

Tuzla, 26.03. - 27.03.2016.

**ZBORNIK RADOVA
SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA**

**TREĆI SIMPOZIJ
Pomicanje granica i novi izazovi u farmaciji**

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

mr.ph. Aneda Cipurković (Tuzla, BiH)

POMOĆNIK UREDNIKA

dipl.iuris Dragan Nikić (Brčko, BiH)

NAUČNI SAVJET

Dr.sci. Begić Lejla, red. prof. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Čaćić Kenjeric Daniela, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
Dr.sci. Grujić Slavica, red. prof. (Banja Luka, BiH)
Dr.sci. Gulaboski Rubin, red. prof. (Shtip, Makedonija)
Dr.sci. Đukić Mirjana, red. prof. (Beograd, Srbija)
Dr.sci. Jašić Midhat, red. prof. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Marijana Zovko Končić red. prof. (Zagreb, Hrvatska)
Dr.sci. Mujagić Zlata, red. prof. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Šubarić Drago, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
Dr.sci. Vujić Zorica, red. prof. (Beograd, Srbija)

UREĐIVAČKO NAUČNI I ORGANIZACIONI ODBOR

Dr.sci. Angelovska Bistra, van. prof. (Skopje, Makedonija)
Dr.sci. Banjari Ines, doc. (Osijek, Hrvatska)
Dr.sci. Broza Sarić-Kundalić, van. prof. (Beč, Austrija)
Begić Aida, mr.ph. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Jug Mario, van. prof. (Zagreb, Hrvatska)
mr.ph. Mlinarić Dario, (Tuzla, BiH)
Dr. sci. Smajlović Aida, van. prof. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Softić Adaleta, doc. (Tuzla, BiH)
mr.ph. Rizvić Eldina, (Tuzla, BiH)
mr.ph. Spaseska Aleksovska Emilija, (Skopje, Makedonija)
Dr.sci. Srabović Nahida, doc. (Tuzla, BiH)
prim.mr.ph.spec Šabaredžović Mirsad, (Sarajevo, BiH)
Dr.sci. Šabanović Marizela, doc. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Vitali Čepo Dubravka, van. prof. (Zagreb, Hrvatska)

IZDAVAČ

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

DIZAJN I IZGLED

Damir Alihodžić mr.sc.

DISCLAIMER: The publisher takes no responsibility for opinions expressed or implied as they are the writer's own and do not necessarily reflect publisher's policy.

IZJAVA O ODGOVORNOSTI: Izdavač ne preuzima odgovornost za mišljenja, stavove i sugestije pojedinih autora. Stavovi autora ne odražavaju nužno stavove izdavača.

♦♦♦

This publication may not in whole or part, be copied, reproduced or translated without prior written permission of the publisher.
Nije dozvoljeno kopiranje, reprodukovanje ili prevođenje ove publikacije u cjelosti ili djelimično, bez prethodne pisane saglasnosti izdavača.

SADRŽAJ | CONTENTS

ULOGA OPIOIDNIH RECEPTORA U NEUROTOKSIČNOSTI PARAKVATA KOD PACOVA _____	3
Mirjana Đukić	
PRO- AND ANTI-OXIDANT FEATURES OF DISULFIRAM IN RAT LIVER _____	5
Aida Begić, Mirjana Đukić	
PROOKSIDATIVNI I ANTIOKSIDATIVNI EFEKTI DISULFIRAMA U JETRI WISTAR PACOVA _____	6
Aida Begić, Mirjana Đukić	
DISULFIRAM EFFECT ON BIOELEMENT AND FUNCTIONAL STATUS IN RAT LIVER _____	7
Aida Begić, Mirjana Đukić	
UTICAJ DISULFIRAMA NA BIOELEMENTE I FUNKCIONALNI STATUS JETRE PACOVA _____	8
Aida Begić, Mirjana Đukić	
UTICAJ LERIMAZOLINA NA KONTRAKTILNU FUNKCIJU FENILEFRINA NA IZOLOVANOJ TORAKALNOJ ARTERIJI WISTAR PACOVA _____	9
Eldina Rizvić , G. Janković, M. M. Savić	
ZNAČAJ DIJAGNOSTIČKOG PRISTUPA U PRAVOVREMENOM TRETMANU ALEGRIJSKIH BOLESTI _____	11
Lidija Burazer	
MIKROSKOPSKE, KULTURELNE I ANTIGENSKE KARAKTERISTIKE BAKTERIJSKIH VRSTA KOJE PRIPADAJU KLASI MOLLICUTES _____	13
Aldijana Mahmutović	
ANTIGENSKE KARAKTERISTIKE I VIRULENCIJA BAKTERIJA IZ RODA CHLAMYDIAE _____	15
Arnela Moranjkic	
REGISTRACIJA DODATAKA PREHRANI U BOSNI I HERCEGOVINI _____	16
Marizela Šabanović, Midhat Jašić, Emilija Spaseska Aleksovska, Daniela Čačić Kenjerić, Melika Beganović	
IMPLEMENTATION OF HACCP SYSTEM IN THE REGION OF EASTERN MACEDONIA _____	8
Biljana Gjorgjeska, Sofia Petkovska	
TREND POTROŠNJE LIJEKOVA U MENADŽMENTU HIPERTENZIJE _____	19
Halida Mahmutbegović, Mensura Aščerić, Halid Mahmutbegović	
NATIONAL DRUGS POLICY (NDP) _____	29
Mirsad Šabaredžović	
USPOREDBA SADRŽAJA POLIFENOLA U ODABRANIM BILJNIM VRSTAMA PORODICE ASTERACEAE _____	37
Zerina Đerzić, Sanida Osmanović, Ermina Cilović	
PRIPREMA MATERIJALA ZA ODREĐIVANJE TEŠKIH METALA U UZORCIMA LJEKOVITIH BILJAKA _____	45
Maida Šljivić Husejnović, Ermina Cilović, Esmeralda Dautović, Merima Ibišević, Amra Džambić, Almedina Karabašić, Mirna Beganović	
ZNAČAJ I ODREĐIVANJE FAKTORA ZADRŽAVANJA NUTRIJENATA TOKOM PRIPREME HRANE _____	53
Damir Aličić, Midhat Jašić, Drago Šubarić, Marizela Šabanović, Azra Sinanović, Dijana Simikić, Belma Mustedanagić	
MAKRONUTRIJENTI U BIJELOM I CRVENOM PILEĆEM MESU _____	58
Azra Sinanović, Nirves Bulaja, Midhat Jašić, Daniela Čačić Kenjerić, Alma Suljić, Muamer Mandra	
DEPRESIVNE TEGOBE KOD ŽENA OBOLJELIH OD DIJABETESA KOJE KORISTE PERORALNE HIPOGLIKEMIKE _____	64
Nejra Hodžić, Midhat Jašić, Samir Tursunović, Ines Banjari, Azra Hadžimujić, Emir Imamović	



Čini se prikladnim započeti ovaj tekst riječima čelnika dvaju značajnih stručnih udruženja u oblasti farmacije u Evropi: gospodina Luc Besançon-a, glavnog tajnika Međunarodne farmaceutske federacije (FIP) i gospodina John Chave-a, glavnog tajnika Farmaceutске grupacije Evropske unije (PGEU). Oni jasno poručuju i ukazuju na značajnu poziciju i preuzimanje novih uloga od strane farmaceuta u sveukupnoj zdravstvenoj zaštiti i njezi pacijenata. Gospodin Luc Besançon je izjavio: „Svaki dan je čak tri miliona magistara farmacije-apotekara i drugih farmaceutskih stručnjaka i znanstvenika diljem svijeta prisutno kao partner u zdravlju pacijentima, drugim zdravstvenim djelatnicima i znanstvenicima! Farmaceuti su sve ove elemente uspješnog partnerstva primijenili u praksi vođeni vizijom unaprijeđivanja boljeg zdravlja! "Logični napredak za razvoj apotekarske struke jest strateško preuzimanje nove uloge u zdravstvu i adekvatno korištenje potencijala javnih apotekara u skladu sa potrebama zdravstvene njege i novim izazovima u Evropi!“, navodi John Chave, glavni tajnik Farmaceutске grupacije Evropske unije (PGEU).

Krajem ovoga mjeseca se održava treći po redu Simpozij magistara farmacije TK pod motom: „Pomicanje granica i novi izazovi u farmaciji“ u organizaciji Komore magistara farmacije TK. Održavanje ovoga Simpozija već postaje tradicija s obzirom da je ovo treći uzastopni skup ove vrste. Prvi simpozij magistara farmacije održan je decembra 2013. godine, u Tuzli, na temu: „Uloga farmaceuta u savremenom zdravstvu“. Drugi simpozij održan je marta 2015. godine, u Tuzli, na temu: „Farmaceut-stručnjak u različitim oblastima“. Organizacija, održavanje i stručni aspekt dva ranija simpozija zaslužuju visoke ocjene od strane relevantnih stručnjaka. Tokom trajanja oba simpozija zabilježeno je veliko interesovanje stručne javnosti, građana i medija koji su imali priliku da se, pored stručnog programa simpozija, upoznaju i sa ponudom proizvoda i usluga pojedinih farmaceutskih kompanija od kojih su neke dale svoj doprinos i kao sponzori. Poseban kvalitet ovim skupovima su dali i Okrugli stolovi koji su održani na njima, sa vrlo aktuelnim temama iz domena farmaceutske struke na kojima su sudjelovali kompetentni stručnjaci i koji su rezultirali i donošenjem odgovarajućih zaključaka, a u cilju definiranja budućih zajedničkih koordiniranih aktivnosti i djelovanja farmaceutskih strukovnih organizacija u našoj državi.

Posebnu vrijednost simpozija koji su do sada održani, kao i nastupajućeg 3. simpozija, je publikacija koja ih prati. Svi prezentirani radovi će, kao i do sada, biti sistematizirani i objavljeni u Zborniku radova sa simpozija magistara farmacije TK, indeksiranom od strane Nacionalne univerzitetske biblioteke BiH, a od ove godine podržanom i od European hygienic engineering & design group (EHEDG). U toku je i aplikacija za indeksiranje Zbornika u CAB abstracts bazi podataka, te u Registru domaćih publikacija Univerziteta u Tuzli, što će sve skupa značajno doprinijeti vidljivosti, kvalitetu i ugledu ovih skupova.

