinu, zatim koenzim Q10, i antioksidanse (vitamini C i E i cink). Iz grupe biljnih antioksidanasa, koji imaju potencijal da štite mikrokapilare, posebno su značajni: antocijani, proantocijanidini, piknogenoli, fenolne kiseline, kvercetin i rutin, te iz grupe karotenoida likopen.

Ishrana treba da bude bogata vitaminima, mineralima, dijetetskim vlaknima, a da sadrži malo zasićenih masti i holesterola. Unos dijetetskih vlakana se ostvaruje putem kuhanog, zamrznutog ili svježeg voća i povrća. Te namirnice su dobar izvor vitamina C, E, β-karotena, magnezija i fitohemikalija. Potrebno je ograničiti unos pohovane i pržene hrane, gaziranih napitaka i šećernih sirupa.

Smanjenje rizika također uključuje: izbjegavanje stresa, kvalitetan san, fizičku aktivnost, smanjenje tjelesne mase, izbjegavanje poroka (alkohol, cigarete, kofein).

Zaključak: Prvi izbor dodataka prehrani su: alfa-lipoična kiselina, koenzim Q10, te vitamini C i E i cink. Osim dodataka prehrani preporučuje se pravilna prehrana uz vrste hrane koje sadrže antioksidanse, antikoagulanse i alfa-lipoičnu kiselinu. Pravilna prehrana i pozitivne životne navike smanjuju rizik od nastanka mikrovaskularnih komplikacija.

Ključne riječi: mikrovaskularne komplikacije, hrana, dodaci prehrani

Autor za korespondenciju: Mirha Skakić

Telefon: +387 62 510 144

E-mail: skakicmirha@gmail.com

1. UVOD

Diabetes mellitus (DM) ili šećerna bolest je posljedica smanjenog lučenja inzulina uz veću ili manju perifernu rezistenciju na inzulini s posljedičnom hiperglikemijom. Ovaj poremećaj nastaje kada gušterača prestane potpuno ili djelimično proizvoditi hormon inzulini ili proizvedeni inzulini nije efikasan u organizmu. Rani simptomi, polidipsija, poliurije i polifagija, posljedica su hiperglikemije. U kasnije komplikacije spadaju promjene na krvnim sudovima i sklonost infekcijama. Liječe se lijekovima a podršku daju pravilna prehrana i fizička aktivnost. Najveći broj oboljelih od mikro i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa registrovan je u sedmoj deceniji života. Danas postoji skoro 250 miliona ljudi sa dijabetesom u svijetu. Cilj rada je prikupiti podatke o hrani i dodacima prehrani koji se koriste u podršci liječenju mikrovaskularnih komplikacija. Stoga, u ovom radu je prikazan pregled naučno dokazanih činjenica o specifičnostima nastanka mikrovaskularnih komplikacija kao posljedica *diabetes mellitus*, te uticaj određene hrane i podataka prehrani na prevenciju i liječenje istih.

1. MIKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE KOD DIABETES MELLITUSA, VRSTE I MEHANIZAM NASTANKA

Povišene vrijednosti glukoze u krvi pokreću specifične enzimske procese koji dovode do povećane propustljivosti unutrašnjeg zida krvnih sudova (Baretić, 2017). Svaka od komplikacija ima poseban mehanizam nastanka, što zavisi od krvnih sudova koji su zahvaćeni

oštećenjem pa se tako razlikuju: retinopatija (zahvaćene arteriole i venule oka), nefropatija (zahvaćene arterije bubrega) i polineuropatija (zahvaćene arterije koje snabdijevaju nerve) (Kanski, 2002).

- **Retinopatija.** Vodeći je uzrok sljepila u SAD. Kod većine pacijenata nastaje 10-15 godina poslije pojave dijabetesa. Dva su mehanizma nastanka retinopatije: mikrovaskularna okluzija koja za posljedicu ima ishemiju retine i mikroovaskularno propuštanje sa posljedicom nastanka edema retine i intraretinalnih hemoragija (Kanski, 2002). Proširenost retinopatije i gubitak vida su povezani sa kontrolisanjem nivoa šećera u krvi i dužinom trajanja šećerne bolesti (Jusufović i sar., 2013). Ostali faktori rizika su: trudnoća, sistemska hipertenzija, nefropatija, starosna dob, debljina, hiperlipidemija i pušenje (Bušić i sar., 2014). Postoje dva oblika: neproliferativna i proliferativna retinopatija (Hadžić i sar., 1989).

- **Nefropatija.** Kao razlozi nastanka nefropatije najčešće se spominju: interakcija topljivih faktora (faktor rasta, angiotenzin II, endotelin, proizvodi glukolizacije), hemodinamske promjene u bubrežnoj mikrocirkulaciji i strukturne promjene glomerula (Vrhovac i sar., 2003). Proteinurija je rani znak nefropatije a nakon nekoliko godina može se očekivati bubrežna insuficijencija srednjeg do težeg stepena (Kumar i sar., 2010). U slučaju porasta proteina u mokraći, potrebno je smanjiti unos proteina hranom, obično na 0.5 g/kg tjelesne težine (Stanišić, 2018). Nastale promjene su ireverzibilne (Vrhovac i sar., 2003).

- **Neuropatija.** U mehanizmu nastanka neuropatije, smatra se da dolazi do pretvaranja glukoze u sorbitol, čija se koncentracija značajno povećava u

ćelijama. Istovremeno se udio mioinozitola u ćelijskim membranama smanjuje, zbog čega slabi aktivnost kalijsko-natrijske (K-Na) ATP-aze nervnih ćelija, uz prisustvo drugih neželjenih faktora (Vrhovac i sar., 2003). Posebna komplikacija do koje dolazi je polineuropatija. Naime, dolazi do oštećenja perifernih nerava, demijelinizacije, oštećenja zaštitnog sloja na Schwannovim vlaknima (S. Dilić, 2011). Na razvoj neuropatija utiče trajanje dijabetesa i stepen regulacije bolesti (Vrhovac i sar., 2003), kao i oksidativni stres, metabolizam lipida i starost bolesnika (Kostić, 2009). Mogu biti oštećeni: periferni živci (periferna polineuropatija), rjeđe pojedini živci (mononeuropatija), autonomni živci (autonomna neuropatija), korijeni živaca (radikulopatija ili dijabetička amiotrofija), kičmena moždina (mijelopatija), mozak (encefalopatija). Izbjegavanje alkohola, davanje vitamina i simptomatska terapija su jedina sredstva kojima se danas raspolaže u liječenju ovih komplikacija (Stanišić, 2018).

- **Ostale komplikacije**

Dijabetičko stopalo – Prema vodećem uzroku razlikujemo: neuropatsko i angiopatsko stopalo.

Radi se o hroničnom ulkusu kožnog tkiva u čijoj se dubini nalazi zaraženo nekrotično tkivo (Hadžić i sar., 1989). Najvažnije su prevencija i pravilna higijena stopala (Stanišić, 2018). Preporučuje se nošenje udobne obuće i čuvanje od povreda (Hadžić i sar., 1989).

Dijabetička makroangiopatija – Ateroskleroza krvnih žila je česta komplikacija a njenom razvoju pridonose poremećaji metabolizma lipida i povišeni krvni pritisak koji su česti kod oboljelih od DM-a (Vrhovac i sar.,

2003). Dijabetička makroangiopatija je komplikacija dijabetesa koja primarno dovodi do oštećenja cerebralnih, koronarnih, bubrežnih i perifernih arterija (Hadžić i sar., 1989).

2. NEFARMAKOLOŠKE MJERE

2.1. Fizička aktivnost

Fizička aktivnost utiče na regulaciju hipertenzije, redukciju tjelesne mase, povećanje potrošnje energije, poboljšava inzulinsku osjetljivost te snižava razinu glukoze u krvi (Lesinger, 2017). Preporučuju se 3 segmenta fizičke aktivnosti i to: aerobne aktivnosti, vježbe snage i vježbe istezanja. Kod osoba koje su na inzulinskoj terapiji neophodno je misliti na potrebe smanjivanja doze inzulina i unosa dodatnih ugljikohidrata prije i/ili tokom fizičke aktivnosti kako bi se smanjio rizik od nastanka hipoglikemije. Savjetuje se fizička aktivnost tri do pet puta sedmično, po 30 do 45 minuta (Baretić, 2017).

2.2. Pozitivne prehrambene navike

Bolesnicima je važno objasniti da je pravilna prehrana dio postupka liječenja, te da je regulacija šećerne bolesti i uspjeh liječenja povezan s prehranom. Prehrana mora biti prilagođena pojedincu (Lesinger, 2016). Kod mikrovaskularnih komplikacija treba mijenjati loše životne navike, izbjegavati brzu hranu, slatka i gazirana pića. Neki stručnjaci preporučuju i restrikciju proteina na $\leq 0,8$ g/kg/dan kako bi se spriječilo napredovanje početne nefropatije (MSD, 2014).

2.3. Priprema jela kod mikrovaskularnih komplikacija

Na dijabetes se može značajno uticati pravilnom prehranom, uporedo sa redovnom terapijom. Fokus treba staviti na unos dovoljnih količina: voća, povrća, integralnih žitarica, obroka koji su bogati mahunarkama (npr. grah i grašak), te mliječnih proizvoda s malim udjelom masti (npr. mlijeko i sir) (Colberg i sar., 2016), a neophodno je i koristiti namirnice bogate vlaknima, ribu i druge namirnice bogate nezasićenim masnim kiselinama (Evert AB i sar., 2014). Unos dijetetskih vlakana se ostvaruje putem kuhanog, zamrznutog ili svježeg voća i povrća. Te namirnice su dobar izvor vitamina C, E, β-karotena, magnezija i fitohemikalija (Stanišić, 2018). Od ulja na kojima se sprema hrana, preporučuje se korištenje maslinovog i kikirikijevog ulja. Prilikom unosa kuhinjske soli, cilj je unos manje od 2.300 mg natrija dnevno (Evert AB i sar., 2014). Često predložena metoda je „ploča metoda“. Pri planiranju ishrane uzima se u obzir visina, težina, spol, starost i nivo aktivnosti osobe (Wheeler ML i sar., 2014).

3. FARMAKOLOŠKE MJERE

3.1. Hrana, sastojci hrane i njihov uticaj na mikrovaskularne komplikacije

Određeni vitamini, minerali i prirodni nutrijenti imaju važnu ulogu u kontroli i prevenciji mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa.

Alfa-lipoična kiselina (ALA) – Koristi se zbog svojih antioksidativnih osobina i mogućnosti kontrole glikemije ali je

rjeđe korištena kao metoda za smanjenje lipida (Gosselin i sar., 2019). Može pomoći u zaštiti ćelija jetre i mozga, te sprječavanju nastanka katarakte, a djeluje i kao opšti antioksidans (Rochette i sar., 2015). Iako se ALA u organizmu proizvodi u malim količinama, većinom se unosi hranom. Hrana bogata alfa-lipoičnom kiselinom: špinat, meso, jetra, pivski kvasac, brokula, bubrezi i krompir (Ashwell i sar., 2008).

Koenzim Q10 – To je prirodna tvar koja se proizvodi u našem organizmu a pripada skupini kvinona. Nalazi se u svim živim bićima a koncentriran je u mesu, ribi, orašastim plodovima i ulju (Littarru i Tiano, 2010). Glavna uloga koenzima Q10 je da bude katalizator metabolizma (Kharaeva i sar., 2009), pomaže u poništavanju slobodnih radikala koji oštećuju ćelije (Sunkara i Raizner, 2019), štiti organizam od nastanka ugrušaka krvi, može sniziti krvni pritisak, smanjiti učestalost nepravilnih otkucaja srca i ublažiti anginu pectoris (Belcaro i sar., 2010).

Vitamin C – On je glavni antioksidans topiv u vodi (Sunkara i Raizner, 2019). Pomaže u jačanju kapilara i ćelijskih membrana a neophodan je za stvaranje kolagena. Također, potiče migraciju neutrofila na mjesto infekcije, pojačava fagocitozu i stvaranje oksidanata te ubijanje mikroba (Carr i Maggini, 2017). Dobar su izvor vitamina C agrumi i sokovi od agruma, brokula, tamnozeleno lisnato povrće, jagode i kivi (Ashwell i sar., 2008), chilli papričice, crvena i zelena paprika, kelj, papaja, karfiol, ananas. Vitamin C izrazito je osjetljiv na uticaj zraka, vode i povišene temperature (Knekt i sar., 2004).

Vitamin E – Ovo je uobičajeni naziv za skupinu srodnih tvari, poznatih i kao tokoferoli. Štiti ćelijske membrane,

pomaže organizmu u iskorištavanju vitamina K i selen (Kharavaeva i sar., 2009). Mehanizam djelovanja jest smanjivanje razine LDL holesterola i sprečavanje nastanka ugrušaka krvi (Sunkara i Raizner, 2019). Budući da je E vitamin topljiv u mastima, najviše ga ima u ulju pšeničnih i kukuruznih klica, orašastim plodovima i sjemenkama (npr. lješnjaci, badem, suncokretove sjemenke) (Ashwell i sar., 2008), biljnim uljima, obogaćenom palminom ulju, suncokretovom ulju, žumancu jaja i zelenom lisnatom povrću (Zoltner, 2019).

Cink – Ovo je esencijalni mineral prisutan u svim organima i tkivima kao i tjelesnim tekućinama. Ljudsko tijelo sadrži 2 do 3 g cinka (Ervin i sar., 2002). Koncentriran je u mišićima, kostima, koži, bubrezima, jetri, gušterači, očima, a kod muškaraca i u prostati (Mahan i Escott-Stump, 2008). Cink štiti organizam od prehlade, gripe, konjunktivitisa i drugih zaraznih bolesti. Budući da povećava razinu inzulina, vidljivo je njegovo povoljno djelovanje kod dijabetičara (Sunkara i Raizner, 2019). Mnogo ga ima u govedini, svinjetini, jetri, peradi, jajima i plodovima mora (Mahan i Escott-Stump, 2008). Dobar izvor su i sir, mahunarke, orašasti plodovi i pšenične klice, ali se iz takve hrane slabije apsorbira zbog prisustva fitata i vlakana (Ashwell i sar., 2008).

Biljni antioksidansi:

Antocijani jesu pigmenti rastvorljivi u vodi koji se mogu javljati u raznim bojama (crvenoj, ljubičastoj ili plavoj) u zavisnosti od pH vrijednosti. Biljke bogate antocijaninima su mnoge vrste iz roda *Vaccinium* poput borovnica i brusnica, vrsta iz roda *Rubus* poput malina i kupina, kao i riža, grožđe,

crveni kupus i latice ljubičice. Manje ih ima u bananama, grašku, kruškama i krompiru (Andersen, 2006). Pored uloge da pokazuju antioksidacijska dejstva i zaštitu od UV zraka, antocijanini imaju i jak zaštitni efekat na krvne sudove. Njihova jačina je čak i do 50 puta veća od vitamina E (Mazza, 2007).

Proantocijanidini jesu velika skupina bioflavonoida. To su uglavnom plavi i ljubičasti pigmenti u brojnim biljkama (Scalbert i sar., 2005). Podižu razinu vitamina C u organizmu, smanjuju krhkost i propusnost kapilara, neutraliziraju slobodne radikale i sprječavaju razaranje kolagena (Walle i sar., 2005). Pomažu u čuvanju funkcija očiju. Najviše ih ima u crnom ribizu, borovnicama i crnom vinu (Kadoić, 2015).

Folna kiselina je nutrijent koji osigurava normalan rast i razvoj a posebno je važna za funkciju nervnog i probavnog sistema, spolnih organa te stvaranje bijelih krvnih ćelija (Rohdewald i Passwater, 2015). Najbolji izvori folne kiseline su: teleća jetra, leća, pšenične klice, šparoge, špinat, grah, raštika, cvekla, grašak, brokula, prokulice, avokado, bundeva, cvjetača, mahune, tikvice, banana, celer, kupus, paradajz, limun, paprika, zelena salata, klice (Walle i sar., 2005).

Flavonoidi su antioksidacijske aktivne tvari. Te su tvari prije imale naziv piknogenoli. Piknogenol je jedan od proantocijanidina koji se nalazi u kori primorskog bora. Ima veoma jak uticaj na krvne sudove pa se smatra neophodnim u svakodnevnoj upotrebi (Rohdewald i Passwater, 2015).

Kvercetin spada u skupinu bioflavonoida koji su široko rasprostranjeni u svijetu biljaka. Nalazi se u mnogim namirnicama, među ostalim, u luku,

jabuci, bobičastom voću, kupusnjačama, raznim sjemenkama, crnom čaju, crnom vinu (Singhal i sar., 1995). Istraživanja su pokazala da djeluje protuupalno, antialergijski, antireumatski, antivirusno i antikarcinogeno, a poznata su i njegova pozitivna djelovanja na razvoj dijabetesa i njegovih posljedica (Hertog i sar., 1993).

Rutin jest bioflavonoid kojega se može naći u heljdi i nekim drugim biljkama. Smatra se jednim od najvažnijih bioflavonoida, te da jača kapilare i pomaže uklanjanju proširenih vena ali i da može smanjiti štetnost LDL holesterola i smanjiti rizik od kardiovaskularnih bolesti (Scalbert i sar., 2005).

Likopen je biljni pigment iz skupine karotenoida koji je zaslužan za žarko crvenu boju paradajza (Stanišić, 2018). Osim u paradajzu ulazi u sastav crvene mrkve, lubenice i papaje ali nema ga u trešnjama i jagodama (za njihovu boju zaslužni su antocijani).

3.2. Dodaci prehrani i njihov uticaj na mikrovaskularne komplikacije

Dodaci prehrani mogu biti efikasna dodatna strategija u kreiranju zdravog načina života i podrška lijekovima kod predijabetičara i dijabetičara (Bakhiya i sar., 2018).

Alfa-lipoična kiselina: Za liječenje određenog metaboličkog poremećaja uglavnom se uzima doza od 100 do 200 mg tri puta na dan. Ukoliko se koristi kao opšta antioksidacijska podrška, mogu se uzimati i manje doze – od 50 do 150 mg na dan. Može se uzimati sa hranom ili bez nje (Ashwell i sar. 2008).

Koenzim Q10: Uobičajena dnevna doza koenzima Q10 za odrasle iznosi 30-120 mg, iako pojedina zdravstvena stanja mogu zahtijevati i veće doze.

Istraživanja pokazuju da je sasvim siguran u dozama od 500 do 1200 mg na dan (Littarru i Tiano, 2010). Kod bolesti srca i krvnih sudova korisne su doze od minimum 100 mg na dan. Taj dodatak prehrani se uzima ujutro i navečer a apsorpcija je bolja ako se uzima sa hranom. Koenzim Q10 treba uzimati duže vrijeme jer se rezultati mogu primijetiti tek nakon osam sedmica ili čak više (Ashwell i sar., 2008). Od nuspojava se rijetko može pojaviti osjećaj težine u želucu, dijareja, mučnina ili gubitak apetita (Sunkara i Raizner, 2019).

Vitamin C: Kod mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti tipa I otežan je transport vitamina C u ćelije pa se preporučuje uzimanje doze od 1000 do 3000 mg na dan. U svrhu održavanja zdravlja i prevencije komplikacija, optimalna doza je 200-500 mg dnevno (Ashwell i sar., 2008). Najčešće je u obliku askorbinske kiseline (Jašić, 2013). Prirodna i sintetska askorbinska kiselina hemijski su identične molekule i nema poznatih razlika u njihovoj biološkoj aktivnosti ili bioraspoloživosti (Knekt i sar., 2004).

Vitamin E: Prirodna forma vitamina E je aktivnija od sintetske. U svrhu kompenzacije niske aktivnosti, sintetski vitamin E dodaje se u višoj dozi (Stampfer i sar., 1993). Institut za medicinu američke Akademije znanosti (*Food and Nutrition Board of the National Academy of Science*) preporučuje dnevnu dozu od 15 mg vitamina E (22 IJ) umjesto dosadašnjih 8 mg, što je povećanje od 88 %, uz maksimalni dnevni unos 1000 mg (1500 IJ). Najbolja apsorpcija vitamina E je u suplementima koji su u tekućem (uljnom) obliku ili u obliku uljnih kapsula (Zoltner, 2019. i Ashwell i

sar., 2008). Osobe starije od 50 godina trebale bi ga uzimati svakodnevno (Zoltner, 2019).

Cink: Preporučuje se unos od 7 mg za žene i 9.5 mg za muškarce za očuvanje zdravlja, a doza od 15 mg jedanput na dan u svrhu terapijskog dodatka (Ashwell i sar., 2008). Neadekvatna i jednolična prehrana kakva prati moderan tempo života često ima za posljedicu neunošenje preporučenih 7-10 mg (RDA) dnevno i to posebno među starijom populacijom (Mahan i Escott-Stump, 2008).

Ostali dodaci:

Piknogenol: za lošu mikrovaskularnu cirkulaciju preporučuje se 45-360 mg dnevno ili 50-100 mg triput na dan, za retinopatiju, uključujući onu povezanu s dijabetesom 50 mg triput na dan. Koristi se oralno, u obliku kreme i kao prah (Rohdewald i Passwater, 2015).

Folna kiselina (vitamin B9): Unos ove kiseline tj. vitamina ili multivitaminskog pripravka, a u novije vrijeme kombinacija s aktivnim oblikom 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF), u obliku dodatka prehrani u perikonceptijskom razdoblju značajno smanjuje rizik od defekata neuralne cijevi (Walle i sar., 2005).

Kvercetin: U normalnoj i ispravnoj ljudskoj prehrani sadržaj kvercetina najčešće se kreće od 15 do 500 mg dnevno, što ima izuzetno preventivno značenje za zdravlje ljudi a ograničenja prilikom konzumacije putem hrane ne postoje. Terapijske doze se smiju uzimati samo pod liječničkom kontrolom (Hertog i sar., 1993).

Karotenoidi (likopen): Iako vrlo rijetko, u slučaju prekomjernog unosa ovoga pigmenta može se javiti likopenemija (ADA, 2019).

4. ZAKLJUČAK

Podršku liječenju mikrovaskularnih komplikacija kao posljedice *diabetes mellitusa* efikasno pruža pravilna prehrana, odnosno određeni sastojci hrane i dodaci prehrani. Pristup prevenciji i liječenju ovih komplikacija je veoma složen proces. Stoga, taj pristup mora biti individualan i stručan a uz to i sveobuhvatan kako bi tretman bio uspješan. Promjena načina ishrane nije privremena strategija već strategija koja se primjenjuje do kraja života. Ona podrazumijeva poseban izbor namirnica koje se trebaju konzumirati, specifičan način pripreme hrane i plan konzumacije. Sve to treba da bude obogaćeno pravilnim doziranjem dodataka prehrani, koji će ublažiti simptome i uz liječničku terapiju dovesti do promjene zdravstvenog stanja. Od namirnica i dodataka prehrani najbitnije je unijeti sastojke koji sadrže: alfa-lipoičnu kiselinu, koenzim Q10, vitamine C i E, cink, ali i druge dodatke kao što su: magnezij, vitamine B6 i B12, mangan i omega-3 masnu kiselinu. Pored pravilne prehrane, veoma bitan faktor u prevenciji i liječenju mikrovaskularnih komplikacija predstavlja fizička aktivnost.