Uloga i doprinos Farmacije su veliki i značajni i za pojedinca i za cijelu zajednicu. Savremeni studijski programi farmacije prate smjernice odgovarajućih Evropskih i svjetskih direktiva za edukaciju u farmaciji i školuju kompetentne visokoobrazovane stručnjake za lijekove koji usvajaju potrebna teorijska i praktična znanja i vještine na osnovu kojih će biti sposobni za sprovođenje racionalne farmakoterapije i organiziranja i vođenja farmaceutske službe. Na ovaj način magistar farmacije stiče odgovarajuće kompetencije pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite: primjena, izrada i izdavanje lijeka i medicinskog sredstva; farmakoterapija; praćenje terapije lijekovima; prepoznavanje dijagnoze i savjetovanje pacijenata. Nove generacije magistara farmacije-apotekara ciljano se educiraju da putem razgovora s pacijentima prate njihovu suradljivost i pravovremeno uočavaju moguće interakcije lijekova i drugih proizvoda pri njihovoj primjeni. Dalje, putem istraživanja i razvoja farmaceuti se uključuju u kreiranje novih terapijskih mogućnosti, optimizaciju

ishoda liječenja u okviru kliničke farmacije, osiguravanje sigurnih i provjerenih lijekova putem regulatornih aktivnosti, te inoviranja pristupa u domenu apotekarstva u javnom zdravstvu.

Da bi pravilno i adekvatno odgovorio svojim novim ulogama i profesionalnim izazovima, osim institucionalnog sticanja stručnih i naučnih kompetencija, magistar farmacije mora aktivno sudjelovati u svome kontinuiranom profesionalnom razvoju jer će samo na taj način poboljšavati svoja znanja, vještine, stavove i vrijednosti a koje su potrebne za obavljanje njegove farmaceutske prakse.

Srdačni pozdravi i najljepše želje za uspješan rad svim učesnicima 3. simpozija magistara farmacije TK!

Tuzla, 15.03.2016.

Dekanica Farmaceutskog fakulteta u Tuzli
Dr sc Zlata Mujagić, red. profesor

ULOGA OPIOIDNIH RECEPTORA U NEUROTOKSIČNOSTI PARAKVATA KOD PACOVA

Mirjana Đukić

Katedra za toksikologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd, Srbija

Sažetak

Cilj: Mehanizmi neurotoksičnosti parakvata (PK) (1,1' - dimetil- 4,4'-bipiridin) još uvek nisu detaljno rasvetljeni. Njegov red-oks metabolizam eskalira hiperprodukcijom slobodnih radikala. Funkcija brojnih receptora može biti narušena izmenjenom ćelijskom red-oks regulacijom. Naš cilj je bio da ispitamo ulogu opioidnih receptora u PK neurotoksičnosti.

Materijal i metode: Svi tretmani na Vistar pacovima su podrazumevali intrastrijatalnu (i.s.) aplikaciju testiranih supstanci u zapremini od 10 μ L. Pacovi su nasumično podeljeni u četiri grupe (n = 8): dve kontrole: netaknuta grupa (I - grupa): netretirani pacovi i kontrolna grupa (C - grupa): pacovi tretirani fiziološkim rastvorom; PK - grupa: pacovi tretirani sa 50 mg/kg (2,5 *g/10 *L) PKCl₂; i nalokson+PK grupa: 5 μ g/10 μ L naloksona je primenjeno neposredno pre PK . Oksidativni stres (OS) parametri, uključujući superoksid anjon radikal (O₂⁻), aktivnost superoksid dismutaze (SOD) i glutation peroksidaze (GPx), malondialdehid (MDA) i glutation (GSH) su mereni 30 minuta, 24 sata i 7 dana posletretmana, u striatumu, za procenu ishoda.

Rezultati: Reverzibilni simptomi Parkinsonove bolesti zabeleženi su PK grupi odmah nakon buđenja iz anestezije. Za razliku od PK-grupe, u nalokson+ PK grupi početku visoka O₂⁻ koncentracija se spustila do normalnih vrednosti, 7. dana. U početku niska aktivnost SOD dostiže normalne vrednosti 7. dana u PK-grupi, dok je njena aktivnost opadala u nalokson+PK grupi. LPO je bila najveća u PK-grupi. GSH utrošak je bio značajan u naloksonom pretretiranim pacovima, za razliku od povišenih vrednosti u PK grupi, 7. dana. GPx aktivnost je inhibirana naloksonom, nasuprot PK-grupi gde je visoka aktivnost postignuta 7. dana.

Diskusija/zaključak: Pretretman naloksonom je doveo do pada aktivnosti SOD i Gpx i utroška GSH, potvrđujući određen antioksidativni potencijal opioidnih receptora u neurotoksičnosti PK.

Ključne reči: parakvat, neurotoksičnost, opioidni receptori, nalokson, slobodni radikali

THE ROLE OF OPIOID RECEPTORS IN PARAQUAT NEUROTOXICITY IN RATS

Mirjana Đukić

Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade, Serbia

Abstract

Aim: Paraquat (PQ) (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridin) neurotoxicity has not thoroughly been investigated. Its red-ox metabolism escalates into free radicals overproduction. A bulk of receptors may be affected by changed cell red-ox regulation. Our aim was to investigate the role of opioid receptors in PQ neurotoxicity.

Material and methods: All treatments to Wistar rats were applied by one single injection in striatum (i.s.), in volume of 10 μ L. Rats were randomly divided into four groups (n=8): two controls: intact group (I-group): untreated rats and control group (C-group): rats treated with saline; PQ-group: treated with 50 mg/kg (2,5 μ g/10 μ L) of PQCl₂; and naloxone+PQ group: 5 μ g/10 μ L of naloxone was applied just before PQ. Oxidative stress (OS) parameters, including superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) activities, malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) were measured in striatum, after 30 minutes, 24 hours and 7 days of the treatments, to evaluate the outcomes.

Results: Reversible Parkinson's disease symptoms were observed in PQ group, immediately upon awaking from anesthesia. Contrary to PQ, initially high O₂⁻ reached the normal values in naloxone+PQ groups, on the 7th day. Initially low SOD activity reached normal values on 7th day in PQ group, while its activity declined in naloxone+PQ group. LPO was the highest in PQ group. GSH depletion was considerable in naloxone pretreated rats across the time contrary to increased values in PQ group, on the 7th day. GPx activity was inhibited by naloxone, opposite to PQ group, whereas the high activity was accomplished on the 7th day.

Discussion/conclusion: Naloxone pretreatment has led to a drop in SOD and GPx activities and GSH depletion, confirming particular antioxidative potential of opioid receptors in PQ neurotoxicity.

Key words: Paraquat, Neurotoxicity, Opioid receptors, Naloxone, Free radicals

PRO- AND ANTI-OXIDANT FEATURES OF DISULFIRAM IN RAT LIVER

Aida Begić^{1,2}, Mirjana Đukić²

¹Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina,
²Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade, Serbia

Abstract

Aim: Disulfiram (DSF) is a drug used in aversive therapy of alcoholism. Given its hepatic metabolism to diethyldithiocarbamate (DDTC) with a free thiol group (-SH) (reducing equivalent donor), DSF was investigated for its antioxidant potential.

Material and method: The experiment was conducted on male Wistar rats (n = 6), subacutely, orally treated with 178.5 mg DSF/kg BW/day. Control/intact group (n = 6) was also included. Changes in hepatic red-ox status were estimated by enzymatic and non-enzymatic spectrophotometric/chromatographic assays.

Results: Superoxide anion radical (O₂^{•-}) was elevated on 21st day of the treatment. Activity of superoxide dismutase (SOD) was reduced by 61%. Increase in malondialdehyde (MDA) level by 69% confirmed lipid peroxidation (LPO) i.e. oxidative stress (OS) development. Catalase (CAT) activity increased by 84%, glutathione-S-transferase (GST) activity by 149% and glutathione peroxidase (GPx) activity by 80%. Reduced glutathione (GSH) remained close to control value, whilst oxidized (GSSG) decreased by 61%, which consequently leads to decrease in GSSG/GSH ratio.

Discussion: DSF pro-oxidative role was accomplished through increased O₂^{•-} and significantly reduced SOD activity. DDTC is a chelator with strong binding affinity for Cu, which is an active center in SOD; and also DDTC reacts with cysteine -SH groups of SOD. Elevated activities of CAT, GPx [both involved in hydrogen peroxide (H₂O₂) sequestration] and GST (involved in elimination of LPO terminal products), along with spared GSH (cofactor of GPx and GST), are in agreement with DSF antioxidative role. DDTC is ineffective in iron (Fe) binding (Fe is in active center of CAT), thus CAT activity was not jeopardized by DSF.

Conclusion: Hepatoprotective antioxidant effect of DSF was accomplished predominantly by preserved glutathione homeostasis.

Keywords: Disulfiram, Oxidative stress, Glutathione cycle, Superoxide anion, rat's liver

PROOKSIDATIVNI I ANTIOKSIDATIVNI EFEKTI DISULFIRAMA U JETRI WISTAR PACOVA

Aida Begić^{1,2}, Mirjana Đukić²

¹Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosnai Hercegovina,

²Katedra za toksikologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11 000
Beograd, Srbija

Sažetak

Uvod i cilj: Disulfiram (DSF) je lijek koji se koristi u averzivnoj terapiji liječenja alkoholizma. Imajući u vidu njegov metabolizam dodietilditiokarbamata (DDTC) sa slobodnom –SH grupom (donor redukcioni hekvivalenata), razmatrana je mogućnos tnjegovog protektivnog/antioksidativnog efekta.

Materijal i metode: Eksperiment je izveden n amužjacima Wistar pacova (n = 6), koji su tretirani perossa 178.5 mgDSF/kg/dantokom 21 dana (subakutna ekspozicija). Kontrolna grupa (n = 6) je takođe uključena.

Promjene uredoksstatu su u jetri pacova praćene su primjenom enzimskih i ne-enzimskih spektrofotometrijskih / hromatografskih metoda.

Rezultati: Po završetku tretma na sadržaj su peroksidnog anion radikala ($O_2\bullet^-$) je povišen. Aktivnost enzima su peroksidne dismutaze (SOD) je redukovana za 61%. Porast sadržaja malondialdehida (MDA) za 69%, kao terminalnog produkt alipidne peroksidacije, je pokazatelj razvoja lipidne peroksidacije (LPO) odnosno oksidativnog stresa (OS). Aktivnost enzima katalaze (CAT) je povećana za 84%, glutation-S-transferaze (GST) za 149% i glutation-peroksidaze (GPx) za 80%. Sadržaj redukovanog glutationa (GSH) se zadržao blizu kontrolne vrijednosti, dok je sa držaj oksidiranog glutationa (GSSG) snižen za 62%, što je rezultiralo i sniženom vrijednosti odnosa GSSG/GSH.

Diskusija: Prooksidativni efekat DSF je ostvaren kroz signifikantnu redukciju SOD aktivnosti, što je dovelo do povišenog sadržaja $O_2\bullet^-$. DDTC djeluje kao helator sa jakim afinitetom za vezivanje Cu koji je smješten u aktivnom centru superoksidne dismutaze; DDT Ctakođe reaguje sa cisteinским –SH grupama ovog enzima. Povećane aktivnosti CAT, GPx [oba enzima učestvuju u prevođenju hidrogenperoksida (H_2O_2) u H_2O] kao i GST (enzim ukljućen u eliminaciju terminalnih produkata LPO), praćene sa nepromijenjenim sadržajem GSH (kofaktor za GPxiGST), pokazatelji su antioksidativne uloge DSF. DDTC nije efikasan u vezanju Fe koji je u aktivnom centru katalaze, stoga aktivnost katalaze nije pogođena tretmanom.

Zaključak: Hepatoprotektivni antioksidativni efekat DSF se ostvaruje kroz očuvanje homeostaze glutationa.

Ključni pojmovi: disulfiram, oksidativni stres, glutationski ciklus, superoksidni anion, jetra pacova

DISULFIRAM EFFECT ON BIOELEMENT AND FUNCTIONAL STATUS IN RAT LIVER

Aida Begić^{1,2}, Mirjana Đukić²

¹Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina,
²Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade, Serbia

Aim: Disulfiram (DSF) metabolite diethyldithiocarbamate (DDTC) possesses free thiol group (-SH), exhibiting strong metal-binding activities. Therefore the aim of the study was to investigate whether DSF treatment changes bioelement status (Cu, Zn and Mg) in the liver. In addition aminotransferases activities (AST and ALT) were determined in order to reveal whether DSF treatment impairs liver function.

Material and method: The experiment was conducted on male Wistar rats (n = 6), subacutely, orally treated with 178.5 mg DSF/kg BW/day (which corresponds to a dose of 125 mg per tablet given in human therapy). Control/intact group (n = 6) was also included. Rat liver tissue was subjected to mineralization process in order to perform the measurement of bioelements (Cu, Zn, Mg) with atomic absorption spectrometer, while aminotransferases levels (AST and ALT) were determined in plasma with IFCC method and biochemical analyzer.

Results: Following 21 days of exposure to DSF, Cu and Zn concentrations increased by 171% and 74% in the liver of rats, respectively, whilst no effect on Mg was observed. Neither plasma aminotransferases activities nor liver/body mass ratio were changed after the treatment.

Discussion: DDTC altered Cu and Zn metabolism. Both, formation of Cu-DDTC and enterohepatic circulation are in favor of increased hepatic Cu level. Increase in Zn content could be due to adaptive response of the liver i.e. induction of metallothionein synthesis (protein rich in cysteine content with a strong chelation potency for Zn). Unchanged aminotransferases and liver/body mass ratio confirmed safe use of DSF.

Conclusion: DSF increases Cu and Zn content in the liver. In terms of liver functional status DSF treatment was found safe.

Keywords: Disulfiram, Bioelements, Rat liver

UTICAJ DISULFIRAMA NA BIOELEMENTE I FUNKCIONALNI STATUS JETRE PACOVA

Aida Begić^{1,2}, Mirjana Đukić²

¹Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosnai Hercegovina,

²Katedra za toksikologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

Cilj: Dietilditiokarbamat (DDTC), metabolit disulfirama (DSF), posjeduje slobodnu –SH grupu sa jakim afinitetom za vezivanje metala. Stoga je cilj studije bilo ispitati da li DSF može dovesti do promjene u statusu određenih bioelemenata (Cu, Zn i Mg). Pored toga, određivanjem aktivnosti aminotransferaza (ALT i AST), provjeren je uticaj DSF na funkciju jetre.

Materijal i metode: Eksperiment je izveden na mužjacima Wistar pacova (n = 6), koji su tretirani *per os* sa 178.5 mg DSF/kg/dan tokom 21 dana (subakutna ekspozicija). Primjenjena doza odgovara 125 mg DSF po tableti, što je jedna od primjenjenih doza u averzivnoj terapiji alkoholizma. Kontrolna grupa (n = 6) je takođe uključena. Status bioelemenata (Cu, Zn, Mg) je utvrđen nakon mineralizacije tkiva jetre uz primjenu atomskog apsorpcionog spektrofotometra. Aktivnost aminotransferaza (AST i ALT) je određena u plazmi primjenom IFCC metode i biohemijskog analizatora.

Rezultati: Nakon ekspozicije DSF tokom 21 dana, povišene su koncentracije Cu i Zn za 171% i 74%, respektivno, dok efekat na nivo Mg nije zabilježen. Aktivnosti aminotransferaza u plazmi i odnos jetra/tjelesna masa pacova su nepromijenjeni po završetku tretmana.

Diskusija: DDTC je izmijenio metabolizam Cu i Zn. Povišen sadržaj Cu javlja se kako usljed formiranja kompleksa Cu-DDTC, tako i zbog toga što DSF podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji. Moguće je da usljed adaptivnog odgovora jetre na tretman DSF, odnosno povećane sinteze metalotioneina dolazi do porasta sadržaja Zn (metalotionein je protein bogat cisteinskim ostacima i potencijalom za vezivanje Zn). Sigurna primjena DSF je potvrđena netaknutom aktivnosti aminotransferaza kao i odnosa jetra/tjelesna masa pacova.

Zaključak: Tretman DSF uzrokuje porast sadržaja Cu i Zn u jetri. U pogledu funkcionalnog statusa jetre potvrđena je sigurna primjena DSF.

Ključni pojmovi: disulfiram, bioelementi, jetra pacova

UTICAJ LERIMAZOLINA NA KONTRAKTILNU FUNKCIJU FENILEFRINA NA IZOLOVANOJ TORAKALNOJ ARTERIJI WISTAR PACOVA

Eldina Rizvić, G. Janković, M. M. Savić¹

¹Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

Uvod i cilj: Lerimazolin je lijek koji se koristi kao nazalni dekongestiv u kombinaciji sa fenilefrinom (adrenergički vazokonstriktor) u preparatu pod nazivom Adrianol kapi. S obzirom na kontraktilnu aktivnost lerimazolina, ispitivali smo učinak lerimazolina na kontraktilnu funkciju fenilefrina u prisustvu i odsustvu pojedinih koncentracija lerimazolina na izolovanoj pacovskoj aorti.

Materijal i metode: Eksperiment je izveden na Wistar pacovima koji su eutanazirani ugljen dioksidom, torakalna arterija je izolovana i postavljena u vodeno kupatilo za proučavanje uticaja različitih koncentracija lerimazolina na kumulativnu koncentracijsko-zavisnu krivu fenilefrina. Promjene u kontraktilnosti praćene su primjenom LabChart 6 Pro softvera, a signal digitaliziran koristeći PowerLab/4SP sistem.

Rezultati: Pretretman nižim koncentracijama lerimazolina (10⁻⁶ i 10⁻⁷ M) potencira kontraktilni efekt fenilefrina sa statistički značajnom razlikom od prve doze fenilefrina. Viša koncentracija lerimazolina od 10⁻⁴ M dovela je do suzbijanja kontraktilnog dejstva fenilefrina u potpunosti dok je jednokratna primjena lerimazolina u dozi od 10⁻⁴ M u uslovima fenilefrinom postignute maksimalne kontraktilnosti dovela do naglog pada tonusa.

Diskusija: Dok fenilefrin aktivira α_1 receptor na glatko-mišićnim ćelijama, niže koncentracije lerimazolina potenciraju kontraktilno dejstvo fenilefrina vjerovatno višestrukim mehanizmima: a) slabim vezivanjem na α_1 receptoru, b) izostankom ispoljavanja svog potencijala vazodilatatornog efekta, c) preko kontraktilnih 5-HT receptora. Moguće je da se jednokratnim davanjem visoke koncentracije lerimazolina izbjegava postepeno iscrpljivanje dilatatornih kapaciteta ovog lijeka i posljedično kompetitivno sprečavaju kontraktilni efekti fenilefrina.


Zaključak: Primjena kombinacije dva nazalna dekongestiva u koncentracijama korištenim u Adrianol kapima pokazuje niži kontraktilni efekt nego primjena zasebno, što bi moglo ukazati na korisne efekte po pacijentu u vidu smanjenja mogućnosti razvoja tolerancije čestom primjenom nazalnih dekongestiva ili čak i smanjenja rizika od razvoja medikamentoznog rinitisa.

Keywords: Lerimazolin, Fenilefrin, Potencijacija, Kontraktilno dejstvo, Torakalna arterija pacova

THE INFLUENCE OF THE LERIMAZOLINE ON THE CONTRACTION-RESPONSE CURVE OF PHENYLEPHRINE ON THE RAT THORACIC AORTA

Eldina Rizvić, G. Janković, M. M. Savić 

¹Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade, Serbia

AIM: Lerimazoline is the nasal decongestant used in a combination with phenylephrine (adren-) (adren-
ergic vasoconstrictor) in commercially available nasal drops called Adrianol. Our aim was to investigate phenylephrine-induced contraction of rat thoracic aorta in the presence and absence of various concentrations of lerimazoline.

MATERIAL AND METHOD: Wistar rats were euthanized with carbon dioxide and the thoracic aortas were dissected and placed in organ bath used for studying the influence of different concentrations of lerimazoline on the concentration-response curve of phenylephrine. The changes in contractility were recorded with LabChart 6 Pro software and the signal was digitalized using the PowerLab/4SP data acquisition system.

RESULTS: The vessels pretreatment with low lerimazoline concentrations (10^{-6} i 10^{-7} M) produced a significant potentiation of the phenylephrine-induced contraction with the statistical significant difference from the lowest tested phenylephrine concentration. The higher concentration of lerimazoline (10^{-4} M) attenuated the phenylephrine concentration-response curve, while all-at-once addition of the same concentration at the maximum contraction point of phenylephrine induced a fall of the tonus.

DISCUSSION: While the phenylephrine activates its α_1 receptors on vascular smooth muscle cells, lower doses of lerimazoline may potentiate the phenylephrine-induced contractions by: a) weak binding to α_1 receptor, b) failure to elicit its potential vasodilator activity and c) activate the contractile 5-HT receptors. It is possible that all-at-once addition of lerimazoline prevents gradual excaustion of dilatory potentials thus causing competitive prevention of phenylephrine contractile response.