5. LITERATURA

- Andersen OM (2006) Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. CRC Press. Boca Raton FL 2006. ISBN 978-0-8493-2021-7
- Baretić M (2017) Fizička aktivnost i šećerna bolest. Klinički bolnički centar Zagreb. Interna klinika. Zavod za

- endokrinologiju. *Acta Med Croatica*. 2017;(71): 57-62
- Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D (2014) *Seminaria Ophthalmologica*. Udžbenik oftalmologije i optometrije. 3.izd. Osijek - Zagreb. 2014;(3): 218-219
- Hrvatski liječnički zbor (2014) *MSD Priručnik dijagnostike i terapije*. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/diabetes-mellitus>. Pristupljeno 02 Feb 2020.
- Jašić M (2013) *Opća svojstva i podjela voća i povrća*. Tehnologija hrane. Univerzitet u Tuzli. Tehnološki fakultet. Tuzla. <https://www.tehnologijahrane.com/enciklopedija/opca-svojstva-i-podjela-voca-i-povrca>. Pristupljeno 29 Jan 2020.
- Lesinger D (2017) *Tjelesna aktivnost i šećerna bolest*. Sveučilište Sjever. Varaždin. 837/SS/2016 (Završni rad)
- Kadoić A (2015) *Biodostupnost i zaštitni učinci polifenola*. Sveučilište u Zagrebu. Prehrambeno-biotehnološki fakultet. Zagreb. 6406/N
- Kanski JJ (2002) *Klinička oftalmologija*. 5. izd. 438-442
- Kostić V (2009) *Senzitivni poremećaji i bol u neurologiji*. In: *Neurologija*. 85-87
- Mazza G (2007) *Anthocyanins and heart health*. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2007;43(4):369-374
- S. Dilić M (2011) *Dijabetična angiopatija*. In: *Klinička angiologija. Dijagnostika i terapija oboljenja krvnih sudova*. Tuzla. 91-105
- Srabović A (2017) *Diabetes mellitus*. CEMES Centar alternativne medicine. <https://centaralternativnemedicine.ba/index.php/92-diabetes-mellitus>. Pristupljeno 02 Feb 2020.
- Stanišić S (2018) *Ishrana i zdravlje*. ISBN 978-86-7478-547-8. COBBIS.SR-ID 268174860 Beograd
- Carr AC, Maggini S (2017) *Vitamin C and Immune Function*. *Nutrients* 9(11). pii: E1211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29099763> Pristupljeno: 31 Jan 2020.
- Ervin RB, Kennedy-Stephenson J (2002) *Mineral intakes of elderly adult supplement and non-supplement users in the third national health and nutrition examination survey*. *J Nutr* 2002;132:3422-7
- Littarru GP, Tiano L (2010) *Clinical aspects of coenzyme Q10: An update*. *Nutrition* 26, 250–254
- Mahan LK, Escott-Stump S (2008) *Krause's Food. Nutrition and Diet Therapy*. 12 izd. Saunders Company, St. Louis
- Rohdewald P, Passwater AR (2015) *The Pycnogenol Phenomenon: The Most Unique & Versatile Health Supplement*
- Sunkara A, Raizner A (2019) *Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment*. *Methodist Deakey Cardiovasc Journal*. 15(3):179-184
- Ashwell M, Lakin A, Walker A, Cormack J (2008) *Digest guide to vitamins, minerals and supplements*. *Reader's Digest*. Mozaik knjiga. ISBN: 9789531402941
- Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Hosoi M, Ippolito E, Bavera P, Grossi MG (2010) *Investigation of Pycnogenol in combination with coenzymeQ10 in heart failure patients*. *Panminerva Med* 52: 21-25
- Bakhiya N, Richter K, Ziegenhagen R, Hirsch-Ernst KI, Lampe A (2018) *Food Supplements – Considerations in Medical Practice* *Dtsch med Wochenschr*. 2018;143(10): 722-729
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE i sar. (2016) *Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065–2079

ZBORNİK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

SEDMI SIMPOZIJ: "POMOĆNA LJEKOVITA SREDSTVA I DODACI PREHRANI"

- Evert AB i sar. (2014) Preporuke nutricionističke terapije za zbrinjavanje odraslih osoba s dijabetesom. *Njega dijabetesa*; 37:120
- Fauci SA, Braunwald E, Kasper LD, Hauser LS, Longo LD, Jameson JL, Loscalzo J (2016) *Harrison's manual of medicine*. SAD. ISBN 978-0-07-147743-7
- Gosselin LE, Chrapowitzky L, Rideout TC (2019) Metabolic effects of α -lipoic acid supplementation in pre-diabetics: a randomized, placebo-controlled pilot study. 2019;10(9):5732-5738
- Hadžić N, Radonić M, Vrbovac B, Vucelić B (1989) *Priručnik interne medicine*. 372-392,635-639. Zagreb
- Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PSH, Katan MB (1993) Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. 1993;342:1007-1011
- Jusufović V, Zvorničanin J, Mujkić N (2013) *Oftalmologija sa zdravstvenom njegom*. ISBN 978-9958-894-16-9 Tuzla
- Knekt P, Ritz J, Pereira MA (2004) Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6): 1508-1520
- Kharaeva Z, Gostova E, De Luca C, Raskovic D, Korkina L (2009) Clinical and biochemical effects of coenzyme Q10, vitamin E, and selenium supplementation to psoriasis patients. *Nutrition* 25, 295–302
- Kumar V, Abbas KA, Fausto N, Mitchell NR (2010) Nefropatija. In: Robbins & Cotran *Pathologic Basis of Disease*. 258, 564, 783-787, 821, 555-557, 545-554, 562-563, 784-787, 897-900. ISBN 978-1-4160-2366-4 New York, NY, USA
- Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C (2015) Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 93(12): 1021-1027
- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993;328: 1444–1449.
- Singhal RL, Yeh YA, Praja N, Olah E, Sledge GW Jr, Weber G (1995) *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1995;208(1): 425-431
- Scalbert A, Manach C, Moran C, Remesy C (2005) Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 45, 287-306
- Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B (2003) *Diametes mellitus*. In: *Interna medicina*. 1264-1265, 1630-1631. Zagreb
- Walle T, Browning AM, Steed LL, Reed SG, Walle UK (2005) Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans. *Journal of Nutrition*, 135, 48-52

**FOOD AND SUPPLEMENTS OF DIET IN MICROVASCULAR
COMPLICATIONS OF *DIABETES MELLITUS***

Mirha Skakić¹, Nina Lipić¹, Jelena Stojanović², Sulejman Beširović³, Sabina Šadić¹

¹Faculty of Technology, University of Tuzla, Master's Degree in Nutrition; ² PHI Special Hospital for Chronic Psychiatry, Gornjani 99, 74000 Modriča; ³PHI „Spa Ilidža“, Hazna bb, 76250 Gradačac

ABSTRACT

Introduction: Microvascular complications resulting from diabetes mellitus (DM 2) include: retinopathies, nephropathies, and polyneuropathies. The complications are mainly due to atherosclerosis. They are treated with medication methods, and support for treatment can be given by food and dietary supplements, as well as changes in lifestyle.

Objective: The objective of this paper is to collect data on food and nutritional supplements used to support the treatment of microvascular complications.

Methodology: The methodology consisted in the collection, systematization and analysis of data on food and nutritional supplements used to support the treatment of microvascular complications resulting from DM 2.

Results: To alleviate microvascular complications, foods and supplements containing alpha-lipoic acid, coenzyme Q10, antioxidants (vitamins C and E and mineral zinc) and polyphenols, flavonoids and some carotenoids are recommended. Of the herbal antioxidants group are particularly significant: anthocyanins, proanthocyanidins (picnogenols), phenolic acids, quercetin and rutin, and from the carotenoid group lycopene. Ingredients that reduce inflammation such as omega-3 and acetylsalicylic acid are also recommended. Risk reduction includes: physical activity, weight loss, stress avoidance, quality sleep and rest, avoiding vices (alcohol, cigarettes, caffeine).

Nutrition should follow the guidelines of a healthy diet. It is necessary to reduce or limit the intake of processed foods containing trans fatty acids, and harmful ingredients such as pesticides, veterinary drugs, additives, mycotoxins, bacterial enterotoxins, residues of disinfectants, harmful ingredients that are generated at high temperatures and others.

Conclusion: To alleviate microvascular complications, the following are recommended: alpha-lipoic acid, coenzyme Q10, vitamins C and E, and zinc mineral. In addition to supplements, it is recommended to consume foods containing antioxidants, anticoagulants and anti-inflammatory ingredients. Proper nutrition and positive lifestyle habits reduce the risk of microvascular complications.

Keywords: microvascular complications, food, nutritional supplements

Corresponding author: Mirha Skakić

Phone: +387 62 510 144

E-mail: skakicmirha@gmail.com

ODREĐIVANJE SADRŽAJA VITAMINA C U DODACIMA PREHRANI DOSTUPNIM NA TRŽIŠTU BOSNE I HERCEGOVINE

Berina Mujić¹, Aida Begić¹, Alma Salkić²

¹Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina; ²Zada Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac bb, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Vitamin C je dostupan u obliku kapsula, tableta, multivitaminskih formulacija i kao kristalni prah. Oblici s vremenskim otpuštanjem i razne kombinacije sa drugim antioksidansima ili bioflavonoidima (kvercetin, hesperidin i rutin) su također dostupne. Vitamin C se obično u vitaminskim pripravcima i dodacima prehrani nalazi u obliku L-askorbinske kiseline ili jedne od njenih soli, kalcijeva ili natrijeva askorbata. Zbog svoje endiolne strukture L-askorbinska kiselina pokazuje antioksidativna svojstva. Djeluje kao elektron donor, reducira nestabilne i reaktivne radikale (kisikove, dušikove, sumporove) te na taj način sprječava pojavu oksidativnog oštećenja.

Cilj rada je određivanje sadržaja vitamina C u odabranim dodacima prehrani dostupnim na području Bosne i Hercegovine i provjera da li sadržaj vitamina C odgovara deklarisanom.

Za analizu su metodom slučajnog odabira izabrana tri preparata vitamina C proizvedena od strane domaćih farmaceutskih proizvođača. Deklarisani sadržaj askorbinske kiseline u odabranim dodacima prehrani iznosi 500 mg. Analiza je izvršena pomoću HPLC tehnike obrnutih faza, dok je za izračunavanje sadržaja askorbinske kiseline korištena metoda standarda. Parametri koji su praćeni tokom analize su retenciono vrijeme (t_R) u svrhu potvrde identiteta askorbinske kiseline i površina ispod pika (A) u svrhu kvantifikacije.

Relativna standardna devijacija (RSD) pokazuje dobru ponovljivost praćenih parametara u ispitivanim uzorcima što odgovara zahtjevima za RSD ($< 2\%$). Odabrana metoda je prihvatljiva za rutinsku analizu usljed kratkog zadržavanja ispitivane komponente u koloni. Ispitivanjem sadržaja vitamina C u odabranim dodacima prehrani ustanovljeno je da stvarni sadržaj odgovara deklarisanom. Utvrđeni sadržaj u uzorcima preparata 1 iznosi 100,06 %, u uzorcima preparata 2 103,53 % i uzorcima preparata 3 104,30 % od deklarisanog, što odgovara farmakopejskim propisima koji nalažu da sadržaj bude unutar intervala 95-105 %. Rezultati dobiveni ovom analizom ukazuju na to da testirani dodaci prehrani odgovaraju jednom od zahtjeva kvaliteta i mogu biti korišteni u prevenciji bolesti povezanih s generisanjem slobodnih radikala.

Ključne riječi: dodaci prehrani, antioksidansi, vitamin C, HPLC

Autor za korespondenciju: Dr. sc. Aida Begić, doc.

Tel: +387 61 743 398

E-mail: aida.begic@outlook.com

1. UVOD

1.1. Dodaci prehrani

Pod dodatkom prehrani se podrazumijeva proizvod koji treba da upotpuni hranu koja se konzumira i koji sadrži jedan ili više sastojaka kao što su vitamini, mineralne materije, aditivi, koncentрати, metaboliti ili biljni ekstrakti (Đukić i sar., 2008). Pravilnik o dodacima prehrani BiH iz 2012. godine daje sljedeću definiciju ovih preparata: „Dodatak prehrani jeste hrana čija je namjena dopuna normalne prehrane i predstavljaju koncentrovane izvore hranjivih ili drugih materija sa hranjivim ili fiziološkim efektom, pojedinačno ili u kombinaciji, a u prometu se nalaze u doziranim oblicima, kao kapsule, pastile, tablete, kesice praška, ampule tečnosti, bočice za doziranje u kapima i drugim sličnim oblicima tečnosti i praška, dizajnirane da se uzimaju u odmjerenim pojedinačnim količinama”.

Dodatak prehrani može da bude koristan u prehrani samo ako sadrži nutrijent u obliku koji se u organizmu može iskoristiti u količini koja će se resorbovati i uključiti u normalne fiziološke i biohemijske procese (Zeisel, 2000). Posebno treba imati u vidu da je ravnoteža između oksidirajućih agenasa i antioksidativne zaštite ćelije veoma delikatna i suptilna. Tako su, naprimjer, neki oksidujućci agensi endogeno stvoreni (u fiziološkim uslovima) neophodni za normalno funkcionisanje organizma, posebno u regulatornim procesima, te je narušavanje ove ravnoteže u korist antioksidansa nepoželjno (Jones i Balli, 2006). Također je važno istaći činjenicu da među antioksidansima, koji djeluju u lipofilnim i hidrofiličnim dijelovima ćelije, postoje brojne interakcije i

sinergizam i da optimalno funkcionisanje jednog antioksidansa zavisi od prisustva većeg broja drugih ko-antioksidanasa (Yeum i sar., 2004). Narušavanjem ove „mreže“ antioksidanasa neumjerenim povećanjem jednog od članova mreže može dovesti u pitanje i aktivnost ostalih ko-antioksidanasa. To znači da u slučaju dijetetskih suplemenata sa antioksidansima ne važi pravilo „što više, to bolje“, pa je dodatni unos potrebno prilagoditi realnim potrebama organizma (Đukić i sar., 2008).

Iako je operativna Agencija za sigurnost hrane BiH, registracija dodataka prehrani i dalje je u nadležnosti entiteta. Zakonodavstvo koje se primjenjuje analogno je hrani te se tako provjerava zdravstvena ispravnost, ali ne i koncentracija aktivne komponente. Stavljanje na tržište Bosne i Hercegovine dodataka prehrani je u nadležnosti organa nadležnih za zdravstva entiteta i Brčko-Distrikta Bosne i Hercegovine. Način stavljanja na tržište dodataka prehrani na području entiteta Federacije Bosne i Hercegovine propisan je Pravilnikom o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih namirnica koje se mogu stavljati u promet („Službene novine FBiH“ br. 07/04, 45/04, 02/13 i 96/17). Prema odredbama ovog Pravilnika prilikom stavljanja na tržište dodataka prehrani na područje entiteta Federacije Bosne i Hercegovine potrebno je podnijeti zahtjev za odobravanje stavljanja na tržište Komisiji za dodatke prehrani i druge pripreme Federalnog ministarstva zdravstva. U entitetu Republika Srpska trenutno važeće propise kojim je regulirano stavljanje na tržište dodataka prehrani izdaje Ministarstvo zdravstva i socijalne zaštite Republike Srpske.

1.2. Oksidativni stres i antioksidativna zaštita

Prekomjerna produkcija ili akumulacija reaktivnih vrsta kisika (eng. reactive oxygen species – ROS) može dovesti do biohemijskog fenomena, poznatog pod nazivom oksidativni stres (OS). Termin oksidativni stres je 1985. godine prvi definisao Helmut Sies, kao atipično stanje koje nastaje zbog neravnoteže između štetnih radikala kisika i antioksidativne odbrane, te kao rezultat ima oksidativno oštećenje biomolekula (Jimenez-Del-Rio i sar., 2012). U nekim slučajevima mutacija gena može biti odgovorna za neravnotežu u metabolizmu ROS (Lushchak i Gospodaryov, 2012). Prooksidans je tvar koja indukuje razna oksidativna oštećenja bioloških meta (nukleinskih kiselina, proteina, lipida). Antioksidans je tvar koja uklanja prooksidans stvarajući produkte koji nisu toksični i ne uzrokuju oštećenja (Segundo i sar., 2007). Smatra se da je oksidativni stres uključen u patofiziologiju mnogih različitih kliničkih oboljenja kao što su: bolesti kardiovaskularnog sistema (ateroskleroza, hipertenzija, kardiomiopatija), poremećaji imunog sistema (autoimune bolesti: reumatoidni artritis, multipla skleroza), bolesti pluća, probavnog sistema, bubrega, centralnog nervnog sistema (Alzheimerova demencija, Parkinsonova bolest), oštećenje vida, uslovi ishemije/reperfuzije (infarkt miokarda), dijabetes melitus, razvoj malignih bolesti, ali i fiziološki proces starenja (Vrhovac i sar., 2003). Kao i oksidativni stres koji se temelji na ROS, postoji i „nitrozativni“ stres kojem su uzrok reaktivne vrste azota (eng. reactive nitrogen species – RNS). U praksi, pojam „oksidativni stres“ se

koristi općenito i za oksidativni i za „nitrozativni“ stres, tj. on uključuje i kisikove i azotove reaktivne spojeve (ROS, RNS) (Klandorf i Van Dyke, 2012).

Antioksidans je tvar koja uspješno može ukloniti prooksidans uz stvaranje produkata koji nisu toksični i ne oštećuju ćelije. Antioksidansi štite organizam od prooksidativnog djelovanja na više načina: inhibicijom stvaranja ROS/RNS, smanjenjem oksidativne sposobnosti prooksidansa, heliranjem s metalnim ionima, inhibicijom oksidativnih enzima (Segundo i sar., 2007). Dakle, funkcija antioksidansa je neutralizacija slobodnih radikala i zaštita ćelije od njihovog toksičnog djelovanja, čime se sprječava pojava i razvoj bolesti vezanih za oksidativni stres. Antioksidansi nastaju u ćeliji ili se u organizam unose hranom ili putem suplemenata, tj. dodataka prehrani. Djeluju tako da onemogućuju stvaranje novih slobodnih radikala u organizmu, uništavaju u organizmu već stvorene radikale (eng. scavengers – „hvatači“) ili popravljaju oštećenja u ćeliji nastala njihovim djelovanjem (Wotton-Beard i Ryan, 2011). Aktivnost antioksidansa ovisi o mnogim faktorima među kojima su najvažniji biodostupnost, oksidativni potencijal, brzina reakcije sa slobodnim radikalom te stabilnost i mala reaktivnost nastalog derivata antioksidans – slobodni radikal (Bisby i sar., 2008). Voće i povrće su dominantan izvor polifenola, karotenoida, vitamina i minerala, ali s obzirom da se modernom prehranom ne unose dovoljne količine antioksidanasa, suplementacija dobiva na značaju.

1.3. Vitamin C (*L*- askorbinska kiselina)

L-askorbinska kiselina je bijeli kristalni prah kiselog okusa, bez mirisa, osjetljiva na svjetlost i toplinu. Potpuno je topiva u vodi pri čemu nastaje bezbojna otopina. Poznata je pod nazivom vitamin C. Ljudi je ne mogu sintetisati zbog nedostatka *L*-gulonolaktonoksidaze, enzima potrebnog u biosintetskom stvaranju tog vitamina te se stoga nužno unosi iz prehrambenih izvora. Ima važnu ulogu u sintezi kolagena, karnitina i tirozina, sintezi određenih hormona, kao potpora imunološkom sistemu, izraženo antihi-staminsko djelovanje, neophodna za obnovu vitamina E i dr. značajne uloge.

Vitamin C je dostupan u obliku kapsula, tableta, multivitaminskih formulacija i kao kristalni prah. Oblici s vremenskim otpuštanjem i razne kombinacije sa drugim antioksidansima ili bioflavonoidima (kvercetin, hesperidin i rutin) su također dostupne. Vitamin C se obično u vitaminskim pripravcima i dodacima prehrani nalazi u obliku *L*-askorbinske kiseline ili jedne od njenih soli, kalcijeva ili natrijeva askorbata. Kalcijev i natrijev askorbat imaju otprilike isto djelovanje u tijelu, ali lakši su za želudac jer nisu toliko kiseli kao *L*-askorbinska kiselina. Askorbil-palmitat se dodaje kremama zbog antioksidativnih svojstava a i uloge vitamina C u sintezi kolagena. Zbog svoje endiolne strukture *L*-askorbinska kiselina pokazuje antioksidativna svojstva. Djeluje kao elektron donor, reducira nestabilne i reaktivne radikale (kisikove, dušikove, sumporove) te na taj način sprječava pojavu oksidativnog oštećenja.

1.4. Metode za određivanje vitamina C

Metode koje služe za određivanje količine pojedinog vitamina u nekim uzorcima, ne mogu se koristiti i za saznanje o njegovoj biološkoj aktivnosti, jer ta dva podatka ne moraju biti ista za pojedini vitamin. Kod određivanja sastava pojedinog vitamina, osim postojećih fizičko-hemijskih metoda, koriste se i metode koje zahtijevaju postupke s mikroorganizmima ili nekim drugim biološkim vrstama. U fizičko-hemijske metode ubrajaju se tečna hromatografija pod visokim pritiskom (HPLC), gasna hromatografija s masenom spektrometrijom (GC-MS), hromatografija na tankom sloju (TLC) i određivanje kolometrijskim metodama.

2. MATERIJAL I METODE

2.1. Reagensi

Za analizu su upotrijebljene sljedeće hemikalije: acetonitril HPLC čistoće (Fluka) i mravlja kiselina (Sigma Aldrich). Sve otopine su prije analize filtrirane primjenom 0,45 µm filtera.

2.2. Aparatura i uslovi hromatografiranja

Analiza je izvedena instrumentom za tečnu hromatografiju pod visokim pritiskom (HPLC) Finnigan Surveyor. Aparat se sastoji iz kvaterne pumpe (Surv LC Pump Plus), automatskog injektora (Surv AS Plus), pećnice sa kolonom i temperaturnom kontrolom u rasponu 4 – 85 °C i UV/VIS detektora (Surv UV/VIS Plus).

Analiza je izvedena primjenom Polymerx RP-1 (150 x 4,1 mm; 5 µm) kolone uz protok mobilne faze od 0,5 ml/min i temperature pećnice od 23 °C. Detekcija je izvršena na talasnoj dužini od 250 nm.

Volumen injektovanja ispitivanih otopina iznosio je 5 μ L.

2.3. Priprema mobilne faze

Mobilna faza se sastoji od vode i acetonitrila u omjeru 9:1 (podešavanje pH na 2,5 dodatkom mravlje kiseline).

2.4. Priprema standardne otopine

Pripremljena je standardna otopina vitamina C koncentracije 1 mg/mL. Odvagano je 10 mg radnog standarda askorbinske kiseline i preneseno u odmjerni sud od 100 mL i otopljeno dodatkom mobilne faze. Pripremljena otopina standarda se zatim filtrira kroz poliamidni syringe filter 0,45 μ m prije iniciranja.

2.5. Priprema uzoraka

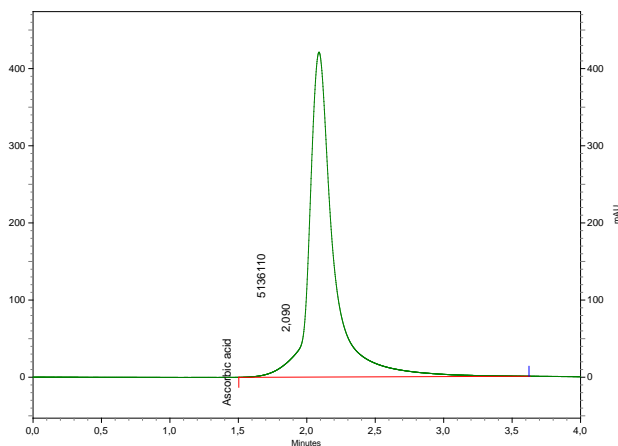
Uzorci su pripremljeni tako što je u tarionicima sprašeno 20 tableta i odvagana količina tabletnog praha koja odgovara

500 mg askorbinske kiseline prenesena u odmjerni sud od 200 mL te otopljena dodavanjem mobilne faze. Od ove otopine napravljeno je razblaženje (uzeto je 2 mL i preneseno u 50 mL odmjerni sud te dopunjeno do oznake mobilnom fazom) kako bi se dobila koncentracija koja odgovara standardnoj otopini. Otopina uzorka je profiltrirana kroz poliamidni filter 0,45 μ m.