CONCLUSION: The combination of two nasal decongestant in concentrations used in commercially available nasal drops showed lower contractile capacity when compared to the single use in experimental protocol. This could be useful to patients due to decreased possibility of tolerance development with everyday use of nasal decongestants or even lowering the risk of rhinitis medicamentosa development.

Keywords: Lerimazoline, Phenylephrine, Potentiation, Contractility, Rat thoracic aorta

ZNAČAJ DIJAGNOSTIČKOG PRISTUPA U PRAVOVREMENOM TRETMANU ALEGIJSKIH BOLESTI

Lidija Burazer

Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“, Vojvode Stepe 458, Beograd, Srbija

Uvod: Globalna zdravstvena situacija stanovništva ide u prilog povećane incidence alergijskih oboljenja. Dizajniranje optimalnog dijagnostičkog algoritma ima za cilj identifikaciju faktora rizika i lociranja markera atopijske konstitucije. Multidisciplinarni pristup obuhvata laboratorijska i klinička ispitivanja, sa posebnim značajem određivanja nivoa specifičnog IgE (sIgE). Alergen specifična imunoterapija (ASIT) podrazumeva administraciju ekstrakata alergena u cilju smanjenja ili potpunog uklanjanja simptoma vezanih za atopijsku alergiju (posredovanu IgE antitelima). Terapija je specifična i odnosi se na ciljani tretman alergijom koji je prepoznat kao uzročnik tegoba.

Cilj: Cilj rada je da prikaže značaj pravovremene dijagnostike IgE posredovane alergije kroz savremene stavove i sopstvena iskustva kao i mogućnost primene alergenspecifične imunoterapije.

Materijal i metode: Definisane uzročnike alergije obavljeno je *in vivo* prick testom i *in vitro* određivanjem nivoa sIgE u serumu. Ispitivanjem su obuhvaćeni pacijenti alergični na polene trava (n=10), drveća (n=10) i korova (n=10), kojima prethodno nije bio uključen imunoterapeutski tretman. *In vivo* testiranje obavljeno je standardizovanim alergenima Instituta Torlak, dok je *in vitro* testiranje urađeno primenom Immuno CAP100 sistema, a vrednosti sIgE izražene su u klasama (1 do 6; klasa 6 \geq 100 kuA/l).

Rezultati: Statistički značajna korelacija je dobijena u poredjenju rezultata prick testa (papula) i sIgE (Pearsove parametrijske 0.659, $P < 0.001$ i Spearmanove neparametrijske korelacije 0.655, $P < 0.001$). Međutim, ako se uzmu u obzir preporučene granične vrednosti prick testa odnosno sIgE vrednosti, u imunoterapeutski tretman bi bio uključen različit broj pacijenata. Na osnovu prick testa od ukupnog broja (n=30) bilo bi obuhvaćeno 17, dok bi na osnovu sIgE bio uključen 21 pacijent.

Zaključak: Značaj *in vivo* dijagnostike alergijskih bolesti kao skrining testa, ogleda se u usmeravanju odabira *in vitro* testova s ciljem dobrog i blagovremenog izbora pacijenata kod kojih se može primeniti imunoterapija. Primena osetljivijih dijagnostičkih testova omogućava ranije uključivanje pacijenata u imunoterapiju i na taj način doprinosi prevenciji razvoja težih oblika alergijskih bolesti.

Ključne reči: alergija, Prick test, *in vitro* dijagnostika, imunoterapija.

THE IMPORTANCE OF DIAGNOSTIC APPROACHES IN TIMELY TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

Lidija Burazer

Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“, Vojvode Stepe 458, Beograd, Srbija

Introduction: Allergic diseases are becoming very frequent health problem throughout the world. Creating an optimal diagnostic algorithm aims to identify risk factors and the markers. A multidisciplinary approach has included laboratory and clinical analyses, especially the determination of specific IgE (sIgE) level. The allergen specific immunotherapy (ASIT) is applied with the aim to reduce or to remove completely symptoms of IgE mediated allergy. The treatment is specific and relates to the targeted treatment of allergen which has been recognized as the cause of the health problems.

Aim: The aim is to present the importance of timely diagnosis of IgE induced allergy through the contemporary and our own experience, as a possibility to use allergen specific treatment for patients.

Material and methods: The cause of allergy with individual patient was determined by *in vivo* prick testing while the level of sIgE in serum was determined *in vitro*. The cause of allergic response and sIgE level are key parameters for proper selection of therapeutic treatment. *In vivo* testing was performed by standardized allergen of the Institute Torlak, while *in vitro* testing on allergic patients' sera was done using the Immuno CAP 100 system. The levels of sIgE were expressed as an IgE class (from 1 to 6; class 6 ≥ 100 kuA / l)

Results: Statistical correlation analysis on the results obtained by prick testing (diameter of papule) and sIgE levels recorded for individual sera revealed a significant positive correlation between these results (Pearson's parametric test 0.659, $P < 0.001$; Spearman's nonparametric test 0.655, $P < 0.001$). However, the number of patients indicated for immunotherapy would be different if we considered suggested cutoff values for prick testing and sIgE classes. Namely, according to the results of prick testing and sIgE class 17 and 21 patients out of 30 would be subjected to immunotherapy, respectively.

Conclusion: The importance of *in vivo* diagnostics of allergic diseases such as screening test, is reflected in the selection of *in vitro* tests with the aim of proper and timely patient selection for the applications of immunotherapeutic treatment. The application of more sensitive diagnostic tests would allow to subject timely the patients to immunotherapy and, in this way, would contribute to the prevention of development of severe forms of allergic diseases.

Keywords: allergy, Prick test, *in vitro* diagnosis, immunotherapy

MIKROSKOPSKE, KULTURELNE I ANTIGENSKE KARAKTERISTIKE BAKTERIJSKIH VRSTA KOJE PRIPADAJU KLASI MOLLICUTES

Aldijana Mahmutović

PZU Apoteke Ibn Sina, 75000 Tuzla, +387 35 644 151

Sažetak

Mollicutes predstavljaju razred bakterija bez ćelijskog zida. Umjesto toga posjeduju troslojnu ćelijsku membranu koja sadrži sterole. To su najmanji jednoćelijski mikroorganizmi promjera 0,2-0,3 µm i vide se samo elektronskim mikroskopom. Imaju genom manji od 500 gena zbog čega imaju malu sposobnost biosinteze pa žive na račun ćelije domaćina. Mogu biti različitog oblika. Vrste iz ovog razreda koje uzrokuju bolesti kod ljudi, djeluju tako da se priljubljuju na ćelije respiratornog i urogenitalnog trakta, posebno vrste iz rodova *Mycoplasma* i *Ureaplasma*. Ranije su smatrane virusima.

Mycoplasma pneumoniae, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* i *Ureaplasma urealyticum* uzrokuju bolesti kod čovjeka. *Mycoplasma pneumoniae* najčešći je uzročnik atipične upale pluća kod djece i mladih, a simptomi zaraze su opšta slabost, bolovi u mišićima, glavobolja, vrućica, grlobolja i kašalj. Rijetko može doći do širenja na srce, nervni sistem i kožu. Može se javiti kao epidemija u osnovnim školama, u vojnim jedinicama ili studentskim domovima. Prenosi se kapljičnim putem. *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* i *Ureaplasma urealyticum* napadaju urogenitalni sistem.

Liječe se antibioticima iz skupine makrolida ili tetraciklina, otporne su na peniciline i cefalosporine.

Ključne riječi: karakteristike, bakterije *Mollicutes*

MICROSCOPIC, CULTURALLY AND ANTIGENIC FEATURES OF BACTERIAL SPECIES BELONGING TO THE CLASS MOLLICUTES

Aldijana Mahmutović

PZU Apoteke Ibn Sina, 75000 Tuzla, +387 35 644 151

Summary

Mollicutes represent a class of bacteria without cell wall. They have a three-layered cell membrane containing sterols. These are the smallest unicellular microorganisms diameter of 0.2-0.3 microns and can be seen only by electron microscopy. They have a genome made of less than 500 genes for which they have small ability of biosynthesis and live at the expense of the host cell. These microorganisms may be of different shapes. The types of this class that cause disease in humans, act to attach themselves to the cells of the respiratory and urogenital tract, especially species of the genus *Mycoplasma* and *Ureaplasma*. Previously Mollicutes are regarded as viruses. *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* cause disease in humans. *Mycoplasma pneumoniae* is the most common cause of atypical pneumonia in children and young people and symptoms of infection are general malaise, muscle aches, headache, fever, sore throat and cough. Rarely may be a spread of the heart, nervous system and skin. It can occur as epidemics in primary schools, in military units or student dormitories. It is spread by droplets. *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* colonize the urogenital system. Diseases caused by mycoplasma are treated with antibiotics from the group of macrolides and tetracyclines, because of their resistance to penicillins and cephalosporins.

Keywords: characteristics, bacteria Mollicutes

ANTIGENSKE KARAKTERISTIKE I VIRULENCIJA BAKTERIJA IZ RODA CHLAMYDIAE

Arnela Moranjkić

PZU Apoteke Ibn Sina, 75000 Tuzla, +387 35 310 250, arnela.moranjkic@gmail.com

Apstrakt

Rod *Chlamydia* obuhvata Gram negativne loptaste bakterije koje pripadaju porodici *Chlamydiaceae*. U okviru ovoga roda postoje tri vrste: *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis* te *Chlamydophila pneumoniae*. Obligatorni su intracelularni paraziti. Imaju veoma komplikovan životni ciklus te se javljaju u dvije forme. Jedna je u vidu elementarnog tjelašca (ET) koje je sposobno da preživi van ćelije i odgovorno je za inicijaciju infekcije. Drugi oblik je retikularno tjelašce (RT) koje je odgovorno za unutarćelijsko razmnožavanje. Važniji faktori virulencije hlamidija su: glavni protein vanjske membrane, polimorfni membranski protein, porin B, translocirani aktin-regrutovani fosfoprotein, protein toplotnog šoka 60, hlamidijalni stres proteini, hlamidijalni lipopolisaharid te Inc proteini.

Infekcije hlamidijama načešće se javljaju na oku i genitalnom traktu. Na oku je najčešće oboljenje trahom, dok u genitalnom traktu izazivaju bolesti zapaljenja zdjelice (pelvičnu inflamatornu bolest), neplodnost te vanmateričnu (ektopičnu) trudnoću. Dijagnoza oboljenja postavlja se ginekološkim pregledom, uzimanjem brisa na *C. trachomatis* iz grlića maternice, urethre ili izolacijom uzročnika. Od dijagnostičkih testova najviše se koriste PCR, NAAT, ELISA i DIF.