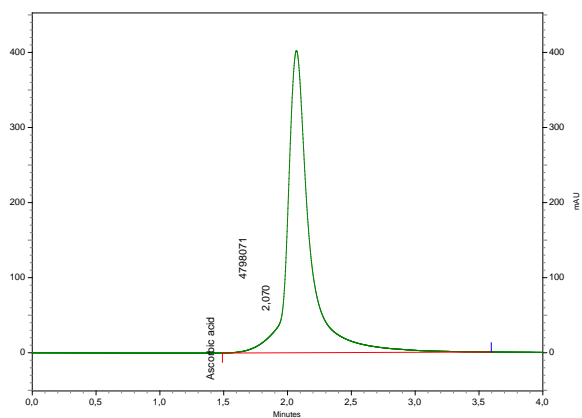
3. REZULTATI S DISKUSIJOM

Odabrana su tri preparata dostupna na tržištu Bosne i Hercegovine kod kojih je deklarirani sadržaj L-askorbinske kiseline 500 mg. Preparati su proizvedeni od strane domaćih farmaceutskih proizvođača u obliku tableta. Analiza je izvršena tehnikom tačne hromatografije pod visokim pritiskom obrnutih faza (RP-HPLC).

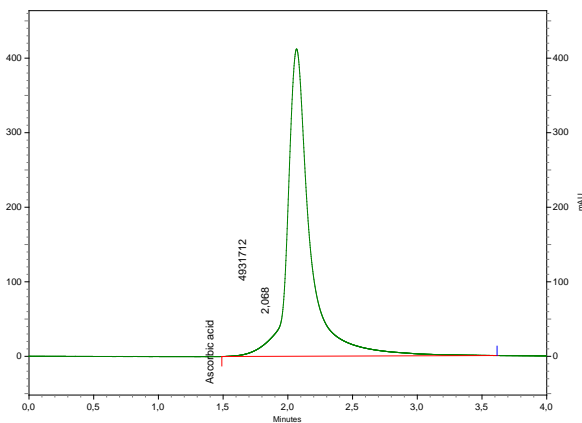
Analizom standardne otopine L-askorbinske kiseline i odabranih uzoraka s tržišta, dobiveni su sljedeći hromatogrami (Slika 1-4).



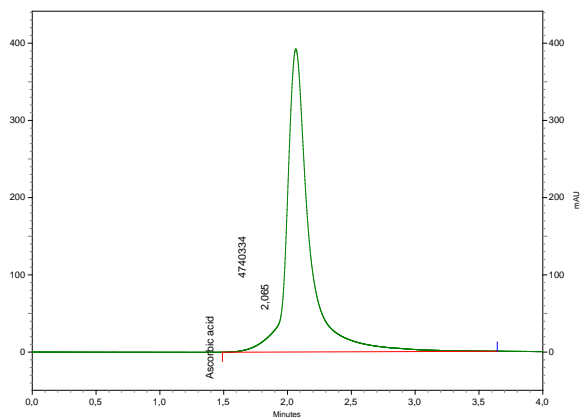
Slika 1. Hromatogram standardne otopine L-askorbinske kiseline



Slika 2. Hromatogram uzorka prvog odabranog preparata za analizu



Slika 3. Hromatogram uzorka drugog odabranog preparata za analizu



Slika 4. Hromatogram uzorka trećeg odabranog preparata za analizu

ZBORNİK RADOVA**SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA****SEDMI SIMPOZIJ: "POMOĆNA LJEKOVITA SREDSTVA I DODACI PREHRANI"****Tabela 1.** Analiza standardne otopine L-askorbinske kiseline

Standard	Vitamin C (AscH ₂)	
Šifra standarda	A06-00/07/05	
Čistoća (%)	97,55	
Voda (%)	0	
Koncentracija (mg/mL)	1	
Broj analize	Retenciono vrijeme (min)	Površina ispod pika
1	2,09	5136110
2	2,07	5135514
3	2,082	5144141
4	2,065	5127918
5	2,063	5107217
Srednja vrijednost	2,074	5130180
SD	0,011597414	14061,84545
RSD (%)	0,559180979	0,27410043

Tabela 2. Analiza uzoraka odabranih preparata s tržišta

Preparat 1	Vitamin C (AscH ₂)			
Oblik	Tablete			
Jačina (mg)	500 mg			
Broj analize	Retenciono vrijeme (min)	Površina ispod pika	Koncentracija (mg/mL)	Sadržaj (%)
1	2,07	4798071	0,10064	99,02
2	2,068	4931712	0,1	102,44
3	2,065	4740334	0,09975	98,71
Srednja vrijednost	2,06767	4823372		100,057
SD	0,00252	98165,7		2,06984
RSD (%)	0,12171	2,03521		2,06867
Preparat 2	Vitamin C (AscH ₂)			
Oblik	Tablete			
Jačina (mg)	500mg			
Broj analize	Retenciono vrijeme (min)	Površina ispod pika	Koncentracija (mg/mL)	Sadržaj (%)
1	2,093	4943311	0,09978	102,9
2	2,095	5030987	0,09997	104,52
3	2,068	4984094	0,10034	103,16
Srednja vrijednost	2,085333	4986131		103,5267
SD	0,015044	43873,47		0,870019
RSD (%)	0,721438	0,87991		0,840382
Preparat 3	Vitamin C (AscH ₂)			
Oblik	Tablete			
Jačina (mg)	500mg			
Broj analize	Retenciono vrijeme (min)	Površina ispod pika	Koncentracija (mg/mL)	Sadržaj (%)
1	2,077	5241187	0,103	105,69
2	2,075	5012108	0,10028	103,81
3	2,083	5027089	0,10097	103,41
Srednja vrijednost	2,078333	5093461		104,3033
SD	0,004163	128153,3		1,217429
RSD (%)	0,200321	2,516035		1,1672

Parametri koji su praćeni tokom analize su retenciono vrijeme (t_R) u svrhu identifikacije ispitivane komponente i površina ispod pika (A) u svrhu kvantifikacije. Relativna standardna devijacija (RSD) pokazuje dobru ponovljivost praćenih parametara (t_R : 0,56 % i A: 0,27 %) što odgovara zahtjevima za RSD (< 2 %) (Tabela 1). Kratko vrijeme zadržavanja ispitivane komponente u koloni (t_R : 2,074 min) omogućava kratko trajanje same analize što datu metodu čini prihvatljivom za rutinsku analizu.

Rezultati analize uzoraka prikazani su u Tabeli 2. Relativna standardna devijacija (RSD) pokazuje dobru ponovljivost praćenih parametara i u ispitivanim uzorcima (preparat 1 – t_R : 0,12 % i A: 2,035 % ; preparat 2: 0,72 % i A: 0,88 % ; preparat 3 – t_R : 0,2 % i A: 2,5 %), što odgovara zahtjevima za RSD (< 2 %) (Tabela 2). Ispitivanjem sadržaja vitamina C u odabranim tabletama utvrđeno je da sadržaj odgovara deklarisanom (preparat 1: 100,057 %, preparat 2: 103,53 % i preparat 3: 104,30 %) odnosno odgovara prihvatljivom odstupanju budući da farmakopejski propisi nalažu da sadržaj bude unutar intervala 95-105 %.

4. ZAKLJUČAK

Antioksidansi imaju veliki značaj i primjenu u prevenciji i terapiji različitih oboljenja i u industriji hrane. Pod stresom naš organizam stvara više reaktivnih kisikovih vrsta nego enzimskih i neenzimskih antioksidanasa. Također starenjem naš organizam stvara manje endogenih antioksidanasa pri čemu se javlja potreba njihovog unošenja kroz dodatke prehrani. Pri tome za pojedine antioksidanse postoji

preporučena dnevna doza (RDA). Budući da na našem tržištu nema dovoljno kontrole dodataka prehrani, ovim radom je potvrđeno da sadržaj jednog važnog antioksidansa, L-askorbinske kiseline, odgovara deklarisanom. Ispitivani preparati sadrže vrlo visok sadržaj

L-askorbinske kiseline u rasponu od 95 % do 105 %. Prema tome rezultati ukazuju na to da odabrani dodaci prehrani predstavljaju dragocjeni izvor L-askorbinske kiseline kao vrlo važnog antioksidansa.

Zahvalnica

Najiskrenije se zahvaljujemo farmaceutskoj kompaniji ZADA Pharmaceuticals na ukazanoj prilici da eksperimentalni dio rada bude odrađen u njihovoj laboratoriji za kontrolu i kvalitet čvrstih doziranih oblika.

5. LITERATURA

- Bisby RH, Brooke R, Navaratnam S (2008) Effect of antioxidant oxidation potential in the oxygen radical absorption capacity (ORAC) assay. *Food Chem.* 108: 1003-1007
- Đukić MM, Bošković B, Čurčić Jovanović M, Dikić PM, Jelenković A, Đukić-Ćosić D, Jovanović DM, Maksimović Z, Matović V, Miljković B, Miljković S, Ninković M, Savić S, Stevanović I, Tasić Lj, Šobajić S (2008) Reaktivne hemijske vrste i oksidativni stres: Oksidativni stres - Slobodni radikali, Prooksidansi, Antioksidansi. Beograd: Mono i Manjana
- Jimenez-Del-Rio M, Velez-Pardo C (2012) The Bad, the Good and the Ugly about Oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*

- Jones SP, Balli R (2006) The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol.* 40:16-23
- Klandorf H, Van Dyke K (2012) Oxidative and Nitrosative Stresses: Their Role in Health and Disease in Man and Birds, Oxidative Stress – Molecular Mechanisms and Biological Effects. West Virginia, InTech. 47-60
- Lushchak V, Gospodaryov VD (2012) Oxidative stress and Disease. Rijeka: InTech.
- Segundo M, Magalheas L, Reis S (2007) Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties. *Anal Chim Acta.* 613: 1-19
- Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B (2003) *Interna medicina.* Zagreb, Ljevak, str. 584-589; 408-409
- Wootton-Beard PC, Ryan L (2011) Improving public health: The role of antioxidant-rich fruit and vegetable beverages. *Food Res Int.* 44: 3135-3136
- Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G (2004) Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Arch Biochem Biophys.* 430:97-103
- Zeisel SH (2000) Is there a metabolic basis for dietary supplementation? *Am J Clin Nutr.* 72:507S-511S

DETERMINATION OF VITAMIN C CONTENT IN DIETARY SUPPLEMENTS AVAILABLE ON THE MARKET OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

Berina Mujić¹, Aida Begić^{1*}, Alma Salkić²

¹*University of Tuzla, Faculty of Pharmacy, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina*

²*Zada Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac bb, 75 300 Lukavac, Bosnia and Herzegovina*

ABSTRACT

Vitamin C is available in the form of capsules, tablets, multivitamin formulations and in the form of a cristal powder. Formulations with a time release and combinations with different antioxidants and bioflavonoides (quercetin, hesperidin and rutin) are also available. Vitamin C is usually in the form of L-ascorbic acid or its calcium or sodium salt. L-ascorbic acid shows antioxidant properties due to enediol structure. It serves as an electron donor and reduces generation of reactive species (oxygen, nitrogen and sulfur), what leads to reduction of oxidative stress. The aim of this study was determination of vitamin C content in chosen dietary supplements available in the market of Bosnia and Herzegovina in order to establish if it complies with the declared content.

Formulations were randomly chosen for the analysis. Three formulations produced by domestic pharmaceutical companies have 500 mg of the declared content of vitamin C. High Performance Liquid Chromatography reversed phase method (HPLC-RP) was used for the analysis and the content was calculated with the standard method. Parameters determined were retention time (t_R) for identification of L-ascorbic acid and the area under the peak (A) for quantification.

Relative standard deviation (RSD) showed good reproducibility of the followed parameters which complies with the demands for RSD ($< 2\%$). The chosen method is acceptable for routine analysis due to the short run time. Determination of vitamin C content showed that the actual content complies with the declared one (formulation 1: 100.06 %, formulation 2: 103.53 % and formulation 3: 104.3 %), which corresponds to pharmacopoeia regulations (95 – 105 %).

The results showed that chosen dietary supplements comply with one of the quality demands and can be used in the prevention of diseases associated with generation of reactive species.

Keywords: dietary supplements, antioxidants, vitamin C, HPLC

Corresponding author: Dr. sc. Aida Begić, doc.

Tel: +387 61 743 398

E-mail: aida.begic@outlook.com

**ODREĐIVANJE SADRŽAJA ALFA LIPOIČNE KISELINE U DODACIMA
PREHRANI KOJI SU DOSTUPNI NA TRŽIŠTU BOSNE I HERCEGOVINE**

Berina Mujić¹, Aida Begić¹, Alma Salkić²

¹Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina; ²Zada Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac bb, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Alfa lipoična kiselina je univerzalni endogeni i egzogeni antioksidans koji direktno neutralizira reaktivne vrste kisika. Reaktivne vrste kisika i oksidativni stres igraju važnu ulogu u nastanku i progresiji velikog broja bolesti. Cilj ovog rada bio je da se odredi sadržaj alfa lipoične kiseline u odabranim dodacima prehrani dostupnim na tržištu Bosne i Hercegovine, te provjera da li sadržaj odgovara deklarisanom.

Za analizu su metodom slučajnog odabira izabrana dva preparata proizvedena od strane domaćih proizvođača. Deklarisani sadržaj alfa lipoične kiseline u odabranim dodacima prehrani iznosi 200 mg. Pri tome je odabran jedan preparat u obliku tableta i drugi u obliku tvrdih kapsula. Analiza je izvršena pomoću HPLC tehnike obrnutih faza.

Relativna standardna devijacija (RSD) pokazuje dobru ponovljivost praćenih parametara u ispitivanim uzorcima što odgovara zahtjevima za RSD (< 2 %). Ova metoda je prihvatljiva za rutinsku analizu zbog kratkog zadržavanja ispitivane komponente u koloni. Ispitivanjem sadržaja alfa lipoične kiseline u odabranim dodacima prehrani ustanovljeno je da stvarni sadržaj odgovara deklarisanom. Utvrđeni sadržaj iznosi 100,53 % u tabletama i 96,86 % u tvrdim kapsulama u odnosu na deklarisani, što odgovara farmakopejskim propisima koji nalažu da sadržaj bude unutar intervala 90 – 110 %.

Rezultati dobiveni ovom analizom potvrđuju ispunjavanje zahtjeva za kvalitet analiziranih dodataka prehrani, stoga su preporuka za primjenu u prevenciji bolesti povezanih s generisanjem reaktivnih vrsta.

Ključne riječi: antioksidansi, alfa lipoična kiselina, dodaci prehrani, HPLC

Autor za korespondenciju: Dr. sc. Aida Begić, doc.

Tel: +387 61 743 398

E-mail: aida.begic@outlook.com

1. UVOD

1.1. Alfa lipoična kiselina

Alfa lipoična kiselina sadrži u svojoj molekuli petočlani ciklični disulfid, a predstavlja supstituisani proizvod n-oktanske (kaprilne kiseline). Poznata je i kao tioktična kiselina, lipoična ili alfa lipoična kiselina, a u hemijskom pogledu to je 6,8-ditio-noktanska kiselina, 1,2-ditio-3-pentanska kiselina ili 1,2-ditiolan-3-valerijanska kiselina. Otkrivena je 1937. godine kao faktor rasta određenih mikroorganizama od strane Snell i saradnika (Snell i sar., 1937). Iako se smatralo da je esencijalna supstanca, zbog čega je prvobitno svrstana u vitamine, kasnije je otkriveno da je široko rasprostranjena u biljnom i životinjskom svijetu (Rosenberg i Culik, 1959). S obzirom da u svojoj molekuli sadrži jedan asimetričan ugljikov atom, moguća su dva stereoizomerna oblika ALA. Prirodni, biološki aktivan je destrogirni, R(+) stereoizomer, dok je proizvod dobijen sintezom racemat, sa 50 % biološke aktivnosti prirodnog proizvoda, jer je levogirni, S(-) stereoizomer biološki neaktivan. Biosinteza ALA se odvija u mitohondrijama iz oktanske kiseline i cisteina, koji predstavlja izvor sumpora, pomoću enzima lipoil-sintaze (Dupre i sar. 1980).

Endogena R-ALA, u obliku lipolizina, zastupljena je u namirnicama biljnog i životinjskog porijekla. Sadržaj lipolizina u animalnim tkivima je različit i kreće se od 0,1 do 2,6 mg/g suhe materije, sa najmanjom količinom u plućima, odnosno najvećom u bubrezima. Lipolizin je prisutan u značajnim količinama u srcu (1,5 mg/g), skeletnim mišićima (0,9 mg/g), jetri (0,9 mg/g) i

crijevima (0,8 mg/g) (Lodge i sar., 1997). Najznačajniji dijetarni izvori ALA biljnog porijekla su špinat (3,2 mg/g), zatim brokoli (0,9 mg/g) i paradajz (0,6 mg/g). Ostalo zeleno povrće, kao što je prokelj i grašak, sadrže lipolizin u značajno manjim količinama (0,4 mg/g), dok je njegov sadržaj u riži u zanemarljivo malim količinama (0,2 mg/g) (Lodge i sar., 1997). Iako je dio uobičajene ishrane nema podataka o procijenjenom dnevnom dijetarnom unosu ALA. Za razliku od namirnica, u kojima se R-ALA nalazi vezana za lizinske ostatke u proteinima, u dodacima prehrani, ALA se nalazi u slobodnom obliku, najčešće u obliku racemske smjese (R/S). Dodaci prehrani uglavnom sadrže 50-600 mg ALA u pojedinačnom doziranom obliku, što je višestruko (i do 1000 puta) veća količina od one koja se unosi uobičajenom ishranom (Vidović, 2014).

1.2. Alfa lipoična kiselina u dodacima prehrani i njena uloga

Lipoična kiselina se smatra relativno bezbjednim antioksidansom i korištena je više od 50 godina u liječenju dijabetičke neuropatije i retinopatije. Smatra se da ALA može da se koristi i u dozama do 2400 mg/dan bez pojave ozbiljnijih neželjenih dejstava. Mogući neželjeni efekti nakon primjene ALA uključuju: alergijske reakcije na koži, gastrointestinalne tegobe, kao i mogućnost hipoglikemije kod dijabetičara, kao posljedicu poboljšanja iskoristivosti glukoze velikim dozama ALA. Pri dugotrajnoj upotrebi postoji rizik od deficita biotina, zbog njegove slične hemijske strukture sa ALA i kompeticije na nivou apsorpcije. Iako nema podataka o teratogenom djelo-

vanju, usljed nedovoljno podataka o bezbjednosti, upotreba preparata sa ALA se ne preporučuje tokom trudnoće (Shay i sar., 2009).

Jedan od vodećih istraživača iz oblasti oksidativnog stresa, Lester Packer, ustanovio je kriterijume za ocjenu antioksidativnog potencijala supstanci koji uključuju: specifičnost za neutralizaciju slobodnih radikala, heliranje metalnih jona, interakciju sa ostalim antioksidansima, kao i uticaj na ekspresiju gena. Pored navedenih, koji ukazuju na višestruke mehanizme antioksidativnog djelovanja, ALA ispunjava i sljedeće dodatne kriterije: kao relativno mali molekul lako se apsorbuje i transportuje kroz biološke membrane; zahvaljujući amfifilnom karakteru predstavlja „univerzalni antioksidans“, jer svoje djelovanje ispoljava unutar ćelije, na nivou ćelijskih membrana, kao i u ekstracelularnoj sredini. Za razliku od ostalih antioksidanasa, ALA je jedinstvena i po tome što se u ćeliji redukuje u antioksidativno efikasniji metabolit – DHLA. Također, smatra se i bezbjednim antioksidansom, s obzirom da i nakon primjene u velikim količinama nisu zabilježena ozbiljnija neželjena dejstva. Na osnovu ovih karakteristika, ALA/DHLA redoks par često se u literaturi označava „idealnim antioksidansom“ (Moini i sar., 2002).

2. MATERIJAL I METODE

2.1. Reagensi

Za analizu su primijenjene sljedeće hemikalije: orto-fosforna kiselina (H_3PO_4 , 85 %) (Carlo Erba, Italija), acetonitril HPLC čistoće (Fisher

Chemical, Velika Britanija), kalij dihidrogen fosfat (KH_2PO_4) (Carlo Erba, Italija) i metanol HPLC čistoće (CH_3OH) (Fisher Chemical, Velika Britanija). Sve otopine su prije analize filtrirane primjenom 0,45 μm filtera.

2.2. Aparatura i uslovi hromatografiranja

Analiza je izvedena instrumentom za hromatografiju obrnutih faza (HPLC) Finnigan Surveyor. Aparat se sastoji iz kvaterne pumpe (Surv LC Pump Plus), automatskog injektora (Surv AS Plus), pećnice sa kolonom i temperaturnom kontrolom u rasponu 4-85 °C i UV/VIS detektora (Surv UV/VIS Plus).

Analiza je izvedena izokratskom metodom primjenom Hypersil C18 BDS (250 x 4,6 mm, 5 μm) kolone uz protok mobilne faze od 1,5 mL/min (izokratska separacija) i temperature pećnice od 35 °C. Detekcija je izvršena na talasnoj dužini od 215 nm. Volumen injektovanja ispitivanih otopina iznosi 20 μl .

2.3. Priprema mobilne faze

Mobilna faza se sastoji iz smjese metanola, 0,005 M otopine kalij dihidrogen fosfata i acetonitrila u omjeru 150 : 120 : 20. Podešavanje pH vrijednosti na 3,0 vrši se dodatkom razblažene otopine fosforne kiseline. Mobilnu fazu je potrebno izmiješati, profiltrirati i degasirati.

2.4. Priprema diluenta

Diluent se sastoji iz smjese 0,005M otopine kalij dihidrogen fosfata i acetonitrila u omjeru 1:1. Podešavanje pH vrijednosti na 3,6 vrši se dodatkom razblažene otopine fosforne kiseline.

2.5. Priprema standardne otopine

Pripremljena je standardna otopina alfa lipoične kiseline koncentracije 1 mg/ml. Otopina je filtrirana primjenom poliamidnog Syringe 0,45 µm filtera prije injektovanja.

2.6. Priprema uzoraka

Uzorci su pripremljeni tako što je u tarionicima spraseno 10 tableta i odvagana količina tabletnog praha koja odgovara 200 mg ALA u 100 mL odmjerni sud i otopljeno diluentom. Otopina uzorka je filtrirana primjenom poliamidnog Syringe 0,45 µm filtera prije injektovanja. Kod kapsuliranih oblika odvagana je količina sadržaja kapsule koja odgovara 200 mg ALA i postupak je isti kao i za tabletni prah.

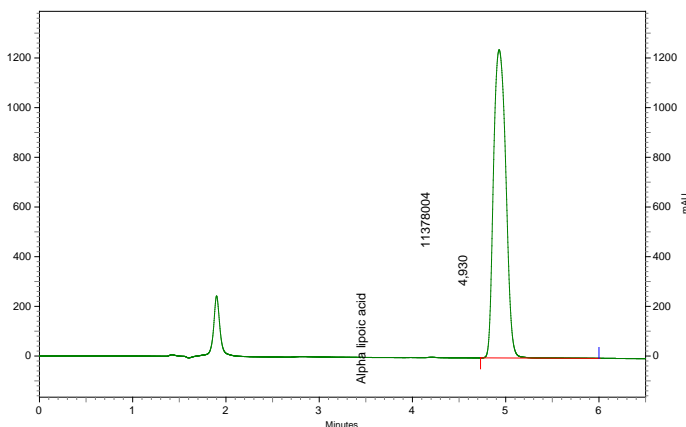
3. REZULTATI S DISKUSIJOM

Odabrana su dva preparata dostupna na tržištu Bosne i Hercegovine, kod kojih je deklarirani sadržaj alfa lipoične kiseline 200 mg. Preparati su proizvedeni od

strane domaćih farmaceutskih proizvođača, jedan u obliku tableta i drugi u obliku tvrdih kapsula. Analiza je izvršena tehnikom tečne hromatografije pod visokim pritiskom obrnutih faza (RP-HPLC), odnosno mobilna faza je polarnija od stacionarne faze što odgovara prirodi alfa lipoične kiseline i omogućava njeno efikasno izdvajanje.