Zbog dugog životnog ciklusa hlamidija (48-72h u zavisnosti od soja), liječenje je u prošlosti zahtijevalo višestruke dozne režime. Danas se u terapiji koriste makrolidi i tetraciklini. Za uspješnost liječenja, moraju se istovremeno liječiti oba seksualna partnera.

Ključne riječi: antigenske karakteristike i virulencije, *Chlamydia*

THE ANTIGENIC CHARACTERISTICS AND VIRULENCE OF BACTERIA OF THE GENUS CHLAMYDIA

Summary

The genus *Chlamydia* includes Gram negative spherical bacteria that belong to the family *Chlamydiaceae*. Within this genus there are three types: *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. They are obligate intracellular parasites. They have a very complicated life cycle and occur in two forms. One is the form of small Elementary body (EB) which is able to survive outside the cell and is responsible for the initiation of infection. Another form is a Reticular small body (RB), which is responsible for the intracellular multiplication. Some of the most important virulence factors chlamydia are major outer membrane protein, polymorphic membrane protein, Porin B, translocated actin-recruited phosphoprotein, Heat shock protein 60, chlamydial stress proteins, lipopolysaccharide, chlamydial Inc proteins.

Chlamydia infections most often occur in the eye and genital tract. In the eye, the most common disease is trachoma, while in the genital tract, they can cause pelvic inflammatory disease, infertility and ectopic pregnancy. Diagnosis includes gynecological examination, taking swabs on *C. trachomatis* from the cervix, urethra, or isolation of the agent. Most common diagnostic tests that are used are PCR, NAAT, ELISA and DIF.

Because of the long life cycle of chlamydia (48-72 depending on the strains), the treatment has in the past required multiple dose regimens. Today, the treatment includes macrolides and tetracyclines. For successful treatment, we must treat both sexual partners at the same time.

Keywords: antigenic characteristics and virulence, *Chlamydia*

SAŽECI RADOVA IZ PODRUČJA DIJETETIKE

REGISTRACIJA DODATAKA PREHRANI U BOSNI I HERCEGOVINI

Marizela Šabanović¹, Midhat Jašić¹, Emilija Spaseska Aleksavska¹, Daniela Čačić Kenjerić²,
Melika Beganović³

¹Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, Tuzla

²Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište Josip Jurja Strossmayera, Franje Kuhača 20, Osijek

³ZADA Pharmaceuticals d.o.o. Donji Bistarac bb, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina

Dodaci prehrani su koncentracije i ekstrakti biološki aktivnih sastojaka hrane ili drugih izvora sa fiziološkim funkcijama sa svrhom da dodatno obogate unos hranjivih sastojaka u uobičajenoj prehrani. Na tržištu su prisutni u različitim oblicima kao što su tablete, kapsule, prahovi, gelovi i tekućine. Veliki broj dodataka prehrani se uvozi i pri tome im nije potrebna dozvola Agencije za lijekove, jer se tretiraju kao hrana. Iako postoji Agencija za sigurnost hrane BiH, registracija dodataka prehrani i dalje je na nivou entiteta.

U Federaciji BiH, dodaci prehrani se registriraju u Ministarstvu zdravlja, dok u Republici Srpskoj, registracija nije potrebna. Zakonodavstvo koje se primjenjuje analogno je hrani te se tako provjerava zdravstvena ispravnost ali ne i koncentracija aktivne komponente. U Ministarstvo zdravlja FBIH vodi se službena evidencija o registriranim dodacima prehrani, dok u R Srpskoj ovakva evidencija ne postoji.

Prilikom uvoza u BiH, veliki problem predstavljaju dodaci prehrani na bazi vitamina i minerala koji imaju i nekoliko stotina puta veću koncentraciju aktivne komponente nego što je RDA. U tom slučaju carinski organi imaju dilemu da li se radi o dodatku prehrani ili lijeku. Uvoznik se upućuje prema Agenciji za lijekove BiH, kako bi dobio mišljenje ili zaključak o kakvom preparatu se radi. Na osnovu zaključka Agencije, u R Srpskoj preparat se pušta u slobodan promet, dok se u F BiH zahtijeva i Rješenje Ministarstva zdravlja.

U budućnosti bi trebalo posvetiti pažnju registraciji dodataka prehrani na nivou države BiH. Registracija i vođenje evidencije o dodacima prehrani trebalo bi da se obavlja u Agenciji za sigurnost hrane u BiH. Sa druge strane Agencija za sigurnost hrane u BiH treba da obezbijedi sve potrebne uslove za kontrolu kvaliteta dodataka prehrani i da registre dodataka prehrani razmjenjuje sa drugim institucijama koje učestvuju u uvozu, proizvodnji i puštanju u slobodan promet ovih preparata.

Ključne riječi: dodaci prehrani, registracija, Bosna i Hercegovina.

REGISTRATION DIETARY SUPPLEMENTS IN BOSNIA AND HERZEGOVINA

Marizela Šabanović¹, Midhat Jašić¹, Emilija Spaseska Aleksovska¹, Daniela Čačić Kenjeric²,
Melika Beganović³

¹Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Univerzitetska 8, Tuzla

²Faculty of food technology Osijek, University of Josip Jurja Strossmayera, Franje Kuhača 20, Osijek

³ZADA Pharmaceuticals d.o.o. Donji Bistarac bb, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina

Nutritional supplements are concentrates and extracts of biologically active ingredients or other sources of physiological functions with the purpose to extra enrich the intake of nutrients in the normal diet. They are marketed in different forms such as tablets, capsules, powders, liquids and gels. A large number of food supplements are imported and in fact not require permission of the Agency for drugs, since they are considered as food. Although there is the Agency for the BiH Food Safety, the registration of dietary supplements is still at the entity level.

In FBiH, nutritional supplements are registered with the Ministry of Health, while in the Republic of Serbian, registration is not necessary. Legislation which applies analogously is food. Therefore, health safety checks or not the concentration of the active component. The Ministry of Health FBiH leads to official records on registered food supplements, while the R Serbian such records do not exist.

During imports in BiH, the major problem is food supplements based on vitamins and minerals that have several hundred times higher concentration of active components than the RDA. In this case, the customs authorities have the dilemma of whether it is a food supplement or drug. The importer referred to the Agency for Medicines BiH, in order to obtain an opinion or conclusion about what the preparation is done. Based on the conclusions of the Agency, the R Serbian product is released into free circulation, while in F BiH requires the decision of the Ministry of Health.

In the future should to pay attention the registration of food supplements on the state level. Registration and record keeping of food supplements should be done at the Agency for Food Safety in BiH. On the other hand, the Agency for Food Safety in BiH should provide all necessary conditions for quality control of supplements and that registers supplements exchanges with other institutions involved in the import, manufacture and release for free circulation of these preparations.

Keywords: nutritional supplements, registration, Bosnia and Herzegovina.

IMPLEMENTATION OF HACCP SYSTEM IN THE REGION OF EASTERN MACEDONIA

Biljana Gjorgjeska*, Sofia Petkovska

University Goce Delcev Faculty of Medical Sciences Krste Misirkov, bb, Stip, Macedonia

Abstract

Food production is a complex process that incorporates many factors whose main goal is getting health safety, quality and hygienic wholesome food products. Guaranteed food security, proven through the implementation of European standards, is a crucial requirement for the placement of products in European markets. Considering the fact that Macedonia is directed towards EU membership, and is now a member of the WTO (World Trade Organization) as a developing country, it is very important to have a position in the establishment of standards about production of safe food. The part of the production of safe food known as "Risk Analysis and Critical Control Points" or HACCP is rapidly introduced as a legal regulation in all developing countries and Macedonia has introduced such a law in 2002.

The aim of this study was to investigate whether the licensing and inspection procedures are in accordance with the standard plans for assessment of implementation of HACCP in Eastern Macedonia.

The analysis is made on the basis of the given answers to the questionnaire of 40 food business operators, and based on general observations and suggestions by the Agency for Food and Veterinary in Probistip.

The results of this survey indicate a lack of implementation of HACCP system in the region of Eastern Macedonia as a result of insufficient knowledge and financial resources as well as of insufficient indication of the inspection services to the advantages and proper implementation of the system. In conclusion, this paper proposes actions to be taken for better implementation of the HACCP system by food manufacturers in the Republic of Macedonia, which will influence positively for better health of the consumers.

Keywords: CCP, Food safety, Operator, Consumer

Sažetak

Proizvodnja hrane je složen proces koji uključuje mnoge faktore čiji je glavni cilj dobivanje zdravstveno ispravnih, kvalitetnih i higijenski zdravih prehrambenih proizvoda. Zajamčena sigurnost hrane, dokazano kroz provedbu europskih standarda, je ključni uvjet za plasman proizvoda na europskim tržištima. S obzirom na činjenicu da je Makedonija usmjerena ka članstvu u EU, a sada je članica WTO (Svjetske trgovinske organizacije), kao zemlja u razvoju, vrlo je važno imati poziciju u uspostavljanju standarda o proizvodnji sigurne hrane. Dio proizvodnje sigurne hrane poznate kao "Analiza rizika i kritičnih kontrolnih točaka" ili HACCP brzo je uvedena u vidu pravnog propisa u svim zemljama u razvoju, a u Makedoniji je takav zakon uveden u 2002. godini.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati jesu li licenciranja i inspeksijske procedure su u skladu sa standardnim planovima za procjenu provedbe HACCP u istočnoj Makedoniji.

Analiza je vršena na temelju danih odgovora na upitnik od strane 40 djelatnika hranom, a temelji se na općim zapažanjima i prijedlozima Agencija za hranu i veterinarstvo u Probistipu.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na nedostatak implementacije HACCP sistema u regiji istočne Makedonije i je rezultat nedovoljnog poznavanja, financijskih resursa, kao i nedovoljnog informiranja od strane inspeksijskih službi o prednostima i pravilnoj provedbi HACCP sistema. U zaključku, ovaj rad predlaže mjere koje treba poduzeti za bolju provedbu HACCP sistema od strane proizvođača hrane u Republici Makedoniji, što će pozitivno utjecati na bolje zdravlje kupaca.

TREND POTROŠNJE LIJEKOVA U MENADŽMENTU HIPERTENZIJE

Halida Mahmutbegović¹ Mensura Aščerić², Halid Mahmutbegović³¹Medicinski fakultet UNTZ, Univerzitetska 1, 75000 Tuzla³JZU „Dom zdravlja“ Živinice, ul. Alije Izetbegovića, br.17, 75270 Živinice**Sažetak**

Uvod: Hipertenzija je stanje povišenog arterijskog krvnog pritiska iznad definisane normalne vrijednosti. Liječenje obuhvata nefarmakološke i farmakološke mjere. Osnovna metoda praćenja ukupne potrošnje lijekova, koja širom svijeta raste iz godine u godinu, je upotreba definisanih dnevnih doza (DDD).

Cilj rada: Cilj rada je praćenje trenda potrošnje antihipertenzivnih lijekova na području TK i ocjena njihove racionalne primjene.

Materijal i metode: Podaci dobiveni iz baze ZZO TK statistički su obrađeni uz pomoć odgovarajućeg računarskog programa i z-testa a rezultati su prikazani grafički. Uzorak obuhvata pet grupa antihipertenziva sa esencijalne liste lijekova TK koji su propisivani na ovom području. Poređenje je vršeno sa podacima dobivenim od HALMED-a.

Rezultati: Esencijalna lista u 2011. godini se proširila u odnosu na 2009. godinu i potrošnja lijekova se povećala. U ispitivanim godinama najviše su se propisivali antagonisti angiotenzina (gotovo u istoj mjeri kao i ostali antihipertenzivi zajedno), potom blokatori kalcijevih kanala, beta-blokatori, diuretici a najmanje alfa-blokatori. Ustanovljeno je postojanje statistički značajne razlike između vrijednosti DDD/1000/dan iz 2009. i 2011. godine samo za antagoniste kalcijuma i diuretike. Obradom podataka je utvrđena veća potrošnja antihipertenziva u Hrvatskoj. Vodeći antihipertenzivi u Hrvatskoj su, također, antagonisti angiotenzina i vrijednost DDD/1000/dan se povećava sa godinama za sve grupe antihipertenzivnih lijekova.

Zaključci: Uticaj riziko-faktora za hipertenziju (socio-ekonomski, posljedice rata, stres, nepovoljan higijensko-dijetetski stil života) dovelo je do povećane potrošnje antihipertenzivnih lijekova. To je dovoljan razlog zdravstvenom sistemu za promjenu pristupa efikasnom, efektivnom i uspješnom menadžmentu hipertenzije, što zahtijeva od stručnog osoblja i zdravstvenih ustanova da prate reforme zdravstvenog sistema i da budu svjesni svoje uloge u promotivnim, preventivnim i terapijskim aktivnostima.

Ključne riječi: antihipertenzivi, potrošnja lijekova, zdravlje stanovništva, DDD.

UVOD

Hipertenzija je povišenje arterijskog krvnog pritiska iznad definisane normalne vrijednosti (140 mmHg / 90 mmHg) i predstavlja jedan od najvažnijih hroničnih zdravstvenih problema u svijetu. Njena važnost leži u činjenici da je ona najveći faktor rizika za cerebrovaskularne

incidente i kardiovaskularne poremećaje. Cilj terapije hipertenzije je postizanje normalnih vrijednosti krvnog pritiska i sprečavanje kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija i rizika. Način liječenja obuhvata nefarmakološke i farmakološke mjere.

Preporuke za početak antihipertenzivne terapije zasnivaju se na visini krvnog pritiska i ukup-

nom nivou rizika po zdravlje pacijenta. Bolestnici kod kojih je hipertenzija u graničnim vrijednostima uglavnom ne zahtijevaju primjenu lijekova već promjenu životnog stila i kontrolu krvnog pritiska. Za farmakološko liječenje hipertenzije koriste se antihipertenzivni lijekovi: diuretici, antiadrenergički lijekovi, vazodilatatori i inhibitori angiotenzina.

Na izbor antihipertenzivnog lijeka utiču brojni faktori koji su posebni za svakog pacijenta pojedinačno. Neki od ovih faktora su dob, spol, rasa, stepen hipertenzije, postojeći faktori rizika, patološke promjene na organima, mogućnost interakcije antihipertenziva sa lijekovima koji se koriste zbog nekih drugih oboljenja, cijena lijeka i sl. (2).

Na osnovu realizovanih lijekova može se pratiti potrošnja lijekova kao ocjena racionalnosti propisivanja i primjene lijekova. Osnovna metoda za ovo praćenje je upotreba definisanih dnevnih doza (DDD), DDD/1000 stanovnika/dan i DDD/100 bolničkih dana.

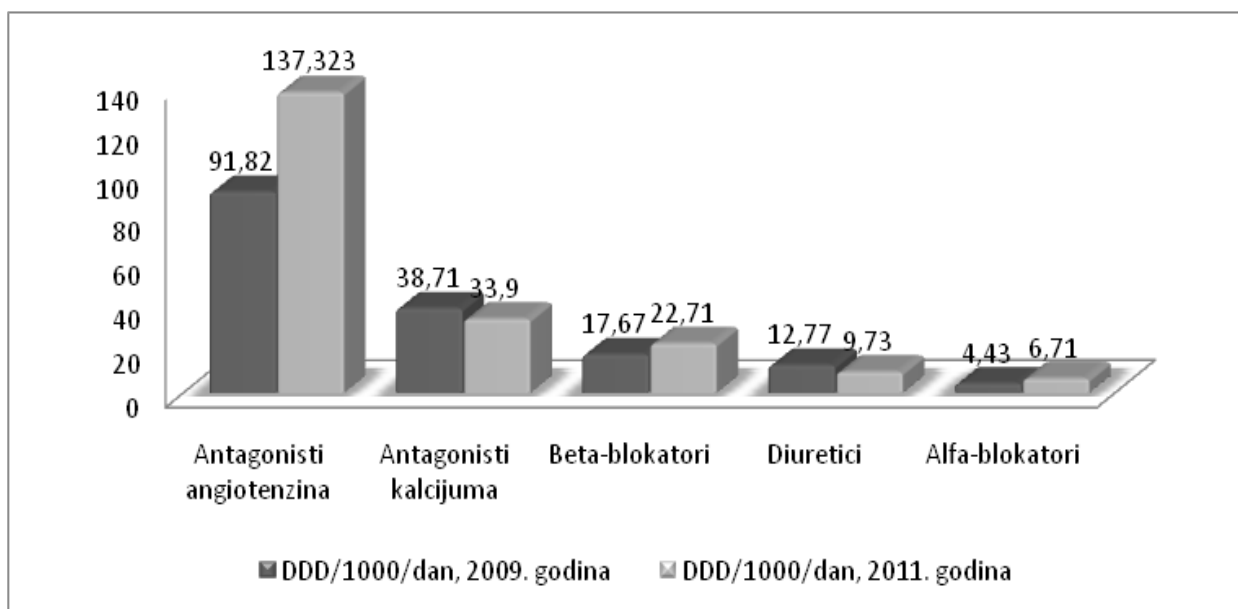
DDD predstavljaju odgovorno utvrđenu količinu lijeka koja se najčešće koristi za najčešće indikacije. To je prosječna dnevna doza održavanja terapije, za lijek propisan odrasloj osobi za posmatranu indikaciju prema ATC/DDD kla-

sifikaciji (1). Metodologija DDD je prikladna za upoređivanje upotrebe lijekova na različitim nivoima jer omogućava mjerenje izloženosti izabrane populacije određenim lijekovima ili farmakološkim grupama lijekova.

MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

Vrsta istraživanja je retrospektivna analiza potrošnje antihipertenzivnih lijekova. Uzorak za istraživanje su antihipertenzivni lijekovi razvrstani u 5 grupa: diuretici, antagonisti angiotenzina, antagonisti kalcijuma, alfa-blokatori i beta-blokatori. Rezultati su izraženi brojem DDD/1000 stanovnika/dan. Istraživanje se vršilo na teritoriji Tuzlanskog kantona od 01.03.2015. godine do 01.06.2015. godine na osnovu prikupljenih podataka o potrošnji antihipertenzivnih lijekova u 2009. i 2011. godini. Podaci su dobiveni iz baze ZZO TK i statistički obrađeni uz pomoć odgovarajućeg računarskog programa i z-testa a rezultati prikazani grafički. Poređenje je vršeno sa podacima o potrošnji antihipertenziva u ispitivanim godinama u Hrvatskoj, dobivenim od HALMED-a.

REZULTATI I RASPRAVA ISTRAŽIVANJA



Grafikon 1. Grafički prikaz DDD/1000/dan pet grupa antihipertenzivnih lijekova za 2009. i 2011. godinu za područje TK.

U 2009. godini realizovano je: 42518 recepata alfa-blokatora, 67081 pakovanja (1341619 tableta), 86823 recepta diuretika, 133185 pakovanja (2160670 tableta), 201887 recepata beta-blo-

katora, 311303 pakovanja (8249681 tableta), 141530 recepata antagonista kalcijuma, 228717 pakovanja (5356191 tableta) i 415450 recepata lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin

sistem, 715762 pakovanja (15325071 tableta). U 2011. godini realizovano je: 44923 recepta alfa-blokatora, 75488 pakovanja (1509760 tableta), 57427 recepta diuretika, 96281 pakovanja (1656930 tableta), 240445 recepta beta-blokatora, 393886 pakovanja (10837428 tableta), 148800 recepta blokatora kalcijevih kanala, 212968 pakovanja (5157310 tableta) i 554022 recepta lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin sistem, 991991 pakovanje (23514328 tableta). Najviše realizovanih lijekova za liječenje hipertenzije na području TK spada u grupu antagonista angiotenzina. U 2009. godini svi lijekovi iz ove grupe spadaju u podgrupu ACE inhibitora i nema niti jednog lijeka iz podgrupe angiotenzin II-receptornih antagonista. S obzirom na činjenicu da ovi lijekovi imaju izrazito kardioprotektivno, renoprotektivno i vaskuloprotektivno dejstvo razumljivo je što se toliki broj ovih lijekova nalazi na esencijalnoj listi. Oni smanjuju incidencu diabetes mellitusa, infarkta miokarda i kardiovaskularnog mortaliteta kod pacijenata koji imaju hipertenziju udruženu sa nekim od ovih stanja (8).