Analizom standardne otopine alfa lipoične kiseline dobiven je sljedeći hromatogram (Slika 1).

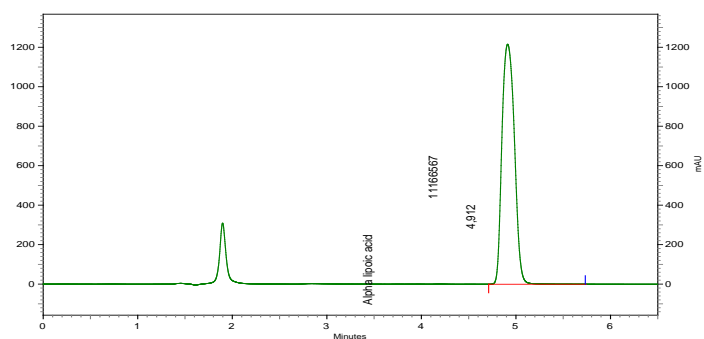
Parametri koji su praćeni tokom analize su retenciono vrijeme (t_R), u svrhu identifikacije ispitivane komponente i površina ispod pika (A), u svrhu kvantifikacije. Relativna standardna devijacija (RSD) pokazuje dobru ponovljivost praćenih parametara (t_R : 0,24 % i A: 1,63 %) što odgovara zahtjevima za RSD (< 2 %) (Tabela 1). Kratko vrijeme zadržavanja ispitivane komponente u koloni (t_R : 4,927 min) omogućava kratko trajanje same analize što datu metodu čini prihvatljivom za rutinsku analizu. Analizom odabranih uzoraka preparata s tržišta dobiveni su sljedeći hromatogrami (Slika 2,3).



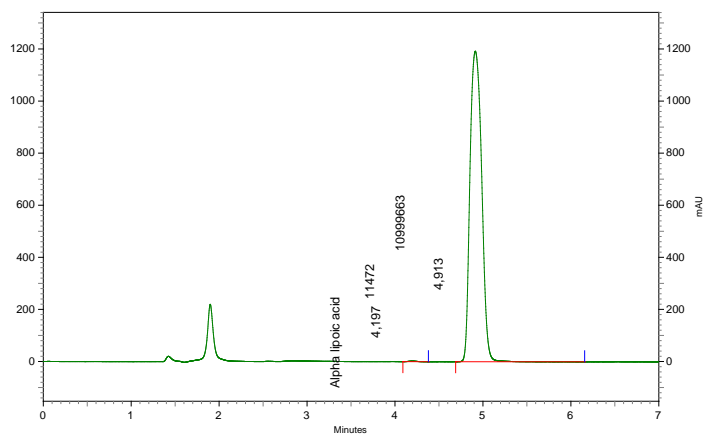
Slika 1. Hromatogram standardne otopine alfa lipoične kiseline

Tabela 1. Analiza standardne otopine alfa lipoične kiseline

Standard	Alfa lipoična kiselina	
Šifra standarda	A07-00/09/01	
Čistoća (%)	99,5	
Voda (%)	0,05	
Koncentracija (mg/mL)	1,01924	
Broj analize	Retenciono vrijeme (min)	Površina ispod pika
1	4,93	11378004
2	4,917	11361422
3	4,913	11275670
4	4,935	11026509
5	4,94	10997900
Srednja vrijednost	4,927	11207901
SD	0,01	183098,23
RSD (%)	0,24	1,63



Slika 2. Hromatogram uzorka preparata alfa lipoične kiseline u obliku tableta



Slika 3. Hromatogram uzorka preparata alfa lipoične kiseline u obliku tvrdih kapsula

Tabela 2. Analiza odabranih uzoraka čvrstih doziranih oblika alfa lipoične kiseline

Preparat 1				
Alfa lipoična kiselina				
Oblik				
Tablete				
Jačina (mg)				
200				
Broj analize	Retenciono vrijeme (min)	Površina ispod pika	Koncentracija (mg/mL)	Sadržaj (%)
1	4,912	11166567	1,008849	100,15
2	4,912	11189633	1,007651	100,48
3	4,91	11315128	1,014074	100,96
Srednja vrijednost	4,911	11223776		100,53
SD	0,001	79949,37		0,41
RSD (%)	0,024	0,71		0,41
Preparat 2				
Alfa lipoična kiselina				
Oblik				
Kapsule				
Jačina (mg)				
200				
Broj analize	Retenciono vrijeme (min)	Površina ispod pika	Koncentracija (mg/ml)	Sadržaj (%)
1	4,913	10999663	1,011102	98,44
2	4,912	10867235	1,010308	97,33
3	4,912	10869132	1,037332	94,81
Srednja vrijednost	4,912	10912010		96,86
SD	0,001	75915,65		1,86
RSD (%)	0,012	0,70		1,92

Rezultati analize uzoraka prikazani su u Tabeli 2. Relativna standardna devijacija (RSD) pokazuje dobru ponovljivost praćenih parametara i u ispitivanim uzorcima (tablete – t_R : 0,024 % i A: 0,71 %; kapsule – t_R : 0,012 % i A: 0,7 %), što odgovara zahtjevima za RSD (< 2 %) (Tabela 2). Ispitivanjem sadržaja alfa lipoične kiseline u odabranim tabletama ustanovljeno je da sadržaj odgovara deklarisanom (100,53 %) odnosno odgovara prihvatljivom odstupanju budući da farmakopejski propisi nalažu da sadržaj bude unutar intervala 90 - 110 %. Sadržaj alfa lipoične kiseline u odabranim kapsulama također odgovara deklarisanom (96,86 %).

4. ZAKLJUČAK

Budući da na našem tržištu nema dovoljno kontrole dodataka prehrani, ovim radom je potvrđeno da sadržaj jednog važnog antioksidansa, alfa lipoične kiseline, odgovara deklarisanom. Ispitivani preparati sadrže vrlo visok sadržaj alfa lipoične kiseline u rasponu od 90 % do 110 %. Prema tome, rezultati ukazuju na to da odabrani dodaci prehrani predstavljaju dragocjeni izvor alfa lipoične kiseline kao vrlo važnog antioksidansa. Dodaci prehrani sa alfa lipoičnom kiselinom sprječavaju ili usporavaju mnoge promjene u organizmu povezane s djelovanjem slobodnih radikala, kao što su promjene u

metabolizmu glukoze, neurodegeneracija, promjene na srcu i krvnim žilama te, također, uz redukovan unos hrane doprinose redukciji tjelesne mase.

Zahvale

Najiskrenije se zahvaljujemo farmaceutskoj kompaniji ZADA Pharmaceuticals na ukazanoj prilici da eksperimentalni dio ove studije izvršimo u njihovom sektoru kontrole kvaliteta čvrstih doziranih oblika.

5. LITERATURA

- Dupre S, Spoto G, Materese RM, et al (1980) Biosynthesis of alpha-lipoic acid in the rat: Incorporation of S- and C-labeled precursors. Arch Biochem Biophys. 202:361-365
- Đukić MM, Bošković B, Ćurčić-Jovanović M, Dikić PM, Jelenković A, Đukić-Čosić D, Jovanović DM, Maksimović Z, Matović V, Miljković B, Miljković S, Ninković M, Savić S, Stevanović I, Tasić Lj, Šobajić S (2008) Reaktivne hemijske vrste i oksidativni stres: Oksidativni stres – Slobodni radikali, Prooksidansi, Antioksidansi. Beograd: Mono i Manjana
- Jimenez-Del-Rio M, Velez-Pardo C (2012) The Bad, the Good and the Ugly about Oxidative stress. Oxidative Medicine and Cellular Longevity
- Jones SP, Balli R (2006) The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. J Mol Cell Cardiol. 40:16-23
- Klandorf H, Van Dyke K (2012) Oxidative and Nitrosative Stresses: Their Role in Health and Disease in Man and Birds, Oxidative Stress – Molecular Mechanisms and Biological Effects. West Virginia, InTech, 47-60
- Lodge JK, Youn HD, Handelman GJ, et al (1997) Natural sources of lipoic acid: determination of lipoyllysine released from protease-digested tissues by high performance liquid chromatography incorporating electrochemical detection. J Appl Nutr. 49: 3-11
- Moini H, Packer L, Saris NE (2002) Antioxidant and prooxidant activities of alpha lipoic acid and dihydrolipoic acid. Toxicol Appl Pharmacol. 182:84-90
- Rosenberg HR, Culik R (1959) Effect of α -lipoic acid on vitamin C and vitamin E deficiencies. Arch Biochem Biophys. 80:86-93
- Segundo M, Magalheas L, Reis S (2007) Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties. Anal Chim Acta. 613: 1-19
- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM (2009) Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. Biochim Biophys Acta. 1790:1149-1160
- Snell EE, Strong FM, Peterson WH (1937) Growth factors for bacteria. VI: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. Biochem J. 31:1789-1799
- Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G (2004) Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. Arch Biochem Biophys. 430:97-103
- Lodge JK, Youn HD, Handelman GJ, et al (1997) Natural sources of lipoic acid: determination of lipoyllysine released from protease-digested tissues by high performance liquid chromatography incorporating electrochemical detection. J Appl Nutr. 49: 3-11
- Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B (2003) Interna medicina. Zagreb, Ljevak, str. 584-589; 408-409
- Zeisel SH (2000) Is there a metabolic basis for dietary supplementation? Am J Clin Nutr. 72:507S-511S

DETERMINATION OF ALPHA LIPOIC ACID CONTENT IN DIETARY SUPPLEMENTS AVAILABLE ON THE MARKET OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

Berina Mujić¹, Aida Begić¹, Alma Salkić²

¹University of Tuzla, Faculty of Pharmacy, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina; ²Zada Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac bb, 75300 Lukavac, Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Alpha lipoic acid is an endogenous and exogenous antioxidant which directly neutralizes reactive oxygen species. Reactive oxygen species and oxidative stress play an important role in development and progression of different diseases. The aim of this study was determination of alpha lipoic acid content in chosen dietary supplements available in the market of Bosnia and Herzegovina in order to establish if it complies with the declared content.

Formulations were randomly chosen for the analysis. Two formulations, one in the form of tablets and the other in the form of capsules, produced by domestic pharmaceutical companies have 200 mg of the declared content of alpha lipoic acid. High Performance Liquid Chromatography reversed phase method (HPLC-RP) was used for the analysis and the content was calculated with the standard method.

Relative standard deviation (RSD) showed good reproducibility of the followed parameters which complies with the demands for RSD (< 2 %). The chosen method is acceptable for routine analysis due to the short run time. Determination of alpha lipoic acid content showed that the actual content complies with the declared one (tablets: 100.53 % and capsules: 96.86 %), which corresponds to pharmacopoeia regulations (90 – 110 %).

The results showed that chosen dietary supplements comply with one of the quality demands and can be used in the prevention of diseases associated with generation of reactive species.

Keywords: antioxidants, alpha lipoic acid, food supplements, HPLC

Corresponding author: Dr. sc. Aida Begić, doc.
Tel: +387 61 743 398
E-mail: aida.begic@outlook.com

ZNAČAJNIJI BIOLOŠKI AKTIVNI SASTOJCI IZ ARTIČOKE I NJIHOV POTENCIJALNI UTICAJ NA LIPIDNI STATUS I ZDRAVLJE

Azra Hadžimujić¹, Saira Vuk-Medanhodžić², Lejla Dedić³, Almedina Čamdžić⁴,
Azra Sinanović¹

¹*Odsjek Nutricionizam, Tehnološki fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH;* ²*Pharmamed d.o.o., Dolac na Lašvi bb, 72270 Travnik, BiH;* ³*Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska;* ⁴*Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH*

SAŽETAK

Posljednjih desetljeća artičoka i njeni aktivni sastojci često se koriste u različitim farmaceutskim formama. Lipidni status je važan pokazatelj rizika od nastanka kardiovaskularnih i drugih bolesti. Lipidni status čine: holesterol, triglicerid i lipoproteini te drugi lipidni spojevi u krvi. Kod njegovog reguliranja, upotreba biljnih pripravaka i dodataka prehrani, uz konvencionalnu terapiju, je sve češća. Cilj rada je bio prikupiti znanstvene i stručne podatke o sastojcima artičoke i njenom uticaju na zdravlje i lipidni status. Artičoka sadrži brojne aktivne kemijske sastojke, kao što su: silimarin, luteolin, klorofil, beta-karoten, lutein, zatim: seskviterpenske laktone, posebno cinaropikrin, dehidrocinaropikrin, skolimozid, cinarozid i cinarotriozid. Većina sastojaka su flavonoidi. Tri najznačajnija sastojka su luteolin, silimarin i cynarin. Luteolin je tetrahidroksiflavan. Djeluje kao protuupalno sredstvo i imunomodulator. Inhibira enzime kao što su sintaze masnih kiselina i antagonist je receptora faktora rasta vaskularnog endotela. Silimarin se sastoji od: silibinina, silikristina i silidianina, i manje zastupljeni flavonogliksani: dehidrosilibin, 3-dezoksisilikristin, dezoksisilidianin, siliandrin, silibinom, silihermin, neosilihermin. Glavna komponenta je silibin koji se u liječenju isključivo primjenjuje kao hepatoprotektivna supstanca jer blokira centre vezivanja toksina i time sprječava i otežava njihovo nakupljanje u jetri. Silimarin smanjuje steatozu jetre kroz regulaciju metabolizma lipida i oksidativnog stresa. Cynarin je derivat hidroksicinaminske kiseline prepoznat u tretmanu dislipidemije. Posjeduje farmakološka svojstva kao što su: antidislipidemijska, hepatoprotektivna, antibakterijska, antioksidacijska i antivirusna. Ostali aktivni spojevi artičoke su: beta-karoten, lutein, kvercetin i rutin te glikozidi, klorogenske i felurične kiseline. Artičoka u prehrani može biti moćno sredstvo u regulaciji lipidnog statusa naručito uz pravilnu prehranu i konvencionalnu terapiju. Artičoka pomaže u kontroli razine šećera u krvi, a može smanjiti biosintezu holesterola. Osim toga, često se primjenjuje za poboljšanje funkcije jetre i žučnog mjehura, poboljšanje probave. Najčešće farmaceutske forme artičoke su kapsule, kapi i čaj.

Ključne riječi: artičoka, zdravlje, lipidni status

Autor za korespondenciju: Azra Hadžimujić, dipl. ing. tehn.

Telefon: +387 61 473 840

E-mail: pazra@pharmamed.ba

1. UVOD

Tri najznačajnija sastojka artičoke su: luteolin, silimarin i cynarin. Za luteolin se smatra da ima važnu ulogu u ljudskom tijelu kao antioksidans, sakupljač slobodnih radikala, antiupalni agens i imunomodulator sustava. Silimarin smanjuje steatozu jetre kroz regulaciju metabolizma lipida i oksidativnog stresa, a u modelu bezalkoholne bolesti masne jetre. Cynarin posjeduje farmakološka svojstva kao što su: dislipidemijska, hepatoprotektivna, antibakterijska, antioksidacijska, antihistaminska i antivirusna.

Lipidni status je važan pokazatelj rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Kod reguliranja lipidnog statusa upotreba biljnih pripravaka i dodataka prehrani uz konvencionalnu terapiju je sve češća. Posljednjih desetljeća koristi se često artičoka i njeni aktivni sastojci u različitim farmaceutskim formama.

Za prevenciju nastanka i ublažavanje posljedica dislipidemije preporučuje se konzumiranje kuhane artičoke (*Cynara scolymus*) ili konzumiranje ekstrakta lišća artičoke u kapima.

Dodaci prehrani na bazi artičoke uz primjenu farmaceutskih lijekova se koriste za sprječavanje nastanka dislipidemije.

2. ZNAČAJNIJI BIOLOŠKI AKTIVNI SASTOJCI IZ ARTIČOKE

Ljekoviti dijelovi artičoke mogu biti osušeni ili svježi listovi biljke. Aktivni spojevi lista artičoke su: seskviterpenski laktone, gdje je najvažniji cinaropikrin, zatim dehidrocinaropikrin, skolimozid, cinarozid i cinarotriozid. U listu imaju

derivati kafene i klorogenske kiseline i cinarina (Kuštrak, 2005).

Osim toga listovi artičoke sadrže klorofil, silimarin, te beta-karoten, lutein, kvercetin i rutin, glikozide i druge fenolne kiseline. Većina sastojaka su flavonoidi, uključujući luteolin. Flavonoidi su moćni antioksidansi koji sprječavaju oštećenja stanica i štite tijelo od slobodnih radikala, što pomaže i protiv bolesti. Nekoliko je kliničkih istraživanja pokazalo da ekstrakt artičoke ublažava probavne poremećaje poput bolova u trbuhu, mučnine i vjetrova (Ashwell i sur., 2008).

Artičoka sadrži inulin. Osobe koje imaju visoku razinu holesterola u krvi također mogu imati koristi od ekstrakta artičoke jer on može smanjiti biosintezu holesterola u jetri (Ashwell i sur., 2008; Santos 2018).

Upotreba lista artičoke odobrena je od strane Komisije E i Njemačkog ministarstva zdravlja. Najčešće primjene: potiče zdrav rad žučnog mjehura i jetre, poboljšava probavu, snižava razinu holesterola i održava je i može pomoći u održavanju normalne razine šećera u krvi, što je od osobite važnosti za osobe oboljele od dijabetesa (Ashwell i sur., 2008). Farmaceutske forme artičoke: kapsule, kapi i čaj.

Artičoka sadrži brojne aktivne kemijske sastojke kao što su: silimarin, luteolin, klorofil, beta-karoten, lutein, zatim: seskviterpenske laktone, posebno cinaropikrin, dehidrocinaropikrin, skolimozid, cinarozid i cinarotriozid. Većina sastojaka su flavonoidi. Tri najznačajnija sastojka su luteolin, silimarin i cinarin (Kuštrak, 2005).

Ekstrakt listova artičoke je popularan već dugo, a njegovi su korisni učinci prepoznati tek odnedavno. Istraživanja pokazuju da se ekstrakt listova artičoke

može koristiti za zaštitu i regeneraciju jetre. Isto tako, istraživanja koja datiraju još iz prošlog stoljeća pokazuju da ekstrakt lista artičoke može sniziti povišenu razinu holesterola u krvi (Ashwell i sur., 2008). To potvrđuju i novija istraživanja koja pokazuju da ekstrakt lista artičoke snižava vrijednost LDL, istodobno povišujući razinu HDL. Čini se da učinak na razinu holesterola u krvi ima luteolin. On usporava sintezu holesterola u jetri (Ashwell i sur., 2008). Stanje u kojem je poremećaj metabolizma lipida može dovesti i do pojave ateroskleroze (Santos i sur., 2018) a time i kardiovaskularnih incidenzi. Ekstrakt listova artičoke ima povoljno djelovanje na razinu holesterola u krvi u ispitanika za prosječno 11,5 % (Ashwell i sur., 2008).

2.1. Luteolin

Luteolin je aktivni sastojak lista artičoke koji se nalazi u ekstraktu. Osim u artičoki luteolin se najčešće nalazi u lišću, korama i cvijetu drugih biljaka. Izoliran je iz aromatične cvjetnice, *Salvia tomentosa* u obitelji mente (Mann, 1992; Ulubelen i sur., 1979). Prehrambeni izvori luteolina su: celer, brokula, zeleni papar, peršin, timijan, maslačak, čaj od kamilice, mrkva, maslinovo ulje, paprena metvica, ružmarin, naranče i origano (Shimoi, 1998; López, 2009). Također se može naći u sjemenu palme *Aiphanes horrada* iz sjeverne Južne Amerike (Lee i sur., 2001).

Smatra se da igra važnu ulogu u ljudskom tijelu kao antioksidans, sakupljač slobodnih radikala, antiupalni agens i imunomodulator sustava, kao i da je aktivan protiv nekoliko vrsta raka. Ima ulogu inhibitora sintaza masne

kiseline, antineoplastičnog sredstva, antagonista receptora faktora rasta vaskularnog endotela, biljnog metabolita, nefroprotektivnog sredstva, inhibitora angiogeneze, antioksidans i protuupalno sredstvo (ChEBI, 2019).

2.2. Silimarin

Silimarin je druga značajna biološki aktivna komponenta artičoke. Silimarin je dobro poznat sastojak koji se koristi kod poremećaja funkcije jetre, kod kroničnog hepatitisa B i C kao i oštećenje jetre zbog izloženosti alkoholu te kod ciroza.

U njegovom sastavu dominiraju tri flavonoglikana: silibin (silibinin), silikristin i silidijanin, a cijeli kompleks čine i manje zastupljeni flavonoglihani. Najveći broj istraživanja posvećen je razjašnjenju mehanizma djelovanja flavonoglikanskih kompleksa silimarina i njegove glavne komponente silibina koji se u liječenju ljudi gotovo isključivo primjenjuje kao hepatoprotektivna supstanca. Pokusi su pokazali da silimarin blokira centre vezivanja toksina i time sprječava i otežava njihovo nakupljanje u jetri. Pri tome važnu ulogu ima i njegovo snažno antioksidativno djelovanje koje je, prema nekim istraživanjima, višestruko jače nego kod vitamina E (Papić J., 2015).

Na temelju obavljenih kliničkih studija pretpostavlja se da silimarin ublažava oštećenja jetre izazvana djelovanjem alkohola, raznih industrijskih kemijskih sredstava i psihofarmaceutika te ubrzava normalizaciju narušene funkcije jetre (Papić J., 2015). Silimarin smanjuje steatozu jetre kroz regulaciju metabolizma lipida i oksidativnog stresa, a u modelu bezalkoholne bolesti masne jetre (Xunjun i sur., 2016; Metwally, 2009).

2.3. Cynarin

Cynarin je derivat hidroksicinaminske kiseline i biološki aktivni kemijski sastav artičoka (*Cynara cardunculus*). Odavno je prepoznat u tretmanu dislipidemije (Wójcicki 1977; Pristautz 1975). Cynarin posjeduje farmakološka svojstva kao što su: dislipidemijska, hepatoprotektivna, antibakterijska, antioksidacijska, antihistamijska i antivirusna (Topal i sur., 2016). Hemijski, to je ester nastao iz kvininske kiseline i dvije jedinice kofeinske kiseline (Kuštrak, 2005).

Cinarin se koristio u reguliranju hiperlipidemije (Pristautz, 1975) što je potvrđeno i kasnim istraživanjima (Wójcicki i sur., 1977), a posjeduje i antioksidativna svojstva (Topal, 2016).

2.4. Ostali sastojci

Ostali aktivni spojevi artičoke su: beta-karoten, lutein, kvercetin i rutin te glikozidi, klorogenske i felurične kiseline (Kuštrak, 2005). Većina njih su dobro poznati moćni antioksidansi.

3. ZAKLJUČAK

Artičoka sadrži brojne aktivne kemijske sastojke kao što su: silimarin, luteolin, klorofil, beta-karoten, lutein, zatim: seskviterpenske laktone, posebno cinaropikrin, dehidrocinaropikrin, skolimozid, cinarozid i cinarotriozid. Većina sastojaka su flavonoidi. Tri najznačajnija sastojka su luteolin, silimarin i cynarin (Kuštrak, 2005).