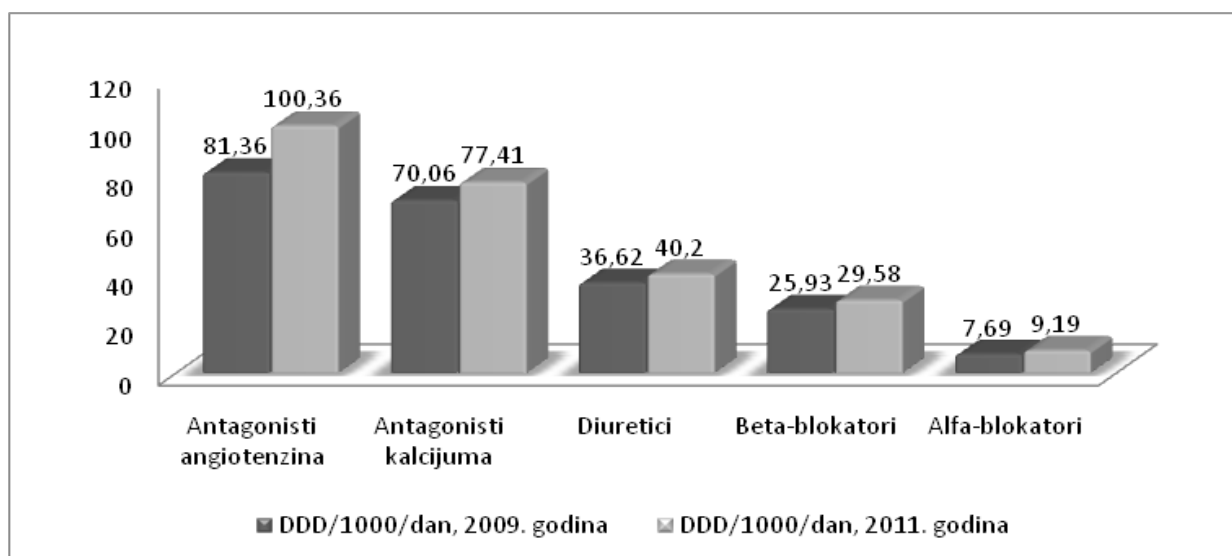
Ako analiziramo broj receptata i broj pakovanja, ovi lijekovi su propisivani gotovo u istoj mjeri kao i svi ostali antihipertenzivi zajedno, jer su propisana 715762 pakovanja antagonista angiotenzina i 740206 pakovanja svih ostalih antihipertenziva. Također, vrijednost DDD/1000/dan za antagoniste angiotenzina u 2009. godini je 91,82 što je više nego zbir ovih vrijednosti za ostale grupe antihipertenzivnih lijekova (73,59). Esencijalna lista se proširila u 2011. godini kada

je riječ o antihipertenzivnim lijekovima. Shodno tome, i potrošnja ovih lijekova se povećala. Antagonisti angiotenzina su po potrošnji ostali na prvom mjestu sa ukupno 991991 realizovanih pakovanja (zbir svih ostalih 778623) i vrijednosti DDD/1000/dan od 137,323 (svi ostali ukupno 73,051). Dakle, potrošnja antihipertenziva se povećava iz godine u godinu a posebno potrošnja antagonista angiotenzina.

Bitno je napomenuti da su 2011. godine u ovu grupu uvrštena i 2 lijeka iz podgrupe angiotenzin II-receptornih antagonista. S obzirom na činjenicu da ACE inhibitori imaju kašalj kao nuspojavu zbog koje se ponekad prekida terapija, dodatak lijekova koji nemaju spomenutu nuspojavu je logično rješenje.

Ako uporedimo vrijednosti DDD/1000/dan iz 2009. godine sa istim vrijednostima iz 2011. godine vidi se da ova vrijednost raste kod antagonista angiotenzina, beta-blokatora i alfa-blokatora a kod diuretika i antagonista kalcijuma se smanjuje iako se njihov broj na esencijalnoj listi povećava.

Potrošnja antagonista angiotenzina se povećala u 2011. godini za 32,7 %, beta-blokatora za 22,2 %, alfa blokatora 33,6 % dok se potrošnja diuretika smanjila za 23,8 % i antagonista kalcijuma za 9,8 %. Bez obzira na ove varijacije redoslijed grupa lijekova po potrošnji nije se promijenio za dvije godine pa su na prvom mjestu antagonisti angiotenzina, potom antagonisti kalcijuma, beta-blokatori, diuretici i na zadnjem mjestu alfa-blokatori.



Grafikon 2. Potrošnja antihipertenzivnih lijekova u Hrvatskoj za 2009 i 2011. godinu

U Hrvatskoj je stanje slično kao i kod nas u pogledu potrošnje antihipertenzivnih lijekova. Prema informacijama preuzetim od Hrvatske Agencije za lijekove i medicinska sredstva (HALMED), vodeći antihipertenzivi su antagonisti angiotenzina. Razlika je u tome što beta-blokatori, diuretici i alfa-blokatori imaju znatno veću potrošnju kod njih nego kod nas ali zato potrošnja antagonista angiotenzina nema toliko izrazito odstupanje od potrošnje ostalih antihipertenziva kao što je to slučaj kod nas.

Ako pogledamo izvještaj iz 2009. godine i uporedimo ga sa našim izvještajem iz iste godine, možemo vidjeti da su i kod njih antagonisti angiotenzina na prvom mjestu s tim što kod njih diuretici i beta-blokatori imaju znatno veću potrošnju nego kod nas. Također možemo primijetiti da se vrijednost DDD/1000/dan u Hrvatskoj povećava sa godinama za sve grupe antihipertenzivnih lijekova.

Ako saberemo sve vrijednosti DDD/1000/dan na području TK za 2009. godinu dobijemo vrijednost 165,4 a za 2011. godinu 210,4 dok u Hrvatskoj taj broj za 2009. godinu je 221,66 a za 2011. godinu 256,74. To znači da Hrvatska ima veću potrošnju antihipertenzivnih lijekova od nas.

Korištenjem Z-testa testirane su statističke hipoteze o postojanju razlike između proporcija dva osnovna skupa na temelju rezultata iz grafika o potrošnji lijekova na području TK. Tako je ova vrijednost za antagoniste angiotenzina iznosila 1.26, za antagoniste kalcijuma 1.97, beta-blokatore 0.55, diuretike 2.03 a za alfa-blokatore -0.85.

Vrijednosti Z-testa za antagoniste angiotenzina, beta-blokatore i alfa-blokatore se nalaze unutar intervala $\pm 1,96$ pa kod ovih grupa ne postoji statistički značajna razlika vrijednosti DDD/1000/dan između dvije ispitivane godine. Međutim, kod antagonista kalcijuma i diuretika vrijednost Z-testa je izvan ovog graničnog intervala pa kod ove dvije grupe postoji statistički značajna razlika.

Iako je kod nekih grupa lijekova razlika u potrošnji između dvije godine jako velika npr. kod antagonista angiotenzina iznosi 45,5 DDD/1000/dan to statistički nije značajno jer se broj ovih lijekova sa 13 u 2009. godini povećao na 23 u 2011. godini pa promjena potrošnje bilo kojeg pojedinačnog lijeka iz ove skupine

nije statistički značajna.

Ukupni troškovi za zdravstvo širom svijeta značajno rastu iz godine u godinu (u prosjeku za 7 % godišnje). To se uglavnom dešava zbog porasta broja hroničnih bolesnika, uvođenja novih lijekova, uticaja farmaceutske industrije, dostupnosti informacija o lijekovima i pritiska bolesnika.

Na prekomjerno i nepotrebno propisivanje lijekova utiču i stavovi ljekara i bolesnika. Trećina ljekara smatra da će ih pacijenti bolje uvažavati ako im propišu više lijekova. Također je utvrđeno da mnogo bolesnika prilikom posjete ljekaru očekuje lijek bez obzira na stvarnu potrebu i smatra da nešto nije uredu u postupku liječenja ako ne dobiju lijek prilikom posjete ljekaru.

Mentalitet našeg podneblja je takav da ne praktikuemo zdravu ishranu. Naša socioekonomska situacija, također, nije povoljna. Posljedice rata se osjete još uvijek i visoka stopa nezaposlenosti pogoršava situaciju na više načina (nedostatak materijalnih sredstava, stres...). Svi ovi faktori rizika doprinose nastanku hipertenzije i njenoj progresiji.

ZAKLJUČCI I PREPORUKE

Zavod zdravstvenog osiguranja prati realizaciju i potrošnju lijekova preko baze podataka a izvještaje dostavlja nadležnim institucijama, ljekarskoj i farmaceutskoj komori. U 2009. godini najviše realizovanih lijekova za liječenje hipertenzije spada u grupu antagonista angiotenzina a svi lijekovi iz ove grupe spadaju u podgrupu ACE inhibitora i nema niti jednog lijeka iz podgrupe angiotenzin II-receptornih antagonista.

Prema broju recepata i broju pakovanja ovi lijekovi su propisivani gotovo u istoj mjeri kao i svi ostali antihipertenzivi zajedno a vrijednost DDD/1000/dan za antagoniste angiotenzina u 2009. godini je veća nego zbir ovih vrijednosti za ostale grupe antihipertenzivnih lijekova. U 2011. godini potrošnja antihipertenzivnih lijekova se povećala a posebno potrošnja antagonista angiotenzina. U ovu grupu uvrštena su i dva lijeka iz podgrupe angiotenzin II-receptornih antagonista.

Upoređene vrijednosti DDD/1000/dan iz 2009. godine sa vrijednostima iz 2011. godine pokazuju da ova vrijednost raste kod antagonista

angiotenzina, beta-blokatora i alfa-blokatora a kod diuretika i antagonista kalcijuma se smanjuje iako se njihov broj na esencijalnoj listi povećava.

Bez obzira na to redoslijed grupa lijekova po potrošnji nije se promijenio za dvije godine pa su na prvom mjestu antagonisti angiotenzina, potom antagonisti kalcijuma, beta blokatori, diuretici i na zadnjem mjestu alfa-blokatori.

U Hrvatskoj je stanje slično kao i kod nas u pogledu potrošnje antihipertenziva. Vodeći antihipertenzivi po potrošnji su antagonisti angiotenzina. Razlika je u tome što beta-blokatori, diuretici i alfa-blokatori imaju znatno veću potrošnju u Hrvatskoj nego kod nas ali zato potrošnja antagonista angiotenzina u Hrvatskoj nema toliko izrazito odstupanje od potrošnje ostalih antihipertenziva. Gledano u krupnom planu, Hrvatska ima veću potrošnju antihipertenzivnih lijekova od nas.

Uz pomoć Z-testa određeno je postojanje statistički značajne razlike u potrošnji antagonista kalcijuma i diuretika za 2009. i 2011. godinu.

Iako ovaj rad pokazuje relativno racionalno propisivanje lijekova, podrška u razvoju politika zdravog življenja, promocija zdravlja i prevencija bolesti su zanemareni domeni.