Ekstrakt listova artičoke ima povoljno djelovanje na razinu holesterola u krvi pa artičoka u prehrani, dodacima prehrani i biljnim pripravcima može biti moćno sredstvo u regulaciji lipidnog

statusa, naručito uz pravilnu prehranu i konvencionalnu terapiju.

Artičoka pomaže u kontroli razine šećera u krvi a često se primjenjuje za poboljšanje funkcije jetre i žučnog mjehura, poboljšanje probave.

Najčešće farmaceutske forme artičoke: kapsule, kapi i čaj.

4. LITERATURA

- Ashwell M, Bussell G, Clasen L, Egginton J, Govindji A, MC Clenagen J, Wilcock (2008) Reader's digest guide to vitamin, minerals and supplements. Zagreb: Mladinska knjiga
- Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Moradi L, Mehri A, Larijani B, Abdollahi M. Curr Pharm Des (2010) The efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of hyperlipidemia; a systematic review. Curr Pharm Des
- Kuštrak D. (2005) Farmakognozija: fitofarmacija. Zagreb: Golden marketing – Tehnička knjiga
- Lee C-H, Olson P, Evans RM (2003). Minireview: Lipid Metabolism, Metabolic Diseases, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. Endocrinology
- Lee, D; Cuendet, M; Vigo, JS; Graham, JG; Cabieses, F; Fong, HH; Pezzuto, JM; Kinghorn, AD (2001) „A novel cyclooxygenase-inhibitory stilbenolignan from the seeds of *Aiphanes aculeata*“. Organic Letters
- López-Lázaro M. (2009) „Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin“. Mini Rev Med Chem
- Mann, John (1992) Secondary Metabolism (2nd ed.) Oxford, UK: Oxford University Press
- Metwally M.A.A. (2009) Effects of Silymarin on Lipid Metabolism in Rats Department of Reproductive Physiology, World Applied Sciences Journal 6

- Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M. (2011) Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*
- Papić J., Sikavica, *Silybum marianum*, preuzeto 01.10.2015 www.inpharma.hr
- Pristautz H (1975) Cynarin in the modern management of hyperlipemia *Wien Med Wochenschr*
- Qin Y, Xia M, Ma J, Hao Y, Liu J, Mou H, et al (2009) Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *The American journal of clinical nutrition*
- Santos HO, Bueno AA, Mota JF (2018) The effect of artichoke on lipid profile: A review of possible mechanisms of action. *Pharmacol Res*
- Shimoi Kayoko; Hisae Okada; Michiyo Furugori; Toshinao Goda; Sachiko Takase; Masayuki Suzuki; Yukihiro Hara; Hiroyo Yamamoto; Naohide Kinae (1998) „Intestinal absorption of luteolin and luteolin 7-O-[beta]-glucoside in rats and humans“. *FEBS Letters*
- Topal M, et al. (2016) Antioxidant, antiradical, and anticholinergic properties of cynarin purified from the Illyrian thistle (*Onopordum illyricum* L.). *J Enzyme Inhib Med Chem*
- Tuso P, Stoll SR, Li WW (2015) A plant-based diet, atherogenesis, and coronary artery disease prevention. *The Permanente journal*
- Ulubelen A.; M. Miski; P. Neuman; T. J. Mabry (1979) „Flavonoids of *Salvia tomentosa* (Labiatae)“. *Journal of Natural Products*
- Xunjun Ni and Haiyan Wang (2016) Silymarin attenuated hepatic steatosis through regulation of lipid metabolism and oxidative stress in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Am J Transl Res*
- Wadikar D, et al (2017) „Phyto sterols: an appraisal of present scenario“. *Acta Scientific Nutritional Health*. Preuzeto sa stranice <https://www.actascientific.com>, 10.2.2020
- Wójcicki J, Pieczyk-Mróz J, Ilnicka-Madry M, Cwajda H (1977). Cynarin and hyperlipidemia *Wiad Lek*

SIGNIFICANT BIOLOGICALLY ACTIVE INGREDIENTS OF ARTICHOKE AND ITS POTENTIAL IMPACT TO LIPID STATUS AND HEALTH

Azra Hadžimujić¹, Saira Vuk-Medanhodžić², Lejla Dedić³, Almedina Čamdžić⁴,
Azra Sinanović¹

¹*Department of Nutrition, Faculty of Technology, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH;* ²*Pharmamed d.o.o., Dolac na Lašvi bb, 72270 Travnik, BiH;* ³*University of Josipa Jurja Strossmayera, Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska;* ⁴*Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH*

ABSTRACT

In recent decades, artichoke and its active ingredients have been used frequently in various pharmaceutical forms. Lipid status is important indicator cardiovascular and other risk of disease. The lipid status is composed of cholesterol, triglycerides and lipoproteins and other lipid components. When regulating it, the use of herbal preparations and dietary supplements with conventional therapy is becoming more common. The aim of this study was to collect scientific and expert data on the ingredients of artichoke and its effect on health and lipid status. Artichoke contain many active chemical ingredients such as silymarin, luteolin, chlorophyll, beta-carotene, lutein then: sesquiterpene lactones, especially cinaropicrin, dehydrocinaropicrin, scolioside, scolioside. Most ingredients are flavonoids. The three most important ingredients are luteolin, silymarin and cynarin. Luteolin is tetrahydroxyflavone. It acts as an anti-inflammatory agent and immunomodulator. Inhibits of enzymes such as fatty acid synthases, is an antagonist of vascular endothelial. Silymarin consists of: silibin, silicristin and silydianin, and less represented flavonoglycans: dehydrosilibin, 3-deoxysilicristin, deoxysilidianin, siliandrin, silibin, silyhermine, neosilyhermin. The main component is silibin, which is exclusively used as a hepatoprotective substance in treatment because it blocks the toxin binding centers and thus prevents and complicates their accumulation in the liver. Silymarin reduces liver steatosis through regulation of lipid metabolism and oxidative stress. Cynarin is a hydroxycinnamic acid derivative recognized in the treatment of dyslipidemia. It possesses pharmacological properties such as: dyslipidemic, hepatoprotective, antibacterial, antioxidant, and antiviral. Other active compounds of artichoke are: beta-carotene, lutein, quercetin, rutin and glycosides, chlorogenic and ferulic acids. Artichokes in nutrition, dietary supplements and herbal supplements can be a powerful tool in regulating lipid status especially with proper nutrition and conventional therapy. Artichoke helps control blood sugar levels and can reduce cholesterol biosynthesis. In addition, it is often used to improve liver and gallbladder function, improve digestion. The most common pharmaceutical forms of artichoke: capsules, drops and tea.

Keywords: artichoke, health, lipid status

Corresponding author: Azra Hadžimujić, BSc in Tech
Phone: +387 61 473 840
E-mail: pazra@pharmamed.ba

**PREGLEDNI RADOVI/
REVIEW PAPERS**

HRANA I DODACI PREHRANI KOD MAKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA KAO POSLJEDICA DIABETES MELLITUSA

Bisemija Begović¹, Jelena Tumarčić², Mirela Hodžić³, Mirsad Šljivić⁴

¹*PZU Medex-Pharm Apoteka, Armije BiH 54, 75290 Banovići (Ogranak 3 Srebrenik);* ²*ZU Apoteka Expera Pharmacy, Nemanjina 2A i 2C, 74000 Doboj;* ³*Plava poliklinika, Treće tuzlanske brigade 7, 75000 Tuzla;* ⁴*JZU Dom zdravlja Živinice, Alije Izetbegovića 17, 75270 Živinice*

SAŽETAK

Uvod: Makrovaskularne komplikacije najčešći su uzrok smrtnosti osoba sa šećernom bolesti i značajno utiču na kvalitetu života. Aterosklerotske promjene krvnih žila posljedica su hiperinzulinemije, hiperglikemije i dislipidemije koje su tipične za diabetes mellitus. Liječenje se postiže odgovarajućim medikamentoznim metodama a značajnu ulogu imaju i hrana i dodaci prehrani te promjena životnih navika.

Cilj rada: Cilj rada je predstavljanje prikupljenih podataka o hrani i dodacima prehrani koji se mogu koristiti u liječenju makrovaskularnih komplikacija.

Rezultati: Na smanjenje nastanka ateroskleroze utječu: polifenoli i flavonoidi, antioksidansi, vitamin D, magnezij i koenzim Q10. Iz grupe biološki aktivnih komponenti koje pokazuju antiinflamatorno djelovanje najznačajnije su polinezasićene omega-3-masne kiseline iz riba i acetilsalicilna kiselina. Ekstrakti ginka pospješuju protok krvi i šire krvne sudove. Od antiokoagulanasa najznačajniji su vitamini C i E, lektinski proteini te vitamin K. Iz grupe antioksidanasa koji su najznačajniji za ublažavanje makrovaskularnih komplikacija možemo izdvojiti vitamine C i E, minerale selen i cink, karotenoide, proantocijanidine i stilbene (rezervatol). Da bi se smanjio rizik od nastanka makrovaskularnih komplikacija, ishrana treba da je bogata vitaminima, mineralima i vlaknima. S druge strane, loše životne navike i nepravilna ishrana koju često čine trans masne kiseline, povećan unos šećera, povećavaju taj rizik. Pored prehrane važni su i fizička aktivnost, dobar san, izbjegavanje stresa i izbjegavanje poroka.

Zaključak: Mnogi sastojci iz hrane se mogu koristiti za smanjenje makrovaskularnih komplikacija. Najznačajniji su: omega-3masne kiseline, vitamini C i E, minerali selen i cink i vitamin K. Preporučuje se hrana bogata antioksidansima, antiokoagulansima te komponentama koje pokazuju antiinflamatorno djelovanje. Uz pravilnu prehranu važna je i promjena načina života.

Ključne riječi: makrovaskularne komplikacije, dodaci prehrani, hrana

Autor za korespondenciju: Bisemija Begović, mr. ph.

Telefon: 387 61 344 273

E-mail: bisemija@hotmail.com

1. UVOD

Diabetes mellitus je stanje hronične hiperglikemije, uslovljeno apsolutnim ili relativnim nedostatkom insulina, uzrokovano djelovanjem genetskih i brojnih činilaca okoline, a odlikuje se poremećajem metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina. Manifestuje se karakterističnom kliničkom slikom a u toku bolesti izaziva oštećenja i disfunkciju različitih organa, specijalno očiju, nerava, bubrega, srca, mozga i perifernih krvnih sudova, dovodeći do mikrovaskularnih (retinopatija, nefropatija i neuropatija), odnosno makrovaskularnih komplikacija kao što su koronarna bolest, moždani udar i bolest perifernih krvnih sudova, smanjujući tako kvalitet života i u konačnici dovodi do skraćenja životnog vijeka. Najčešće su zahvaćene krvne žile srca, vrata te nogu. Kao posljedica javljaju se bolesti koronarnih arterija, smetnje u dovodu krvi u mozak mogu uzrokovati moždani udar a nedostatna cirkulacija u arterijama nogu jedan je od uzroka dijabetičkog stopala. Liječenju treba pristupiti odmah, još u vrijeme kada se nisu pojavile komplikacije na malim i velikim krvnim sudovima, a osim primjene odgovarajuće medikamentozne terapije, neophodna je promjena životnog stila pacijenta gdje se ubrajaju i njegove prehrambene navike. Postoji veliki broj biološki aktivnih komponenti u hrani koje mogu da utiču pozitivno na organizam i unaprijede život pacijenata sa navedenim oboljenjima.

2. MAKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE DIABETES MELLITUSA

Diabetes mellitus je jedno od najčešćih hroničnih nezaraznih oboljenja sa pandemijskim razmjerama te je od velikog

socioepidemiološkog značaja. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i Međunarodne federacije za dijabetes (IDF), 2010. godine u svijetu je od dijabetesa bolovalo 285 miliona ljudi (6,4 %), sa tendencijom povećanja na 439 miliona (7,7 %) do 2030. godine (Wild i sar., 2004; Shaw, Sicree i Zimme, 2010). Velika epidemiološka studija, nakon analize prevalencije dijabetesa u 219 zemalja u dobi od 20 do 79 godina, pokazuje da je u 2013. godini bilo 382 miliona oboljelih od dijabetesa uz očekivani porast na 592 miliona u 2035. godini (Guariguata i sar., 2014). DM je značajan razlog preuranjene smrti bolesnika a nove procjene govore o udjelu od čak 11 % u sveukupnoj smrtnosti u Evropi (Roglic i Unwin, 2010) i udjelima od preko 15 % u svim dobnim skupinama ženske populacije starije od 50 godina.

Velike studije za prevenciju i evaluaciju srčanih oboljenja (SOLVD-Studies of Left Ventricular Dysfunction; HOPE-Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; CHS-Cardiovascular health Study) identificirali su dijabetes kao glavni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti (Shindler i sar., 1996; Bertoni i sar., 2003; Piccini i sar., 2004). Dijabetes je od takve važnosti da je svrstan kao neovisan faktor rizika za razvoj srčane slabosti u Američkom kardiološkom koledžu/Američkoj asocijaciji za srce (Hunt i sar., 2001). Hronične komplikacije šećerne bolesti u današnje su vrijeme veliki problem u liječenju, glavni su uzrok obolijevanja (morbidity) i smrtnosti (mortality) osoba sa dijabetes mellitusom, a značajno utječu i na kvalitetu života kao i na cijenu liječenja. U tu skupinu spadaju i kardiovaskularne bolesti: koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest i periferna vaskularna bolest. Diabetes mellitus kardiovaskularne bolesti

često se pojavljuju kao dvije strane medalje: na jednoj strani, dijabetes melitus je ocijenjen kao ekvivalent koronarne bolesti srca i s druge strane, mnogi bolesnici sa ustanovljenom koronarnom bolesti pate od dijabetes melitusa ili njegovih predstanja.

2.1. Kliničke manifestacije ateroskleroze kod osoba s dijabetes melitusom

Patofiziološki mehanizmi odgovorni za aterosklerotske promjene u bolesnika sa DM su višestruki i složeni. Oni uključuju rezistenciju na inzulin, hiperinzulinemiju, hiperglikemiju, povišenu razinu slobodnih masnih kiselina, dislipidemiju, često prisutnu arterijsku hipertenziju te metabolički sindrom i oksidativni stres koji se nalazi u središtu mehanizma. Metabolički poremećaji dovode do oštećenja funkcije endotela, vazokonstrikcije, upalne reakcije i protrombičkog stanja te konačno do ateroskleroze i njenih kliničkih manifestacija kao što su: nijema ishemija miokarda, akutni infarkt miokarda, zastoj srca, dijabetička kardiomiopatija, fibrilacija atriya, nagla srčana smrt, cerebrovaskularne bolesti i periferna vaskularna bolest.

Nijema ishemija miokarda je česta kod dijabetičara i najčešće simptomatski očita samo u naprednijim stadijima bolesti. Javlja se u oko 10-20 % osoba sa diabetes mellitusom, dok je njena učestalost u opštoj populaciji 1-4 % (Vinik AI, 1999).

Akutni infarkt miokarda je 2-3 % puta češći u osoba sa tip 2 dijabetesom nego u opštoj populaciji i ima lošiju prognozu, posebno kod žena. Često se očituje manje specifičnim simptomima i bez boli. Kod osoba sa dijabetesom češće

nastaje tokom večeri, zbog gubitka normalnog cirkadijalnog ritma autonomne kardiovaskularne regulacije, za razliku od opšte populacije kod koje se infarkt miokarda najčešće događa u ranim jutarnjim satima (Haffner SM, 1998).

Postoji uska povezanost između diabetes mellitusa i **srčanog zatajenja** i ta kombinacija ima lošu prognozu. Malo je kliničkih studija o liječenju srčanog zatajenja specifičnog samo za osobe sa diabetes mellitusom. Kako je istaknuto u europskim smjernicama za srčano zatajenje, liječenje treba biti bazirano na diureticima, ACE-inhibitorima i beta blokatorima a kod težih oblika navedenoj terapiji mogu se dodati antagonisti aldosterona (Swedberg, 2005).

Kod osoba sa diabetes mellitusom često dolazi do razvoja **dijabetičke kardiomiopatije**. To je kliničko stanje oštećene funkcije miokarda bez nazočne ishemičke, valvularne ili hipertenzivne srčane bolesti. Obdukcijske, eksperimentalne i opservacijske studije pokazale su postojanje tog stanja u osoba sa diabetes mellitusom, koje dovodi do slabosti srčanog mišića u odsutnosti aterosklerotskih promjena velikih koronarnih krvnih žila (Fisher BM, 1986).

Učestalost **fibrilacije atriya** je procijenjena na 0,4 % ukupnog stanovništva i povećava se sa godinama. U studiji ALFA, udio osoba sa tip 2 dijabetesom, u bolesnika sa hroničnom fibrilacijom atriya, iznosio je 13,1 %, međutim mehanizmi te povezanosti još uvijek su dosta nepoznati (Levy S, 1999).

Incidencija srčanih aritmija, uključujući ventrikularnu fibrilaciju i **naglu srčanu smrt**, povećani su kod dijabetičara.

Ishemijska bolest srca, poremećaj ionskih kanala, hiperglikemija i autonomna neuropatija čine podlogu, odnosno aritmogeni supstrat za maligne aritmije i naglu srčanu smrt. Mikrovaskularne komplikacije i dijabetička nefropatija dodatni su faktori koji povećavaju rizik od nagle srčane smrti. Framinghamska studija bila je jedna od prvih izvora dugoročnog istraživanja faktora rizika za iznenadne srčane smrti. Došlo se do zaključka da je DM povezan sa povećanim rizikom od nagle srčane smrti u svim dobnim skupinama (gotovo četverostruko) i razmjer rizika iznenadne smrti povezane sa DM-om dosljedno je veći kod žena nego kod muškaraca (Kannel WB, 1998).

Među glavnim makrovaskularnim komplikacijama DM-a je **moždani udar**. Hiperglikemija povećava rizik od nastanka moždanog udara. Taj povećani rizik često se opaža kod pojedinaca koji boluju od DM-a i povezan je s lošijim kliničkim ishodima (uključujući veću smrtnost), osobito nakon ishemijskog moždanog udara (Chen R, 2016).

Pacijenti sa DM često razvijaju i **periferne vaskularne bolesti** (PVB). Brahijalni indeks gležnja ABI je pouzdana metoda za prepoznavanje PVB-a i kvantificiranje ozbiljnosti. Prema kliničkoj studiji, pacijenti s dijabetesom mogli bi imati određeni stupanj arterijske okluzije s višom ABI vrijednošću zbog kalcificiranih nekompresibilnih arterija, a moguća posljedica je dijagnoza PAD-a (Hirsch AT, 2001). Konkretnije, druga klinička studija pokazala je da je granična vrijednost s najvećom osjetljivošću za dijabetičare između 1.0 i 1.1 (Clairotte, 2009).

2.2. Liječenje

Zbog atipične kliničke slike i neopravdanog stava da DM predstavlja relativnu kontraindikaciju za neke terapijske mogućnosti, dijabetičari često nisu adekvatno liječeni poput osoba bez dijabetesa, bilo da se radi o konzervativnom ili invazivnom liječenju. Smjernice ukazuju da osobe sa DM-om treba liječiti na isti način kao nedijabetičare, uvažavajući određene specifičnosti (Boras, 2009).

Prema evropskim smjernicama o prevenciji bolesti srca i krvnih žila u primarnoj prevenciji, ukupni holesterol trebao bi biti manji od 5.00 mmol/L a LDL holesterol manji od 3.0 mmol/L. U sekundarnoj prevenciji kod bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću te dijabetičara, ukupni holesterol trebao bi biti manji od 4.5, ili još bolje, manji od 4.0 mmol/L, a LDL holesterol manji od 2,5, ili, još bolje, manji od 2.0 mmol/L. Rizik koronarne bolesti također je povećan ako je HDL holesterol manji od 1.0 mmol/l kod muškaraca ili od 1.2 mmol/L kod žena, a trigliceridi veći od 1.7 mmol/L (Maćešić i Špehar, 2014).

3. HRANA I DODACI PREHRANI KOD MAKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA

3.1. Životne navike

Dodatni faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja, osim dijabetesa, su pušenje, povišen krvni pritisak, povećani nivoi holesterola i triglicerida u krvi, pretilost, nedovoljna fizička aktivnost, dob, spol i genetske predispozicije. Nužna je promjena životnih navika uz

primjenu propisane medikamentozne terapije (Maćešić i Špehar, 2014).

Redovita fizička aktivnost pridonosi smanjenju kardiovaskularnog rizika, sprječava debljinu, poboljšava rad srca, snižava krvni pritisak, povećava fizičku vitalnost, poboljšava raspoloženje i pomaže u svim segmentima života. Vježbanje je sastavni dio dobrog zdravlja. Pacijenta treba stručno potaknuti i podržavati da poveća tjelesnu aktivnost do razine koja odgovara najmanjem riziku. Cilj je bar pola sata fizičke aktivnosti u većini dana tokom sedmice (Maćešić i Špehar, 2014).

3.2. Prehrambene navike

Osnovni postulati ishrane kod dijabetesa su sljedeći:

- hrana preporučena kod dijabetesa temelji se na istim principima zdrave prehrane kao i za sve ljude;
- ne preskakati redoviti unos 3 glavna obroka i 2 međuobroka;
- jesti ugljikohidrate koji se sporo apsorbiraju sa niskim glikemijskim indeksom (Jašić, 2013).

Zdrava prehrana povezuje se s manjim rizikom od kardiovaskularnih bolesti izazvanih aterosklerozom te se zadnjih decenija povećalo zanimanje za povoljne učinke namirnica u prevenciji bolesti. Prehrana znatno utiče na serumske lipoproteine, a time i na prevenciju i liječenje dislipidemija, a unos soli utiče na hipertenziju. Uravnotežena prehrana koja osigurava optimalne omjere hranjivih tvari spada u temelje dobrog funkcionisanja organizma a time i cirkulacije (Maćešić i Špehar, 2014).

3.3. Biološki aktivne komponente iz hrane s uticajem na krvožilni sistem

Različiti biološki aktivni sastojci iz hrane mogu da ispolje svoje antiinflamatorno, antikoagulansno i antioksidansno djelovanje.

3.3.1. Polifenoli i flavonoidi

Zdravi učinak ove velike grupe antioksidanasa zavisi o konzumiranoj količini i njihovoj dostupnosti. Prisutni su u biljkama a u hrani posebno u čaju, kafi, povrću, leguminozama te žitaricama (Jašić, 2010).

Kurkumin

Kurkumin posjeduje jake antioksidativne sposobnosti i u toj funkciji štiti ćelijska jezgra i membrane od oštećenja. Djeluje protiv taloženja holesterola na zidovima arterija tako što zaustavlja ili blokira oksidaciju LDL-a (Jašić, 2010). Šestomjesečna suplementacija kurkuminom smanjila je aterogeni rizik u populaciji koja boluje od šećerne bolesti tipa 2 te je pomogla u popravljaju metaboličkog profila ove visoko rizične populacije na krvožilni sistem (Chuengsamarn, 2014).

Salicilati

Salicilati iz bobičastog voća inhibiraju proizvodnju prostaglandina iz arahidonske kiseline tako što inhibiraju ciklooksigenazu 2 (Hare i sar., 2003). Acetilsalicilna kiselina je svojim analgetskim, protuupalnim i antipiretskim djelovanjem našla vrlo široku primjenu (Siniorakis, 2013).

3.3.2. Vitamin E

Vitamin E štiti membranske fosfolipide od oksidativne degradacije tako što slobodnim radikalima donira hidrogen. Na ovaj način vitamin E ispoljava svoju antioksidativnu sposobnost na kardiovaskularni sistem i tako ga štiti od oksidativnog stresa (Fairfield, 2002).

3.3.3. Karotenoidi

Karotenoidi se mogu naći u obojenom voću i povrću te u tkivima riba sjevernog mora, naročito u lososu. Zbog mogućnosti oksidacije, pokazuju antioksidacijski učinak i sprečavaju djelovanje slobodnih radikala koji nastaju oksidacijom LDL holesterola (Jašić, 2010).

3.3.4. Vitamin K

Vitamin K čiji se prirodni oblik K1 nalazi u zelenom lisnatom povrću, a prirodni oblik K2 u maloj količini u piletni, jetri, jajima i maslacu, je važan za funkciju mnogih proteina u organizmu, kao što su faktori II, VII, IX, X i protein C. Vitamin K održava normalnu koncentraciju protrombina, ključnog faktora u procesu zgrušavanja krvi. Apsorpciju vitamina K mogu omesti prevelike količine vitamina E i kalcijuma. Kod oboljenja žuči i jetre javljaju se problemi u resorpciji, tako da može doći do pojave avitaminoze (Jašić, 2008).

3.3.5. Lektini

Mahunarke sadrže visok nivo lektina koji su kategorizovani kao antinutrijenti koji za sebe vežu ugljikohidrate te uzrokuju aglutinaciju eritrocita. Lektini su vrlo aktivni ako se konzumiraju u svježoj hrani (Hivrale i Ingale, 2013).

3.3.6. Kumarini

Kumarin i njegovi derivati koji se nalaze u cimetu pokazuju niz bioloških aktivnosti, uključujući antidijabetičku, antimikrobnu, antikoagulantnu, anti-virusnu, antiinflamatornu i antioksidativnu (Martial, 2013). Svoj antikoagulantni učinak postižu blokiranjem ciklusa vitamina K (Cordier i Steenkamp, 2011).

3.3.7. Ginko

Kardioprotektivno djelovanje ginka se ispoljava zahvaljujući njegovim vazodilatatornim i antihipertenzivnim efektima (Brinkley i sar., 2010). Kvercetin, koji je sastojak ginka, ima izraženi učinak na smanjenje LDL holesterola te posjeduje antivirusnu aktivnost (Auguet, 1983).

3.3.8. Koenzim Q10

Koenzim Q10 se koristi kod prevencije i potporne terapije bolesti kardiovaskularnog sistema. Pokazuje povoljan učinak kod povišenog krvnog pritiska, kardiomiopatija, angine pektoris te prevencije infarkta miokarda. Najznačajnije djelovanje se ipak bazira na antioksidativnom učinku, posebno inhibiciji oksidacije LDL-a i poboljšanju funkcije endotela. Koenzim Q10 posjeduje i blago antihipertenzivno djelovanje (Hernandez-Camacho, 2018).

3.3.9. Vitamin C

Vitamin C djeluje kao kofaktor za najmanje osam enzima u organizmu, među kojima su prolin hidroksilaza i lizin hidroksilaza koji sudjeluju u biosintezi kolagena. Kolagen sintetiziran u odsustvu vitamina C nedovoljno je hidroksiliran pa

vlakna nisu čvrsta, što uzrokuje krhkost krvnih žila. Potiče normalan nivo holesterola i LDL holesterola u krvi te održava normalni pritisak (Jašić, 2010).

Kod teško oboljelih osoba se preporučuje kratkotrajna intravenska primjena visokih doza vitamina C da bi se optimizirala mikrocirkulacija i makrocirkulacija te izbjeglo oštećenje ćelija (Oudemans-van Straaten, 2014).

3.4. *Dodaci prehrani s uticajem na krvožilni sistem*

Sve češće u upotrebi su i dodaci prehrani koji djeluju na kardiovaskularni sistem. Oni nesumnjivo mogu prevenirati pojavu bolesti i olakšati njihove simptome (Jašić, 2011).

3.4.1. *Omega-3 masne kiseline*

Nusprodukti razgradnje omega-3 kiselina djeluju antiupalno i antikoagulansno (Lane, 2017). Dokazano je i da smanjuju razine triglicerida u krvi, smanjuju povišeni krvni pritisak i sprječavaju srčanu aritmiju (Robinson i Stone, 2006). Danas se osim prirodnih izvora omega-3 masnih kiselina (riba, kril i drugi plodovi mora) mogu naći i mliječni proizvodi i mazive masti koje su obogaćene sa omega-3 masnim kiselinama (Lane, 2017). Ishrana koja osigurava najmanje dvostruku količinu omega-3 masnih kiselina u odnosu na omega-6, ali ne više od četverostruke vrijednosti, je poželjna (Jašić, 2010).

3.4.2. *Magnezij*

Magnezij je važan za metabolizam ugljikohidrata i njegov deficit može da se poveže sa inzulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom (He et al,

2006). Nedavne studije su pokazale da konzumiranje hrane bogate ovim mineralom, kao što su cjelovite žitarice, orašasti plodovi, grah, može smanjiti rizik od nastanka dijabetes melitusa (Forbes, 2013). Magnezij učestvuje u regulaciji krvnog pritiska i njegov deficit može da izazove promjene vaskularnog tonusa (Djurhuus, 1995) (Kisters, 2005).

3.4.3. *Selen*

Koncentracija ovog minerala u hrani zavisi najviše od njegovog sadržaja u zemlji i vodi iz kojih ta hrana potiče (Escott-Stump, Mahan, 2007). Tačna uloga selenoproteina na kardiovaskularni sistem nije još uvijek dovoljno jasna, ali se zna da selenoprotein K doprinosi antioksidativnom mehanizmu kardiomiocita (Lu, 2006).

3.4.4. *Cink*

Deficit cinka u organizmu izaziva hronične upalne procese koji dalje mogu dovesti do pojave kardiovaskularnih bolesti, dijabetes melitusa i drugih oboljenja (Wong CP, 2012). Cink posjeduje i antioksidativna svojstva i u slučaju njegovog nedostatka dolazi do redukcije NO (ključna molekula u vazodilataciji) što dalje može dovesti do pojave ateroskleroze i dijabetičkih komplikacija (Chistiakov, 2014).

3.4.5. *Vitamin D*

Vitamin D učestvuje u regulaciji sistema renin-angiotenzin (Rammos, 2008) (Swedberg, 1990), zaštiti endotelnih ćelija (Levin, 2005), modulaciji upalnih procesa (Gysemans, 2005), modulaciji oksidativnog stresa (Cesselli, 2001), ometanju antikoagulantne aktivnosti

(Ohsawa, 2000), inhibiciji hipertrofije i proliferacije miokarda (Simpson, 2007) i, konačno, poboljšanju izlučivanja i osjetljivosti inzulina (Chiu, 2004).

4. ZAKLJUČAK

Makrovaskularne komplikacije najčešći su uzrok pobola i smrtnosti osoba sa tipom 2 dijabetesa i značajno utječu na kvalitetu života i na cijenu liječenja. Aterosklerotske promjene krvnih žila u osoba sa dijabetesom teže su nego kod osoba s urednom regulacijom glukoze, difuzno su rasprostranjene, prisutne su na malim krvnim žilama i vrlo su često nepodobne za dilataciju. Klinička slika kardiovaskularnih bolesti zbog prisutne je autonomne neuropatije i nije ishemije miokarda promijenjena i atipična, što često odgađa pravovremenu dijagnozu i adekvatno liječenje. Zbog toga je holistički pristup liječenju oboljelih od tip 2 dijabetesa neophodan, gdje pored liječenja svih faktora rizika posebnu pažnju treba posvetiti pravilnoj prehrani i korekciji životnih navika. Poznavanje sastojaka hrane koju konzumiramo i njihovih efekata na organizam je veoma važno zbog unapređenja zdravlja i izbjegavanja neželjenih dejstava na organizam. Veliki broj supstanci iz hrane različito djeluje na kardiovaskularni sistem. Najznačajnije biološki aktivne komponente koje ispoljavaju antiinflamatorna, antiagregacijska i antioksidativna dejstva su omega-3 masne kiseline, acetilsalicilna kiselina te vitamini i minerali. Prehrana treba da je uravnotežena i bogata ovim komponentama. Preporučuje se uravnotežen unos ugljikohidrata pravilno raspoređenih u toku dana i prilagođen antidijabetičkoj terapiji, ograničen unos zasićenih masnih kiselina, te unos mononezasićenih i

polinezasićenih masnih kiselina u pravilnom omjeru, koji će spriječiti ili što više odložiti pojavu ateroskleroze. Također, savjetovati prekid unosa alkohola, prestanak pušenja uz istovremeno povećanje fizičke aktivnosti, čime se znatno povećava kvalitet života a istovremeno prevenira nastanak makrovaskularnih komplikacija.

5. LITERATURA

- Auguet M, Clostre F. Effects of an extract Ginkgo biloba and diverse substances on the phasic and tonic components of the contraction of an isolated rabbit aorta. *Gen. Pharmac.* 1983.
- Bertoni, AG et al. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care*, 2003;26(10), 2791-2795
- Boras J, Ljubičić A. Makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti. *Medix.* 2009.
- Brinkley TE, Lovato JF, Arnold AM, et al. Effect of Ginkgo biloba on blood pressure and incidence of hypertension in elderly men and women. *Am J Hypertens.* 2010;23(5):528-33
- Cesselli D et al. Oxidative stress-mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular dysfunction and failure in dog dilated cardiomyopathy. *Circ. Res.* 2001;89:279-286. Doi:10.1161/hh1501.094115
- Chen R et al. Diabetes and stroke: Epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci* 2016; 351:380-6
- Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and diabetic macrovascular complications. *Biomed Res Int.* 2014;2014:610140
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;

- 79:820-825. Doi: 10.1093/ajcn/79.5.820
- Chuengsamarn S. et al Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem*,2014;25:144-50
- Clairotte C et al. Automated ankle-brachial pressure index measurment by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1231-36
- Djurhuus MS et al. Insulin increases renal magnesium excretion: A possible cause of magnesium depletion in hyperinsulinaemic states. *Diabet. Med.* 1995;12:664-669.doi: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb0566
- Escott-Stump S, Mahan K. Krause's food, nutrition, and diet therapy.2007: 129-131
- Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review: *JAMA* 287:3116: 2002.
- Fisher BM, Gillen G, Lindop GB, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetologia* 1986;29:706-12
- Forbes JM, Cooper ME.Mechanisms of diabetic complications. *Physiol.Rev.*2013;93:137188.doi:10.1152/physrev.00045.2011
- Guariguata, L et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014103(2), 37-49
- Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, Eizirik D.L, Mathieu C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets; Implications for prevention of diabetes in non-obese diabetic mice. *Endocrinology.* 2005;146:1956-1964. Doi: 10.1210/en.2004-1322
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subject with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339: 229-34
- Hare LG, Woodside JV, Young IS,. Dietary salicylates. *J Clin Pathol*,2003;56 (9):649-50-
- He K et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrom among young adults. *Circulation* 2006; 113:1675
- Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Front Physiol.*2018;9:44. Published 2018 Feb 5.doi:10.3389/fphys.2018.0004
- Hirsch AT et al. Pheripheral arterial disease detection, awarness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001, 32; 1231-36
- Hivrale AU & Ingale AG. Plant as a plenteous reserve of lectin, plant Signaling &Behavior,8:12,DOI:10.4161/psb.26595
- Hunt, SA et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*,2001 104(24), 2996-3007
- Jašić M. Uvid u biološki aktivne komponente hrane.doc, dostupno na. <http://www.hranomdozdravlja.com>
- Jašić M. Vitamini. 2008.

- Kannel WB, Wilson PW, D Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205-12
- Kisters K, Gremmler B, Hausberg M. Pulse pressure, plasma magnesium status, and hypertensive therapy. *Am. J. Hypertens.* 2005;18:1136. doi:10.1016/j.amjhyper. 2005.02.007
- Lane KE. & Derbyshire, EJ. Omega-3 fatty acids-A review of existing and innovative delivery methods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2007.
- Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues : Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney int.* 2005;68: 1973-1981. doi 10.1111/j.1523-1755. 2005.00651
- Levy S, Maarek M, Coumel P et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA Study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999;99:3028-35
- Lu C, Qiu F, Zhou H, Peng Y, Hao W, Xu J, Yuan J, Wang S, Qiang B, Xu C, et al. Identification and characterization of selenoprotein K: An antioxidant in cardiomyocytes. *FEBS Lett.* 2006;580:5189-5197. Doi:10.1016/j.febslet.2006.08.065
- Maćešić B, Špehar B. Prevention of cardiovascular diseases in primary health care. 2004.
- Martial H, Poumale P, Victor K. *Medicinal plant Research in Africa.* 2013.
- Ohsawa M., Koyama T., Yamamoto K., Hirosawa S., Kamei S., Kamiyama R. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potent sythetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation.* 2000;102:2867-2872. Doi: 10.1161/01.CIR.102.23.2867
- Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C Revisited. 2014. doi:10.1186/s13054-014-0460
- Piccini, JP et al. New insights into diastolic heart failure: role of diabetes mellitus. *Am J Med,* 2004 116 (suppl 5A), 64-75
- Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int. Urol. Nephrol.* 2008;40:419-426 Doi:10.1007/d11255-007-9244-4
- Robinson JG, Stone NJ. Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids. *Am Jcardiol.* 2006.
- Roglic, G.; Unwin, N. Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. *Diabetes Res Clin Pract,* 2010;87(1), 15–19
- Shaw JE, Sicree RA, Zimme PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research And Clinical Practice,* 2010; 4 – 14
- Shindler, DM et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol,* 1996;77(11), 1017-1020
- Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007;103:521-524. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2006. 12.098
- Siniorakis E, Arvanitakis S, Zarreas E, Saridakis M, Balanis A, Tzevelekos P, Limberi S. Mediterranean diet. Natural salicylates and other secrets of the pyramid. 2013.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40

ZBORNİK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

SEDMI SIMPOZIJ: "POMOĆNA LJEKOVITA SREDSTVA I DODACI PREHRANI"

- Swedberg K., Eneroth P., Kjeksbus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation*. 1990;82:1730-1736. Doi; 10.1161/01.CIR82.5.1730
- Vinik Al. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clin Geriatr Med* 1999;15:293-320
- Werner Cordier and Vanessa Steenkamp. Herbal remedies affecting coagulation. 2011.
- Wild, S. et al. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004; 27(5), 1047 - 1053
- Wong CP, Ho E. Zinc and its role in age-related inflammation and immune dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56:77-87

FOOD AND NUTRITIONAL SUPPLEMENTS IN MACROVASCULAR COMPLICATIONS AS A CONSEQUENCE OF DIABETES MELLITUS

Bisemija Begović¹, Jelena Tumarčić², Mirela Hodžić³, Mirsad Šljivić⁴

¹*Medex-Pharm Pharmacy, Armije BiH 54, 75290 Banovići (Ogranak 3 Srebrenik);*
²*Expera Pharmacy, Nemanjina 2A i 2C, 74000 Doboj;* ³*Plava poliklinika, Treće tuzlanske brigade 7, 75000 Tuzla;* ⁴*Health Center Živinice, Alije Izetbegovića 17, 75270 Živinice*

ABSTRACT

Introduction: Macrovascular complications are the most common cause of death in people with diabetes and significantly affect the quality of life. Atherosclerotic changes in blood vessels are the result of hyperinsulinemia, hyperglycemia, and dyslipidemia that are typical of diabetes mellitus. Treatment is achieved by appropriate medical methods and a significant role is played by food and dietary supplements, as well as changes in lifestyle habits.

Aim of the study: The aim of this study is to present the collected data on food and dietary supplements that can be used in the treatment of macrovascular complications.

Results: The reduction of atherosclerosis is influenced by: polyphenols and flavonoids, antioxidants, vitamin D, magnesium and coenzyme Q10. From the group of biologically active components that show anti-inflammatory action, the most important are polyunsaturated omega-3 fatty acids from fish and acetylsalicylic acid. Ginkgo extracts promote blood flow and dilate blood vessels. Of the anticoagulants, the most important are vitamins C and E, lectin proteins and vitamin K. From the group of antioxidants that are most important for alleviating macrovascular complications, we can single out vitamins C and E, minerals selenium and zinc, carotenoids, proanthocyanidins and stilbene (reservatol). To reduce the risk of macrovascular complications, the diet should be rich in vitamins, minerals and fiber. On the other hand, poor lifestyle habits and improper diet often made up of trans fatty acids, increased sugar intake increase this risk. In addition to diet, physical activity, good sleep, avoiding stress and avoiding vices are also important.

Conclusion: Many ingredients from foods can be used to reduce macrovascular complications. The most important are: omega-3 fatty acids, vitamins C and E, minerals selenium and zinc and vitamin K. We recommend foods rich in antioxidants, anticoagulants and components that show anti-inflammatory effects. In addition to proper nutrition, lifestyle changes are also important.

Keywords: macrovascular complications, dietary supplements, food

Corresponding author: Bisemija Begović, mr. ph.
Phone: 387 61 344 273
E-mail: bisemija@hotmail.com

DODACI PREHRANI U TRETMANU NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE

Almedina Čamdžić^{1*}, Midhat Jašić², Azra Hadžimujić³, Muamer Mandra⁴

¹ Student doktorskog studija Farmaceutskog fakulteta, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla; ² Tehnološki fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla; ³ Student drugog ciklusa Nutricionizma, Tehnološki fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla; ⁴ Perutnina Breza

Pozvano predavanje

SAŽETAK

Uvod: Nealkoholna masna bolest jetre postaje veliki javno zdravstveni problem širom svijeta. Zahrata skoro polovinu svjetske populacije među kojima je i sve veći broj djece.

Bolest nastaje usljed nakupljanja masti u jetri u količini većoj od 5 % ukupnog jetrenog tkiva. Njen nastanak usko je povezan sa dijabetesom tipa 2 te metaboličkim sindromom. Može dugo ostati neprimijećena jer nema karakterističnih simptoma.

Nealkoholna masna bolest jetre dugo je smatrana bezopasnom neprogresivnom bolešću no novija istraživanja pokazuju da ona može progredirati u steatohepatitis i dovesti do ciroze jetre, ako se na vrijeme ne otkrije i liječi.

Cilj rada: Cilj rada bio je prikupiti znanstvene informacije o dodacima prehrani koji mogu pomoći u liječenju nealkoholne masne bolesti jetre.

Rezultat: U tretmanu nealkoholne masne bolesti jetre najzastupljeniji dodaci prehrani su silimarin, omega-3 masne kiseline, kurkumin, vitamin D, vitamin E, probiotici te berberin. Kod ove bolesti je neophodno uspostaviti zdrave životne navike, kao što su pravilna prehrana, smanjenje tjelesne mase i povećana fizička aktivnost.

Zaključak: Pravilna prehrana i fizička aktivnost su neophodne. Ono što pored toga može pomoći su razni dodaci prehrani koji sadrže silimarin, omega-3 masne kiseline i kurkumin.

Ključne riječi: nealkoholna masna bolest jetre, dodaci prehrani

Autor za korespondenciju: Čosić Almedina, mr. ph.
Telefon: +387 61 704 353
E-mail: cosic.dina@gmail.com

1. UVOD

Nealkoholna masna bolest jetre (engl. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) najčešći je hronični oblik bolesti jetre koji je usko povezan sa metaboličkim sindromom i njegovim komponentama: dijabetes melitus tip 2, dislipidemije, pretilost i arterijska hipertenzija (Mikolašević i sar., 2016). S porastom broja osoba s dijabetesom i pretilošću, nealkoholna masna bolest jetre postaje sve rasprostranjenija, zahvaćajući više od jedne četvrtine odraslih u svijetu, 60 % bolesnika s dijabetesom a kod pretilih ljudi taj postotak raste i do 90 % (Zhou i sar., 2019). Ova bolest kod pedijatrijske populacije u porastu je širom svijeta i ta tendencija će se nastaviti sve dok se povećava dječja pretilost. Studije iz Europe, Azije i Amerike procjenjuju da je prevalenca nealkoholne masne bolesti jetre među djecom sa prekomjernom težinom ili pretilom djecom i adolescentima 24 % -77 % (Takahashi i Fukusato, 2010).

NAFLD uključuje dva velika entiteta: nealkoholnu masnu jetru – NAFL (engl. Non-Alcoholic Fatty Liver) te nealkoholni steatohepatitis – NASH (engl. Non-Alcoholic Steatohepatitis). NAFL se smatrao beznačajnim nalazom i benignom promjenom jetrenog parenhima. No, novije studije i metaanalize ukazuju na to da bolesnici s NAFL-om imaju povećan rizik progresije u cirozu jetre i razvoj hepatocelularnog karcinoma (Bukmir i sar., 2015).

Patogeneza bolesti je dosta komplicirana ali su osnovni mehanizmi ipak poznati. Prihvaćena je teorija o dva udara (two-hit hipoteza). Ekcesivno nakupljanje masnih kiselina i poremećaj njihovog metabolizma je prvi udar koji dovodi do

steatoze. Steatoza je praćena staničnim prilagođavanjem hepatocita i promjenom signalnih puteva, koje ih čine ranjivima, što je udar u drugi udar (Puljiz, 2015). Drugi korak je narušavanje strukture hepatocita, upala i fibroza (Rombouts i Marra, 2010). Očito je da su genetske predispozicije i način života, koji podrazumijeva smanjenu tjelesnu aktivnost i način prehrane, odgovorni za pokretanje konačne kaskade staničnih događanja, koja idu do nekroinflamacije i smrti stanice (Puljiz, 2015).

2. DIJAGNOZA NAFLD

NAFLD se dijagnosticira kada su zadovoljena sljedeća 4 kriterija:

1. masna promjena jetre uočena je na ultrazvuku ili histološki,
2. nema izražene navike pijenja alkohola (unos etanola <210 g/sedmično za muškarce i <140 g/sedmično za žene),
3. nema drugih faktora koji induciraju masnu promjenu jetre, i
4. ne postoje popratni faktori koji uzrokuju hroničnu bolest jetre.

Masna jetra većinom ne uzrokuje tegobe ili uzrokuje samo bol pod desnim rebrenim lukom zbog povećanja jetre. Najčešće se dijagnosticira ultrazvukom trbuha i laboratorijski povišenim vrijednostima jetrenih testova. Često je umjerenom povišena alanin-aminotransferaza (ALT), 3-4 puta. Aspartat-aminotransferaza (AST) je kod nealkoholne masne jetre uvijek niži od ALT-a. Ponekad je prisutno povišenje gama-glutamiltansferaza (GGT) i alkalne fosfataze (ALP). Ultrazvukom se pokaže uvećana, svijetla jetra. U slučaju trajno povišenih transaminaza (AST, ALT) potrebno je učiniti biopsiju jetre (Ćurlin, 2016). Biopsija jetre smatra se zlatnim standardom u define-

ranju NAFLD-a i može razlikovati steatozu i NASH. Ipak, ne preporučuje se za rutinsku upotrebu zbog povećanog rizika od krvarenja i komplikacija (Cobbina i Akhlaghi, 2018). Za dijagnostiku se koriste i kompjuterizovana *tomografija* CT-e magnetna rezonanca MRI (Zhou i sar., 2019).

3. DODACI PREHRANI I BILJNI EKSTRAKTI U TRETMANU NAFLD

U svim smjernicama preporučuje se modifikacija životnog stila koja se sastoji od prehrane, vježbanja i gubitka težine kako bi se liječili pacijenti s NAFLD-om. Zaista, gubitak težine prijavljen je kao ključni element u poboljšanju histoloških karakteristika NASH-a. Mediteranska prehrana preporučuje se kao najučinkovitija dijetalna opcija kojom se potiče mršavljenje zajedno s korisnim učincima na sve kardiometaboličke faktore rizika povezane s NAFLD-om (Leoni i sar., 2018).

Sve veći broj dokaza upućuje na to da se može predložiti propisivanje specifičnih dodataka prehrani sa dokazanim hepatoprotektivnim djelovanjem za ubrzanje poboljšanja promjene enzima jetre i možda steatoze jetre ili barem za usporavanje njegovog napretka. Sa „nutritivnog stanovišta“, relativno je mali broj molekula adekvatno klinički proučen o njihovom uticaju na NAFLD. Među njima su silimarin, vitamin E, vitamin D, polinezasićene masne kiseline omega-3, astaksantin, koenzim Q10, berberin, kurkumin, resveratrol, ekstrakti *Salvia miltiorrhiza* Bunge, *Lamiaceae* i probiotici (Cicero i sar., 2018).

3.1. Silimarin

Silimarin je kompleks najmanje 7 flavonolignana i jednog flavonoida, taksifolina, prisutnih u ekstraktu sikavice (Loguerico i Festi, 2011).

Oni su poznati po svojoj slaboj bioraspoloživosti; naprimjer, apsorpcija silimarina varira između 20 i 50 % (Loguerico i Festi, 2011). Slaba bioraspoloživost rezultat je loše apsorpcije u crijevima te visokog metabolizma prvog prolaza. Ovo ograničenje može se zaobići odgovarajućim farmaceutskim tehnikama, naprimjer, kompleksiranjem sa fosfatidilholinom, što povećava njegovu topivost uz zadržavanje antioksidacijskih osobina.

Silimarin djeluje endokrino-metaboličkim putem kod pacijenata sa NAFLD-om i to tako što parcijalno aktivira estrogenske receptore, djeluje na inzulinsku osjetljivost, djeluje kao agonist receptora aktiviranim peroksisomnim proliferatorom, pojačava ekspresiju GLUT4 na ćelijskoj površini i inhibira hidroksimetilglutaril koenzim A reduktazu (Cicero i sar., 2018).

Rezultati metaanalize pokazuju da je upotreba silimarina minimalno smanjila, ali bez kliničke važnosti, nivoa serumskih ALT i AST kod pacijenata sa NAFLD. Iako uočena smanjenja ne predstavljaju kliničku važnost, silimarin može biti moguća dodatna terapijska strategija u kontroli NAFLD (Ribeiro de Avelar i sar., 2017).

Nedavno randomizirano dvostruko slijepo istraživanje pokazalo je da primjena silibina i vitamina E (silibin 188 mg, fosfatidilholin 388 mg, vitamin E 180 mg) dovodi do normalizacije transaminaza, značajnog smanjenja nivoa GGT-a te značajnog smanjenja steatoze jetre, izmjerenom ultrazvučnim

pregledom, a kod jedne petine ispitanika i sa drugom biopsijom jetre. Kao što se očekivalo, došlo je do proporcionalnog poboljšanja glukoze u krvi, bazalne inzulinemije te indeksa inzulinske rezistencije (Cicero i sar., 2018).

Trenutno je silimarin jedna od najviše ispitivanih ljekovitih biljaka za liječenje NAFLD i NASH-a. Pokazalo se da je njegova upotreba sigurna, dobro podnošljiva i sa ograničenim neželjenim efektima (Ribeiro de Avelar i sar., 2017).

3.2. Omega-3 masne kiseline

Omega-3 polinezasićene masne kiseline su esencijalni nutrijenti koji se ne sintetiziraju u ljudskom organizmu i zato ih moramo unositi hranom (Parker i sar., 2019).

Metaanaliza Parkera i saradnika iz 2012. godine pokazala je da dodaci prehrani koji sadrže omega-3 masne kiseline pozitivno djeluju na masnu jetru. I pored koristi omega-3 kiselina na nivo AST i tendencije da učestvuje u smanjenju ALT-a, ti efekti nisu bili značajni. Optimalna doza omega-3 nije utvrđena ali se efekti vide već na dozi većoj od 0,83 g/dan. S obzirom na to da je NAFLD povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, potencijalne koristi omega-3 na jetru treba razmotriti u kombinaciji s njenim učinkom na kardiometaboličke faktore rizika, uključujući inzulinsku rezistenciju i dislipidemiju. Studije su potvrdile djelovanje omega-3 masnih kiselina na trigliceride i krvni pritisak (Parker i sar., 2012).

Metaanalize iz 2016. i 2018. godine pokazuju da je suplementacija omega-3 masnim kiselinama praktičan i efikasan tretman kod nealkoholne masne bolesti

jetre, gdje dovodi do smanjenja ALT, ukupnog holesterola i povećanja HDL-a te posebno smanjenja triglicerida. Omega-3 masne kiseline imaju tendenciju blagotvornog djelovanja na AST, GGT te lipoproteine niske gustoće (eng. *Low-density* lipoprotein, LDL). Svako se preporučuju veće i kvalitetnije randomizirane kontrolirane studije da bi se ove tvrdnje potvrdile (HeXX i sar., 2016; Yan i sar., 2018).

3.3. Kurkumin

Kurkumin je aktivni sastojak začina kurkume i u medicinske svrhe se koristi hiljadama godina. Zbog potencijala ovog polifenola da modulira više signalnih molekula, pokazalo se da ima pleotropne aktivnosti. Prvo se saznalo da ima antibakterijsko djelovanje (1949. godine) a kasnije i da ima protivupalno, antioksidantno, proapoptično, hemopreventivno, hemoterapijsko, antiproliferativno, antinociceptivno, antiparazitno te antimalarijsko djelovanje (Gupta i sar., 2012). Studije na životinjama pokazale su da kurkumin može biti aktivan kod širokog spektra ljudskih bolesti, uključujući dijabetes, pretilost, neurološke i psihijatrijske poremećaje i rak, kao i hronične bolesti koje utiču na oči, pluća, jetru, bubrege te gastrointestinalni i kardiovaskularni sistem (Gupta i sar., 2012).

Zbog mogućeg zaštitnog djelovanja koje kurkumin ima na jetru i blagotvornog djelovanja na pridružena stanja NAFLD-a, kurkumin se smatra kao potencijalno terapijsko sredstvo u NAFLD-u. Istraživanja na miševima su pokazala da kurkumin snižava ALT, AST i markere upale (IL-6 i TNF- α). U istraživanju na štakorima mjerena je mRNA adiponektinskog prekursora,

proteinske ekspresije i DNA metilacijskog statusa i analizom koleracije između njih i promjena u totalnom holesterolu, trigliceridima, ALT-u i homeostaznom *modelu procjene inzulinske rezistencije* (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA), otkriveno je da je DNA metilacija adiponektinskog prekursora jedan od mehanizama kojim kurkumin izražava svoju hepatoprotektivnu funkciju u NAFLD-u. Istraživanja kod ljudi također su potvrdila pozitivan učinak kurkumina na parametre, poput ukupnog holesterola, LDL-a, triglicerida, indeksa tjelesne mase (BMI), tjelesne mase, ALT, AST, HbA1c (Buonomo i sar., 2019).

Antioksidativno i protivupalno djelovanje su dva glavna mehanizma djelovanja kurkumina. Djelovanje kurkumina na slobodne radikale vrši se različitim mehanizmima. Može ukloniti, „očistiti“, različite oblike slobodnih radikala kao što su reaktivni oblik kisika i azota. Može modulirati aktivnost glutation peroksidaze, katalaza i superoksid dizmutaze – enzima koji su aktivni u neutralizaciji slobodnih radikala. Isto tako može inhibirati enzime poput lipooksigenaze/ciklooksigenaze i ksantin hidrogenaze/oksidaze. U svom protivupalnom djelovanju kurkumin inhibira aktivaciju NF- κ B, koja je povećana usljed djelovanja različitih upalnih podražaja. Kurkumin ublažava nekoliko aspekata metaboličkog sindroma poboljšavanjem osjetljivosti na inulin, suzbijanjem adipogeneze i snižavanjem povišenog krvnog pritiska, smanjenjem upale i oksidativnog stresa (Hewlings i Kalman, 2017).

3.4. Vitamin D

Vitamin D se ili sintetizira u koži (vitamin D3, holekalciferol) ili se dobija iz prehrambenih izvora (vitamin D3 ili vitamin D2, ergokalciferol). Vitamini D3 i D2 nemaju biološku aktivnost. Oba oblika se metaboliziraju unutar jetre do 25-hidroksivitamina D (kalcidiol) i unutar bubrega do biološki aktivnog oblika poznatog kao 1,25-dihidroksivitamin D (kalcitriol), koji djeluje kao steroidni hormon (Bjelaković i sar., 2017).

Većina pacijenata sa dijagnostifikovanom NAFLD imaju manjak vitamina D, moguće i zbog pretilosti koja je česta manifestacija NAFLD. Nedostatak vitamina D ima dvostruki mehanizam doprinosa NAFLD; pogoršava inzulinsku rezistenciju i ima direktno štetno djelovanje na jetrene stanice (Zaidi, 2013).

Vitamin D djeluje antiproliferativno i antifibrotički na napredovanje fibroze u NAFLD-u. Ovaj proces je posredovan antagonističkim djelovanjem receptora vitamina D (VDR) na transkripcijski faktor SMAD u jetri. VDR-ovi se široko eksprimiraju u stanicama jetre, koje su odgovorne za prekomjerno taloženje izvanstaničnog matriksa što dovodi do uništavanja normalne strukture jetre. Uz povezanost niske razine vitamina D i NAFLD-a te njegove progresije, opažanja sugerišu da bi terapija vitaminom D spriječila napredovanje bolesti (Milić i sar., 2018).

Upotreba vitamina D je opravdana jer nema neželjenih efekata, jer je nedostatak vitamina D gotovo pandemija kao i zbog njegovih pozitivnih efekata, ne samo na kosti i jetru nego i na imuni te kardiovaskularni sistem (Cicero i sar., 2018).

3.5. Vitamin E

Vitamin E je vitamin topljiv u mastima. To je nutrijent antioksidativnog djelovanja. Štiti stanice od nepoželjnog djelovanja slobodnih radikala koji nastaju u našem organizmu a također i onih koje u njega dopijevaju iz zraka, vode, duhanskog dima i hrane. Čuva kožu od utjecaja UVA i UVB zraka. Vitamin E zaštitno djeluje na druge vitamine – vitamin C i vitamine B skupine (Bosanac, 2019).

Uzimanje većih doza vitamina E može povećati rizik od nuspojava. Naprimjer, istraživanja pokazuju da oralna upotreba vitamina E može povećati rizik od raka prostate. Druga istraživanja sugerišu da upotreba vitamina E može povećati rizik od smrti kod ljudi koji su imali nekih problema sa srcem, poput srčanog udara ili moždanog udara. Rizik od smrti može biti povećan i kod osoba slabijeg zdravlja a koji uzimaju visoke doze vitamina E (MCS, 2017).

Rezultati studije na štakorima pokazali su da vitamin E ima hipolipidemijske i hepatoprotektivne efekte, što pokazuju niže razine ukupnog holesterola te niže razine *glutamin-oksaloacetne transaminaze* (SGOT) i steatoze na kraju studije u usporedbi s početnim vrijednostima. Među-tim, nisu opažene značajne razlike između različitih eksperimentalnih grupa štakora u odnosu na glukozu u krvi i lipide u serumu. Osim toga, otkriveno je da se, kada se vitamin E daje u razdoblju od dvije godine pacijentima s NAFLD-om, histološke karakteristike bolesti poboljšavaju, ali je primijećeno i povećanje inzulinske rezistencije te

razine TG-a u plazmi (Hernandez-Rodas i sar., 2015).

3.6. Probiotici

Zbog bliske veze između jetre i probavnog trakta, nije iznenađujuće da je disbioza crijevnih mikrobiota povezana sa nakupljanjem jetrene masti i svim fazama NAFLD-a. Iako je tačan mehanizam djelovanja mikrobiote crijeva na razvoj i napredovanje NAFLD-a i dalje nepoznat, potencijalna objašnjenja uključuju rast patogenih bakterija, propusnost crijeva, povećanu endotoksemiju i upalu (Houghton i sar., 2016).

Sojevi *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* najčešće su korištene bakterije koje pokazuju probiotička svojstva i uključene su u mnoge funkcionalne namirnice i dodatke prehrani (Sáez-Lara i sar., 2016).

Randomizirano kontrolirane studije pokazale su da tretman sa *L. bulgaris* ili *S. thermophilus* smanjuje nivo ALT, AST i GGT. Kod pretila djece s NAFLD-om, suplementacija *L. rhamnosus* GG-om rezultirala je značajnim poboljšanjem funkcije jetre. Otkriveno je značajno smanjenje stepena masne jetre i značajno smanjenje BMI djece sa NAFLD liječene 4 mjeseca sojevima bifidobakterija, laktobacila i *S. thermophilus*. Ovi podaci sugerišu da bi probiotici mogli smanjiti masnoću u jetri i tako spriječiti napredovanje NAFLD-a. Slični su rezultati dobiveni sa *L. acidophilus* i *B. lactis* tokom 8 sedmica kod odraslih bolesnika s NAFLD-om: na kraju liječenja došlo je do značajnog poboljšanja transaminaza i holesterolemije u poređenju s kontrolnom skupinom (Cicero i sar., 2018).

3.7. Berberin

Berberin je glavna aktivna komponenta drevne kineske biljke *Coptis chinensis* French, *Berberidaceae* koja se koristi u liječenju dijabetesa već hiljadama godina. Berberin je lijek koji se izdaje bez recepta (OTC), a koristi se za liječenje gastrointestinalnih infekcija u Kini (Yin i sar., 2008). Pored toga, otkriven je širok spektar njegovih dodatnih farmakoloških učinaka – liječenje poremećaja centralnog nervnog sistema, dijabetesa, karcinoma, kardiovaskularnih bolesti, depresije, hipertenzije, hiperholesterolemije. Među njima brojni efekti berberina, poput regulacije poremećaja metabolizma, povećanja osjetljivosti na inzulin, snižavanja lipida i poboljšanja glikometabolizma, djelimično mogu ukazivati na njegovu potencijalnu ulogu u liječenju NAFLD-a. Međutim, mehanizam djelovanja berberina u liječenju NAFLD-a još nije do kraja određen (Zhu i sar., 2016).

U istraživanju Yana i saradnika iz 2015. godine dokazano je da berberin, u kombinaciji sa promjenom životnog stila, ima veći uticaj na smanjenje sadržaja jetrene masnoće, smanjenje tjelesne mase, poboljšanje glukoze i lipidnog profila u odnosu na samu promjenu životnog stila (Yan i sar., 2015).

4. ZAKLJUČAK

Specifičnog lijeka za NAFLD nema. Od dodataka prehrani mogu pomoći preparati na bazi silimarina, omega-3 masnih kiselina, kurkumina i ostalih koji svojim različitim mehanizmima djelovanja mogu smanjiti jetrene enzime, razine triglicerida i holesterola te samu steatozu jetre.

Najčešće ispitivani i korišteni dodatak prehrani u liječenju nealkoholne masne bolesti jetre je silimarin. Veći hepatoprotektivni efekat se postiže - primjenom silimarina, fosfatidilholina i vitamina E.

Omega-3 masne kiseline smanjuju jetrene enzime, ukupni holesterol i trigliceride. Svoje djelovanje ispoljavaju u dozi većoj od 0,83 g/dan.

Kurkumin je još jedan dodatak prehrani koji se često koristi i preporučuje u apotekama. On snižava jetrene enzime i markere upale. Kurkuma ima pozitivan učinak i na ukupan holesterol, trigliceride i BMI.

5. LITERATURA

- Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Glud C (2017) Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults Cochrane Database Syst Rev. 2017(11): CD011564
- Bosanac V (2019) Vitamin E: Nutrijent koji nam ljeti pruža neophodnu prirodnu zaštitu. Dostupno na <https://www.adiva.hr/nutricionizam/dodaci-prehrani-nutricionizam/vitamin-e-nutrijent-koji-nam-ljeti-pruza-neophodnu-prirodnu-zastitu/>
- Bukmir L, Smokrović H, Diminić-Lisica I, Ljubotina A i Popović B (2015) Nealkoholna masna bolest jetre. Acta Med Croatica, 69 305-310
- Buonomo AR, Scotto R, Nappa S, Arcopinto M, Salzano A, Marra AM, D'Assante R, Zappulo E, Borgia G, Gentile I (2019) The role of curcumin in liver diseases Arch Med Sci; 15 (6): 1608–1620
- Cicero AFG, Colletti A, Bellentani S (2018) Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence Nutrients. 10(9): 1153

- Cobbina E, Akhlaghi F (2017) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) – Pathogenesis, Classification, and Effect on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Drug Metab Rev.* 49(2): 197–211
- Ćurlin I (2016) Masna jetra – što je i kako se liječi? Dostupno na <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/11879/Masna-jetra-sto-je-i-kako-se-lijeci.html> pristupljeno 17.2.2020.
- Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB (2012) Discovery of Curcumin, a Component of the Golden Spice, and Its Miraculous Biological Activities *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 39(3): 283–299
- He XX, Wu XL, Chen RP, Chen C, Liu XG, Wu BJ, Huang ZM (2016) Effectiveness of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *PLoS One.* 11(10): e0162368
- Hernandez-Rodas MC, Valenzuela R, Videla LA (2015) Relevant Aspects of Nutritional and Dietary Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 16(10): 25168–25198
- Hewlings SS, Kalman DS (2017) Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health *Foods.* 2017 Oct; 6(10): 92
- Houghton D, Stewart CJ, Day CP, Trenell M (2016) Gut Microbiota and Lifestyle Interventions in NAFLD *Int J Mol Sci.* 17(4): 447
- Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L (2018) Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 24(30): 3361–3373
- Loguercio C, Festi D (2011) Silybin and the liver: From basic research to clinical practice *World J Gastroenterol.* 17(18): 2288–2301
- Mayo Clinic Staff (2017) Vitamin E. Dostupno na <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-vitamin-e/art-20364144> (pristupljeno 12.2.2020)
- Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, Wensveen F, Orlic L (2016) Nonalcoholic fatty liver disease – A multisystem disease? *World J Gastroenterol.* 22(43): 9488–9505
- Milić S, Lulić D, Mikolašević I (2018) Debljina i masna jetra, uloga vitamina D. *Medicus* 2018;27(1): 29-32
- Papić J. Sikavica *Silybum marianum*. Dostupno na <http://www.inpharma.hr/index.php/news/154/22/Sikavica-Silybum-marianum> (prostupljeno 10.2.2020)
- Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, Connor HTO, George J (2012) Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology* Volume 56, Issue 4, Pages 944-951
- Parker HM, Cohn JS, O'Connor HT, Garg ML, Caterson ID, George J, Johnson NA (2019) Effect of Fish Oil Supplementation on Hepatic and Visceral Fat in Overweight Men: A Randomized Controlled Trial *Nutrients.* 11(2): 475
- Puljiz Ž (2015) Nealkoholna masna bolest jetre. Dostupno na https://www.zdravobudi.hr/clanak/278/nealkoholna-masna-bolest-jetre_pristupljeno_16.2.2020.
- Ribeiro de Avelar C, Pereira EM, Ribas de Farias Costa P, Magalhães de Oliveira LP (2017) Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis *World J Gastroenterol.* 23(27): 5004–5017
- Rombouts K, Marra F. (2010) Molecular Mechanisms of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Digest Dis,* 28, 229-235

- Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A (2016) Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 17(6): 928
- Takahashi Y, Fukusato T (2010) Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: Overview with emphasis on histology *World J Gastroenterol.* 16(42): 5280–5285
- Yan HM, Xia MF, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, Zeng MS, Tu YF, Feng R, Jia WP, Liu J, Deng W, Jiang JD i Gao X (2015) Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0134172
- Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE (2018) Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials *Medicine (Baltimore).* 97(37): e12271
- Yin J, Xing H, Ye J (2008) Efficacy of Berberine in Patients with Type 2 Diabetes Metabolism. 57(5): 712–717.
- Zaidi S (2013) Power of Vitamin D, 2nd edition, Page 132
- Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL (2019) Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 25(11): 1307–1326
- Zhu X, Bian H, Gao X (2016) The Potential Mechanisms of Berberine in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Molecules.* 21(10): 1336

DIETARY SUPPLEMENTS IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Almedina Čamdžić^{1*}, Midhat Jašić², Azra Hadžimujić³, Muamer Mandra⁴

¹ Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, PhD student, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla; ² Faculty of Technology, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla; ³ Faculty of Technology, University of Tuzla, Master's studies of Nutrition, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina; ⁴ Perutina Breza

Invited lecture

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease is becoming a global public health problem. It affects almost a half of the world's population including an increasing number of children.

The disease is caused by the accumulation of abnormal amounts of lipids in 5% or more hepatic cells. It is closely related to the type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. It can go unnoticed for a long time because it has no characteristic symptoms.

Non-alcoholic fatty liver disease has long been considered a harmless non-progressive disease, but more recent studies show that it can progress to steatohepatitis and lead to cirrhosis if not detected and treated in time.

Objective: The objective is consisted in the collection of scientific data on dietary supplements used in treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

Results: In the treatment of non-alcoholic fatty liver disease dietary supplements containing silymarin, omega-3 fatty acids, curcumin, vitamin D, vitamin E, probiotics and berberine are recommended. Lifestyle change, including dietary habits, weight reduction and physical activity are the first line treatment.

Conclusion: Adopting a healthy lifestyle is the main way of managing non-alcoholic fatty liver disease. Proper nutrition and exercise interventions are the first line of therapy. What can also help is various dietary supplements containing silymarin, omega-3 fatty acids and curcumin.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, dietary supplements

Corresponding author: Čosić Almedina, mr. ph.
Phone: +387 61 704 353
E-mail: cosic.dina@gmail.com

BILJNI EKSTRAKTI I NJIHOVA MOGUĆNOST PRIMJENE KAO ANTIBIOTIKA ZA SPOLJAŠNJU I UNUTRAŠNJU UPOTREBU

Jelena Stojanović^{1*}, Nina Lipić², Mirha Skakić², Jelena Tumarčić³

¹JZU Specijalna bolnica za hroničnu psihijatriju, Gornjani 99, 74000 Modriča, Bosna i Hercegovina; ²Univerzitet u Tuzli, Tehnološki fakultet, master studij Nutricionizam, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina; ³ZU "Expera Pharmacy", Nemanjina 2a, 74000 Doboju, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Uprkos velikom napretku medicine i farmacije, globalni problem, s kojim se svakodnevno susreću svi u zdravstvenom sistemu a i oni van njega, jeste bakterijska rezistencija, nastala kao rezultat prekomjerne i često neopravdane upotrebe antibiotika. Biljke zbog svoje biološke i strukturne raznolikosti predstavljaju jedinstven i obnovljiv izvor novih antimikrobnih spojeva.

Cilj rada: Prikazati bogat antimikrobni potencijal biljaka, koji je od presudne važnosti, u vremenu kada se ulažu veliki naponi u pronalasku novih lijekova.

Metodologija: U radu je dat retrospektivan pregled stručne literature i naučnih studija o upotrebi biljnih ekstrakata u tretmanu sistemskih i lokalizovanih bakterijskih infekcija.

Rezultati: Veliki broj sekundarnih biljnih metabolita ima farmakološku aktivnost. Posebno su značajna antimikrobna jedinjenja, kao što su timol, karvakrol, eugenol, kapsaicin, piperin, cimet-aldehid, alicin, diterpeni. Izolovani iz odgovarajućih biljnih vrsta, u vidu ekstrakata ili etarskih ulja, koriste se u farmaciji za izradu fitopreparata.

Escherichiu coli inhibiraju aktivni sastojci origana, ruzmarina, karanfilića, bosiljka, cimeta, bijelog luka, đumbira, žalfije; *Helicobacter pylori* – origano, žalfija, petrovac; *Staphylococcus aureus* aktivni sastojci eukaliptusa, karanfilića, cimeta, ruzmarina, masline, komorača; *Campylobacter jejuni* – neven, matičnjak, đumbir, žalfija, sikavica; *Listeria monocytogenes* – timijan, bosiljak, ruzmarin, origano; *Clostridium perfringens* – karanfilić, origano itd. Većina fitopreparata se koristi oralnim putem u vidu tinktura, sirupa, medicinskih ulja, tečnih ekstrakata. Od čvrstih doziranih oblika to su granule, tablete, dražeje, kapsule, pastile.

Također, biljni ekstrakti se ugrađuju i u polučvrste preparate (masti, kreme i gelove) za dermatološku primjenu, kao antiseptici i u tretmanu akni a mogu se koristiti i za inhalacije, udisanjem para, u tretmanu kože i sluznica.

Zaključak: Sekundarni biljni metaboliti pokazuju značajnu antimikrobnu aktivnost. Potrebno ih je kontinuirano proučavati, istraživati i na kraju i primjenjivati, u cilju prevencije i liječenja bolesti, nastalih pod uticajem različitih bakterija.

Cljučne riječi: bakterijska rezistencija, biljni ekstrakti, antimikrobna aktivnost

Autor za korespondenciju: Jelena Stojanović

Telefon: 065 038 885

E-mail: jtstupunovic@yahoo.com

1. UVOD

Uprkos velikom napretku medicine i farmacije, globalni problem, s kojim se svakodnevno susreću svi u zdravstvenom sistemu, a i oni van njega, jeste bakterijska rezistencija, nastala kao rezultat prekomjerne i često neopravdane upotrebe antibiotika.

Savremeni pristupi smanjenju antimikrobne rezistencije podrazumijevaju napore u razvoju novih lijekova (što je veoma skupo i dugotrajno), alternative za antibiotike (prebiotici, probiotici i antimikrobna jedinjenja), bolji sistem upravljanja i smanjenje ukupne potrošnje antibiotika.

Važno mjesto u rješavanju ovog problema zauzimaju biljke, prirodno bogati izvori antimikrobnih jedinjenja. Život biljke svakako karakteriše njen primarni i sekundarni metabolizam, pri čemu nastaju odgovarajući metaboliti. U procese primarnog metabolizma, koji se odvijaju na isti način u svim biljkama, spadaju fotosinteza i dalja transformacija nastale glukoze do polisaharida, kao i glikoliza koja vodi nastanku peptida i lipida. Ova jedinjenja su neophodna za rast, razvoj, funkcionisanje i reprodukciju biljaka.

Kao direktna posljedica primarnog, nastaje sekundarni metabolizam, u kojem se iz šećera, aminokiselina i masnih kiselina sintetišu različita hemijska jedinjenja, a veliki broj njih ima farmakološku aktivnost. Pored toga, ovi metaboliti imaju fitoaleksinsku ulogu, štite ih od UV zračenja, štetnih ekoloških faktora i sl.

Pojam „droga“ u farmaciji predstavlja suve biljne ili životinjske dijelove i organe koji sadrže farmakološki aktivna jedinjenja. Dobijaju se iz samoniklih i gajenih biljaka, pri čemu se prednost daje gajenim biljkama zbog kontrole uslova i

konstantnog hemijskog sastava. Od biljnih droga se izrađuju fitopreparati, dozirani farmaceutski oblici, a njihovi glavni sastojci su najčešće biljni ekstrakti i etarska ulja.

Racionalna fitoterapija predstavlja najsavremeniji oblik fitoterapije. To je fitoterapija zasnovana na dokazima. Podrazumijeva liječenje, ublažavanje i prevenciju bolesti i zdravstvenih tegoba pomoću biljnih lijekova.

U ovom radu je dat pregled nekoliko novijih naučnih studija o uticaju antimikrobnih jedinjenja iz biljnih ekstrakata i eteričnih ulja na pojedine vrste bakterija, uzročnika sistemskih i lokalizovanih infekcija.

2. NAČIN DOBIJANJA BILJNIH EKSTRAKATA I ETARSKIH ULJA

2.1. Biljni ekstrakti

Ekstrakti, kao koncentrovani pripravci, mogu biti u čvrstom, tečnom i polučvrstom stanju.

Prije procesa ekstrakcije, droga mora biti usitnjena do konzistencije grubog praška, stabilizovana (enzimi moraju biti stabilizovani), a tkivo obezmašćeno. Različitim tehnikama, kao što su ekstrakcija superkritičnim fluidima (CO₂ se prevodi u tečno stanje povećanjem pritiska ali samo na temperaturama nižim od kritične, te se ponaša kao rastvarač), maceracija, digestija, perkolacija uz pomoć odgovarajućeg rastvarača kao što su voda, alkohol različite koncentracije, propilenglikol, masno ili mineralno ulje, iz droge se ekstrahuju aktivni sastojci (Kovačević, 2004). Dalje, djelimičnim ili potpunim otparavanjem rastvarača, dobijaju se finalni ekstrakti željene konzistencije.

2.2. Etarska ulja

Etarska ulja su složene smješe različitih isparljivih mono-, seskviterpena i fenilpropanskih jedinjenja, a dobijaju se iz biljnih sirovina destilacijom vodenom parom, mehaničkim cijedenjem svježeg tkiva biljke (agrumi) ili jednostavnom destilacijom. Mogu biti sintetisani u svim biljnim organima, a čuvaju se u sekretornim ćelijama, kanalima, šupljinama, epidermalnim ćelijama ili žljezdanim trihomama (Massoti i sar., 2003; Angioni i sar., 2006). Zanimljivo je da etarska ulja lokalizovana u različitim dijelovima iste biljke mogu biti sličnog sastava a mogu se i značajno razlikovati. Aromatične droge sadrže manje od 1 % etarskog ulja. Karanfilić je rijedak slučaj koji sadrži čak 15 % etarskog ulja (Kovačević, 2004).

3. MEHANIZAM DEJSTVA ANTIMIKROBNIH SASTOJAKA

S obzirom na širok spektar biljnih vrsta, farmakološki aktivni sastojci su različite hemijske strukture. Antimikrobnu aktivnost imaju fenolna jedinjenja (eugenol, timol, karvakrol), alkoholi, alkaloidi (piperin, kapsaicin), fenilpropanska jedinjenja (cimet-aldehid), flavonoidi, sumporni heterozidi (alicin), terpenoidi (mono, seskvi i diterpeni) iz etarskih ulja itd.

Antimikrobna aktivnost etarskog ulja može se potpuno razlikovati od aktivnosti njenih pojedinačnih komponenata (Delaquis i sar., 2002).

Utvrđeno je da inhibitorna aktivnost etarskih ulja, zavisi od složenih interakcija među njenim komponentama, što može imati aditivan, sinergistički ili antagonistički uticaj na antimikrobno dejstvo ulja.

Mehanizam dejstva se ogleda u trajnom oštećenju ćelijske membrane bakterije i njenom smrću usljed promjene u masnim kiselinama i fosfolipidima membrane ćelije, translokacije njenih proteina, poremećaja elektronskog transporta i oštećenja ćelijskog zida. Ovaj efekat rezultuje izlaskom ćelijskih komponenti u vanćelijski prostor i nepovratnim oštećenjem ćelije. Etarska ulja mogu izazvati i promjene u sintezi DNK i RNK, koagulaciju ćelijskog sadržaja ili mogu spriječiti produkciju toksina (Burt, 2004; Di Pasqua i sar., 2007; Shan i sar., 2007). Fenolna jedinjenja etarskih ulja, prije svega, oštećuju citoplazmatičnu membranu ćelije ali i ometaju kretanje protona i elektrona, aktivni transport i dovode do koagulacije ćelijskog sadržaja (Sikkema i sar., 1995).

4. ANTIMIKROBNI POTENCIJAL ČESTO KORIŠTENIH BILJAKA

Bakterijske infekcije se liječe antibioticima a kao pomoćna sredstva u liječenju i prevenciji su svakako biljni preparati sa antimikrobnim dejstvom. Esencijalna ulja origana (*Origanum vulgare* L.) i timijana (*Thymus vulgaris* L.) imaju izuzetne antibakterijske učinke, koji su povezani s prisustvom njihovih fenolnih komponenti, karvakrola i timola. Oni smanjuju proizvodnju fimbrija, samim tim i pokretljivost bakterija, a znatno su umanjili i hemaglutinirajuću sposobnost uropatogene *Escherichie coli* (Lee i sar., 2017). Među 11 esencijalnih ulja testiranih na *Bacillus cereus*, esencijalna ulja origana i timijana bila su na drugom mjestu dok je cimet-aldehid iz kore cimeta (*Cinnamomum zeylanicum* L.) pokazao najsnažnije antibakterijsko dejstvo (Valero i Salmeron, 2003). Schelz i saradnici

primijetili su da je esencijalno ulje timijana inhibiralo rast *S. Epidermidis* i *E. Coli* učinkovitije od esencijalnih ulja narandže, eukaliptusa, komorača, đumbira, geraniuma, terpentina, ruzmarina i čajevca (Shelz i sar., 2006). Antibakterijsko dejstvo eteričnog ulja bosiljka (*Ocimum basilicum* L.) se pripisuje visokom sadržaju linalola i estragola, dok je antimikrobni spektar ograničen na specifične bakterije (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. Coli*, *P. aeruginosa*, *B. Cereus*, *Bacillus subtilis*, *Enterobacter spp.*, *Listeria spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Serratia marcescens* i *Y. Enterocolitica*) (Sakkas i Papadopoulou, 2017).

Ulja čajevca (*Melaleuca alternifolia* L.) i ruzmarina (*Rosmarinum officinalis* L.) su pokazala izvanrednu inhibitornu aktivnost protiv *S. Aureus*, *S. Epidermidis* i *Cutibacterium acnes*. Bogata su terpenima i 1.8-cineolom te se dodaju u formulacije za lokalnu primjenu u liječenju kožnih infekcija, za suzbijanje peruti, akni, herpesa (Pazyar i sar., 2013).

Ekstrakti nevena (*Calendula officinalis* L.), kamilice (*Matricaria recutita* L.), đumbira (*Zingiber officinale* L.), žalfije (*Salvia officinalis* L.), komorača (*Foeniculum vulgare* L.), djeluju inhibitorno na *Campylobacter jejuni*, dok ekstrakti petrovca (*Agrimonia eupatoria* L.), kanadske žutike (*Hydrastis canadensis* L.), suručice (*Filipendula ulmaria* L.) i žalfije djeluju inhibitorno na *Helicobacter pylori* (Cwikla i sar., 2010).

Sumporna jedinjenja, derivati cisteina, iz bijelog luka (*Allium sativum* L.) su zaslužna za njegovu antimikrobnu aktivnost. U neoštećenoj biljci se nalazi aliin, koji se u toku mehaničkog oštećenja razlaže do alicina (dialitiosulfinat) koji ima širok spektar dejstva na Gram-poz. i Gram-neg.

bakterije. Alicin je snažan inhibitor DNA giraze (ciljnog mjesta i hinolonskih antibiotika), enzima koji učestvuje u procesu replikacije DNA kod bakterija (Reiter i sar., 2020). Također, inhibira stvaranje biofilma bakterija, što je glavni uzročnik bakterijske rezistencije na antibiotičko liječenje infekcija. Reiter i saradnici su 2017. godine objavili da para alicina djeluje negativno na rast plućnih patogena iz roda *Pseudomonas*, *Streptococcus* i *Staphylococcus*, uključujući i multirezistentne sojeve (MDR). Budući da ne postoje lako isparljivi antibiotici za liječenje plućnih infekcija, alicin u kombinaciji s oralnim antibioticima može biti vrijedan dodatak trenutno dostupnim tretmanima. Lokalno liječenje alicinom oporavlja kožnu infekciju uzrokovanu meticilin rezistentnim *S. Aureus* (MRSA).

Eugenol iz karanfilića (*Syzygim aromaticum* L.) pokazuje aktivnost protiv *Mycobacterium spp.* i sinergističko dejstvo u kombinaciji s antituberkuloznim lijekovima protiv *Mycobacterium tuberculosis* (de Almeida i sar., 2019). U studiji koja je obuhvatila 200 pacijenata sa čirom rožnjače, traumatične etiologije, od sedam odabranih esencijalnih ulja, ulje karanfilića je pokazalo najveću osjetljivost na bakterijske izolate (97.5 %), uglavnom *Staphylococcus aureus* (Mohamed i sar., 2018).

Kurkumin, izolovan iz rizoma kurkume (*Curcuma longa* L.), je pokazao sinergistički efekat u kombinaciji sa aminoglikozidnim, cefalosporinskim i hinolonskim antibioticima. Ugrađuje se u bakterijsku membranu i oštećuje je što doprinosi pojačanom ulasku antibiotika u ćeliju. Posebno su ispitivane Gram-pozitivne stafilokoke (*Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*) i Gram-

negativne (*Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*), koje predstavljaju ugledne ljudske patogene, posebno u bolničkim uslovima (Tyagi i sar., 2015).

Ekstrakt eukaliptusa (*Eucalyptus globulus* L.) zbog komponenti, kao što su 1,8-cineol, citronelal, citronelol, citronelil acetat, p-cimen, eukamalol, pokazuje snažno antimikrobno djelovanje protiv *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*. S porastom koncentracije ulja raste i inhibitorski potencijal na rast ispitivanih mikroorganizama (Bachir i Benali, 2012).

Brojni su naučni dokazi o ljekovitim svojstvima biljaka. Najčešća područja primjene su u oblasti respiratornih, urogenitalnih, dermatoloških bolesti, bolesti digestivnog, kardiovaskularnog i centralnog nervnog sistema. Tečni dozirani oblici fitopreparata, koji se mogu naći na tržištu, su u obliku tinktura, sirupa, medicinskih ulja, tečnih ekstrakata i mješavine tečnih ekstrakata. Čvrsti dozirani oblici su u obliku tableta, dražeja, kapsula, pastila. Biljni ekstrakti se ugrađuju i u polučvrste preparate, masti, kreme, gelove, meleme, za dermatološku primjenu. Primjenjuje se i u obliku inhalacija, udisanjem para koje djeluju lokalno ili se resorbuju preko sluznica (Kovačević, 2004).

Da bi se obavila pouzdana klinička ispitivanja, fitopreparati moraju imati standardizovan kvalitet koji podrazumijeva sveobuhvatne informacije i kontrole koje su neophodne kao garancija postojanosti sastava i konstantnosti dejstva određenog fitopreparata. Zbog složenosti njegovog sastava, proces proizvodnje mora biti konstantan jer se jedino tako mogu dobiti standardizovani

biljni preparati iz određene biljke (Capasso i sar., 2005).

5. ZAKLJUČAK

Biljke se vijekovima koriste u prevenciji i liječenju raznih bolesti. Neosporno je da neke vrste biljaka sadrže antimikrobne supstance koje su razvile da bi se zaštitile od infekcija.

Potrebno ih je proučavati, ispitivati i primjenjivati jer imaju veliku prednost u odnosu na konvencionalne lijekove: relativno su bezbjedni, imaju manje neželjenih dejstava i cijena im je mnogo niža, a pokazuju i znatan sinergistički efekat s lijekovima. Njihovom upotrebom smanjuje se upotreba antibiotika, koja je često i neopravdana, samim tim i veća mogućnost nastanka bakterijske rezistencije. Međutim, njihovu efikasnost ne treba precijeniti i prekidati terapijske režime konvencionalnih lijekova. Najveći problem fitopreparata jeste njihova standardizacija, kako doza tako i terapijskog režima. Zdravstveni radnici imaju više povjerenja u standardne, ispitane i odobrene lijekove nego u terapiju biljnim ekstraktima nesigurnog sastava. Biljke treba posmatrati kao cjelinu jer vrlo često pokazuju ljekovita svojstva koja se ne mogu potvrditi u izolovanim komponentama. Uprkos mogućnosti ekstrakcije biološki aktivnih komponenti iz biljaka, nisu se dobili dovoljno dobri rezultati za sintezu potpuno novih lijekova.

Potrebno je raditi na promociji zdravlja i zdravog životnog stila, podizanju svijesti o pretjeranoj upotrebi lijekova, prvenstveno antibiotika, edukaciji ljudi o upotrebi biljaka u terapijske svrhe i savjesnom postupanju u očuvanju životne okoline. Svijet biljaka je neiscrpan izvor za dobijanje ljekovitih sredstava i treba

ga čuvati u vremenu u kojem živimo, kako za sebe tako i za naraštaje koji dolaze.

U budućnosti ostaje zadatak da se sve većim saznanjima o farmakologiji biološki aktivnih komponenti dođe do standardizovanih doza i terapijskih režima, te smjernica za racionalnu i sigurnu upotrebu biljnih ekstrakata.

6. LITERATURA

- Bachir RG, Benali M (2012) Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of *Eucalyptus globulus* against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2(9): 739–742
- Burt S (2004) Essential oils: their antibacterial properties and potential application in foods- a review. *Int J Food Microbiol.* 94(3): 223-253
- Capasso F, Gaginella TS, Grandolini G, Izzo AA (2005) Fitoterapija, Priručnik biljne medicine. Prometej, Novi Sad
- Cwikla C, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, Tiralongo E (2010) Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytother Res.* 24(5): 649-56
- de Almeida AL, Caleffi-Ferracioli KR, de L Scodro RB, Baldin VP, Montaholi DC, Spricigo LF, Nakamura-Vasconcelos SS, Hegeto LA, Sampiron EG, Costacurta GF, Dos S Yamazaki DA, F Gauze G, Siqueira VL, Cardoso RF (2019) Eugenol and derivatives activity against *Mycobacterium tuberculosis*, nontuberculous mycobacteria and other bacteria. *Future Microbiol.* 14: 331-344
- Delaquis PJ, Stanich K, Girard B, Mazza G (2002) Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of Dill, Cilantro, Coriander and *Eucalyptus* essential oils. *Int. J. Food Microbiol.* 74: 101–109
- Di Pasqua R, Betts G, Hoskins N, Edwards M, Ercolini D, Mauriello G (2007) Membrane toxicity of antimicrobial compounds from essential oils. *J Agric Food Chem.* 55: 4863-4870
- Jašić M (2010) Biološki aktivni sastojci hrane, dodaci prehrani, funkcionalna hrana i fortifikacija hrane. Univerzitet u Tuzli. Tehnološki fakultet. Tuzla. (materijal uz predavanja)
- Kovačević N (2004) Osnovi farmakognozije. 3. izd. Srpska školska knjiga, Beograd
- Lee JH, Kim YG, Lee J (2017) Carvacrol-rich oregano oil and thymol-rich thyme red oil inhibit biofilm formation and the virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Appl Microbiol.* 123(6): 1420-1428
- Masotti V, Juteau F, Bessiere J, Viano J (2003) Seasonal and phonological variations of the essential oil from the narrow endemic species *Artemisia mollinieri* and its biological activities. *J Agric Food Chem.* 51(24): 7115-7121
- Medical Economics Company (2000) PDR For Herbal Medicines. 2.izd. Inc at Montvale, NJ 07645-1742
- Mohamed MSM, Abdallah AA, Mahran MH, Shalaby AM (2018) Potential Alternative Treatment of Ocular Bacterial Infections by Oil Derived from *Syzygium aromaticum* Flower (Clove). *Curr Eye Res.* 43(7): 873-881
- Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N, Kazerouni A (2013) A review of applications of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatol.* 52(7): 784-90
- Petrović S, Kukiž-Marković J, Pavlović-Drobac M (2012) Biljni lekoviti proizvodi: uslovi za bezbednu primenu. *Arh Farm* 62(2): 119-35
- Reiter J, Hübbbers AM, Albrecht F, Leichert LIO, Slusarenko AJ (2020) Allicin, a natural antimicrobial defence substance from garlic, inhibits DNA gyrase activity in bacteria. *Int J Med Microbiol.* 310(1): 151359

- Reiter J, Levina N, van der Linden M, Gruhlke M, Martin C, Slusarenko AJ (2017) Diallylthiosulfinate (Allicin), a Volatile Antimicrobial from Garlic (*Allium sativum*), Kills Human Lung Pathogenic Bacteria, Including MDR Strains, as a Vapor. *Molecules*. 22(10). Pii: E1711
- Sakkas H, Papadopoulou C (2017) Antimicrobial Activity of Basil, Oregano, and Thyme Essential Oils. *J Microbiol Biotechnol*. 27(3): 429-438
- Schelz Z, Molnar J, Hohmann J (2006) Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils. *Fitoterapia*. 77(4): 279-85
- Shan B, Cai Y, Brooks J, Corke H (2007) The in vitro antibacterial activity of dietary spice and medicinal herb extracts. *Int J Food Microbiol*. 117(1): 112-9
- Sikkema J, Debont J, Poolman B (1995) Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. *Microbiol Rev*. 59(2): 201-222
- Tyagi P, Singh M, Kumari H, Kumari A, Mukhopadhyay K (2015) Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. *PloS One*. 10(3): e0121313
- Valero M, Salmeron MC (2003) Antibacterial activity of 11 essential oils against *Bacillus cereus* in tyndallized carrot broth. *Int J Food Microbiol*. 85(1-2): 73-81

HERBAL EXTRACTS AND THEIR POSSIBILITY OF APPLICATION AS ANTIBIOTICS FOR EXTERNAL AND INTERNAL USE

Jelena Stojanović^{1*}, Nina Lipić², Mirha Skakić², Jelena Tumarčić³

¹PHI Special Hospital for Chronic Psychiatry, Gornjani 99, 74000 Modriča, Bosnia and Herzegovina; ²University of Tuzla, Faculty of Technology, Master's Degree in Nutrition, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina; ³HI „Expera Pharmacy“, Nemanjina 2a, 74000 Dobo, Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Introduction: Despite the great advances in medicine and pharmacy, the global problem that everyone in and outside the health care system faces daily is bacterial resistance resulting from the overuse and often unjustified use of antibiotics. Because of their biological and structural diversity, plants are a unique and renewable source of novel antimicrobial compounds.

Objective: To demonstrate the rich antimicrobial potential of plants, which is crucial at a time when great efforts are being made to find new drugs.

Methods: This paper provides a retrospective review of the professional literature and scientific studies on the use of plant extracts in the treatment of systemic and localized bacterial infections.

Results: A large number of secondary plant metabolites have pharmacological activity. Particularly important are antimicrobial compounds such as thymol, carvacrol, eugenol, capsaicin, piperine, cinnamaldehyde, allicin, diterpenes. Isolated from suitable plant species, in the form of extracts or essential oils, they are used in pharmacy to make phytopreparations. *Escherichia coli* is inhibited by the active ingredients of oregano, rosemary, cloves, basil, cinnamon, garlic, ginger, sage; *Helicobacter pylori*- oregano, sage, petrovac; *Staphylococcus aureus* active ingredients of eucalyptus, cloves, cinnamon, rosemary, olives, fennel; *Campylobacter jejuni*- marigold, lemon balm, ginger, sage, siccata; *Listeria monocytogenes*-thyme, basil, rosemary, oregano; *Clostridium perfringens* - cloves, oregano, etc. Most phytopreparations are used orally in the form of tinctures, syrups, medicinal oils, liquid extracts. Of the solid dosage forms, these are granules, tablets, dragees, capsules, lozenges.

Also, herbal extracts are incorporated into semi-solid preparations (ointments, creams and gels) for dermatological use, as antiseptics and in the treatment of acne and can also be used for inhalation, inhalation of steam, in the treatment of skin and mucous membranes.

Conclusion: Secondary plant metabolites exhibit significant antimicrobial activity. They need to be continually studied, investigated and eventually applied to prevent and treat diseases caused by different bacteria.

Keywords: bacterial resistance, plant extracts, antimicrobial activity

Corresponding author: Jelena Stojanović

Telefon: 065 038 885

E-mail: jttripunovic@yahoo.com