Stručno osoblje u bolnicama, domovima zdravlja, ambulancama, apotekama i drugim zdravstvenim ustanovama u okviru zdravstvene zaštite ima posebnu odgovornost. Svakodnevni informativni razgovori sa pacijentima, planirane edukacije o promociji zdravlja i prevenciji svih oboljenja pa i hipertenzije i dostupnost promotivnih letaka bi trebalo rezultirati postizanju poboljšanja i održavanja fizičkog i mentalnog stanja pacijenata, prevenciji novih oboljenja i motivisanju ljudi za preuzimanjem odgovornosti nad vlastitim zdravljem i životom.

Ovo moraju pratiti promjene u organizaciji i menadžmentu zdravstvenih ustanova kao i integracija sa politikama i strategijama drugih relevantnih sektora (nevladine organizacije, socijalna zaštita, zaštita okoline, obrazovni sistem, privreda...).

Država treba uzeti više učešća u finansiranju lijekova stanovništvu kojem je ovaj vid terapije neohodan, kako osiguranicima tako i onima koji to nisu. Zdravlje stanovništva ima najveću vrijednost.

LITERATURA

1. Aščerić M. Farmakografija sa osnovama farmakoterapije. Tuzla, 2008. Str.100-104.
2. Bošković A, Bulatović N, Simović S, Adžović A. Arterijska hipertenzija, Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Podgorica; 2012.
3. Gerc V, Bukša M, Arslanagić A, Hadžimerović M, Begović B. Dijagnostičko-terapijski vodič za arterijsku hipertenziju 2010. Sarajevo; 2010.
4. http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=potrosnja_lijekova
5. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
6. <http://www.zzotk.ba/>
7. Jungić S, Tubić B. Registar lijekova u BiH, XI izdanje. Agencija za lijekove i medicinska sredstva, Banja Luka; 2011.
8. Lovasić S, Rušinović M. Primjena ACE inhibitora u liječenju hipertenzije i kongestivne srčane insuficijencije u ordinaciji opće/obiteljske medicine. MEDICUS 2002. Vol. 11, No. 1, 55 – 58. Zagreb; 2002.
9. Pranjeković Lj. Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije. MEDICUS 2014; 23(Supl.1):3, Vol.23. Zagreb; 2014.
10. WHO Collaborating Centre for Drug statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo; 2012.

TREND OF DRUGS CONSUMPTION IN MANAGEMENT OF HYPERTENSION

Halida Mahmutbegović, Mensura Aščerić, Halid Mahmutbegović

Abstract

Introduction: Hypertension is a medical condition with high blood pressure above the normal values. Its treatment includes non-pharmacological and pharmacological measures. The basic monitoring method of total drug consumption, that is significantly growing worldwide, is using Defined Daily Doses (DDD).

Aim: The aim of this paper is to analyze the consumption of antihypertensive drugs in the area of Tuzla Canton and their rational application.

Methodology: The data obtained from the database of Health Insurance of TK are statistically analyzed with the suitable computer program and z-test and the results are displayed graphically. The study sample includes five groups of antihypertensive drugs from list of essential drugs in Tuzla Canton that were prescribed in this region. The comparison is done with the data obtained from HALMED.

Results: List of essential drugs expanded in 2011. and total drug consumption has increased. The most frequently used antihypertensive drugs in both examined years were agents acting on the renin-angiotensin system (almost as all the other antihypertensive drugs together), then calcium channel blockers, beta-blockers, diuretics and in the last place alpha-blockers. The least significant difference between DDD's/1000/day is determined only for calcium channel blockers and diuretics. Data analysis has shown higher consumption of antihypertensive drugs in Croatia. Leading antihypertensives in Croatia are also agents acting on the renin-angiotensin system and DDD/1000/day value increases with years for all groups of antihypertensive drugs.

Conclusions: The influence of risk factors for hypertension (socio-economic status, consequences of the war, stress, unfavorable hygienic and dietary lifestyle) has led to increased consumption of antihypertensive drugs. That is reason enough for health care system to change its approach to efficient, effective and successful management of hypertension, which requires professional staff and medical institutions to monitor the health care reform and to be aware of their role in promotional, preventive and therapeutic activities.

Key words: antihypertensive drugs, consumption of drugs, population health, DDD.

INTRODUCTION

Hypertension represents high blood pressure above the normal values (140 mmHg/90 mmHg) and it is one of the most important chronic diseases in the world. Its importance is in the fact that it is the greatest risk factor for cerebrovascular accidents and cardiovascular disorders. The main goal of hypertension treatment is to achieve normal levels of blood pressure and to prevent cardiovascular and cerebrovascular complications and risks. Treatment includes non-pharmacological and pharmacological measures.

Recommendations to start antihypertensive treatment are based on the level of blood pressure and the overall level of risk to the patient's

health. Patients with hypertension in stage 1 generally do not require drugs, but a lifestyle changes and blood pressure control. Antihypertensive drugs are used for the pharmacological treatment of hypertension: diuretics, antiadrenergic agents, vasodilators and agents acting on the renin-angiotensin system (RAS-acting agents).

Numerous factors, that are specific for each patient individually, influence on the choice of antihypertensive drug. Some of these factors include age, sex, hypertension stage, existing risk factors, pathological changes in the organs, the opportunity of antihypertensive drug to interact with other drugs that are used for other diseases, the price of the drug, etc. (2).

Consumption of drugs can be traced as a mark

of rationality of prescribing and application of drugs. The basic monitoring method of total drug consumption is using relative indicator Defined Daily Doses (DDD), DDD/1000 inhabitants/day and DDD/100 bed days.

The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication, prescribed to an adult according to ATC / DDD classification system (1), but it does not necessarily reflect the recommended or Prescribed Daily Dose. DDD methodology is appropriate to assess trends in drug consumption and to perform comparisons between population groups (10).

METHODOLOGY

Type of research is retrospective analysis of an-

tihypertensive drugs consumption. The study sample is antihypertensive drugs classified into 5 groups: diuretics, RAS-acting agents, calcium channel blockers, alpha-blockers and beta-blockers. Results are expressed as the number of DDD/1000 inhabitants/day. The study was carried out on the territory of Tuzla Canton (TK) from 01/03/2015 until 01/06/2015 on the basis of the collected data of the antihypertensive drugs consumption in 2009 and 2011. These data were obtained from the database of Health insurance in TK and statistically analyzed with a suitable computer program and z-test and the results are displayed graphically. The comparison is done with the drug consumption data of examined years, obtained from HALMED.

RESULTS AND DISCUSSION

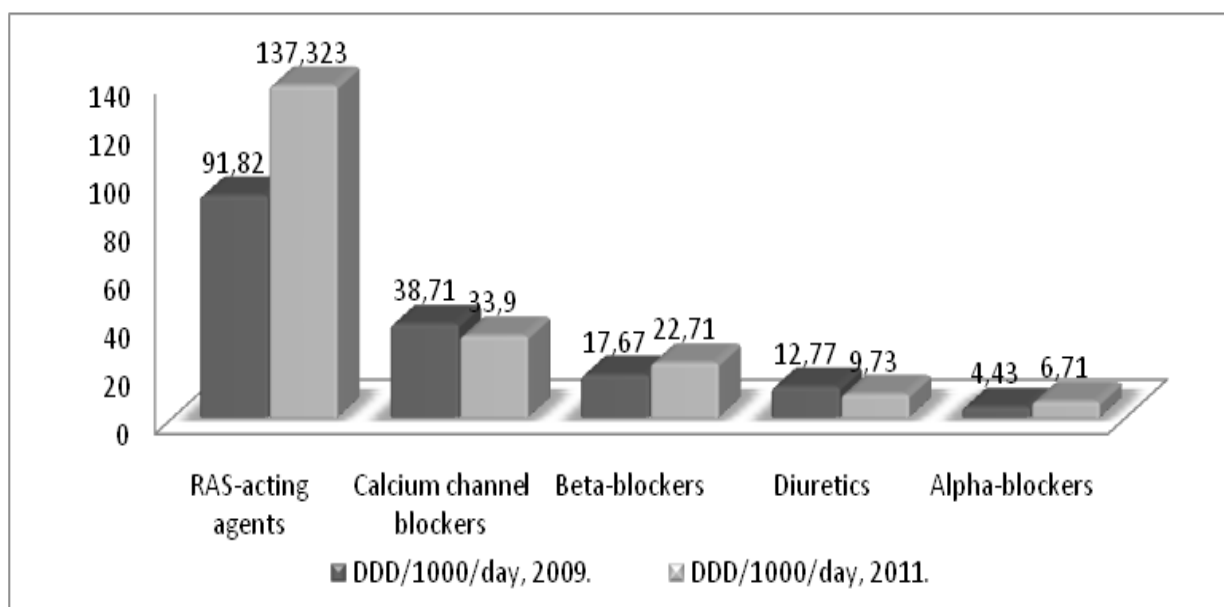


Figure 1. Graphic representation of DDD/1000/day-values of five classes of antihypertensive drugs used in 2009 and 2011 in the area of TK.

In 2009 were spent: 42518 prescriptions of alpha-blockers, 67081 packages (1341619 tablets), 86823 prescriptions of diuretics, 133185 packages (2160670 tablets), 201887 prescriptions of beta-blockers, 311303 packages (8249681 tablets), 141530 prescriptions of calcium channel blockers, 228717 packages (5356191 tablets) and 415450 prescriptions of agents acting on the renin-angiotensin system, 715762 packages (15325071 tablets).

In 2011 were spent: 44923 prescriptions of alpha-blockers, 75488 packages (1509760 tab-

lets), 57427 prescriptions of diuretics, 96281 packages (1656930 tablets), 240445 prescriptions of beta-blockers, 393886 packages (10837428 tablets), 148800 prescriptions of calcium channel blockers, 212968 packages (5157310 tablets) and 554022 prescriptions of agents acting on the renin-angiotensin system, 991991 packages (23514328 tablets).

The most prescribed antihypertensive drugs in Tuzla Canton belong to the group of RAS-acting agents. In 2009, every drug in this group belong to the subgroup ACE inhibitors, and there

were no drug from a subgroup of angiotensin II-receptor antagonists. Given the fact that these drugs have cardioprotective, reno and vasculo-protective effects, it is understandable that there are a lot of them on the list of essential drugs. They reduce the incidence of diabetes mellitus, myocardial infarction and cardiovascular mortality in patients with hypertension associated with any of the following conditions (8).

If we analyze the number of prescriptions and number of packages, these drugs were prescribed as almost as all the other antihypertensives together, because there were prescribed 715762 packages of RAS-acting agents and 740206 packages of all other antihypertensive drugs. Also, the value of DDD/1000/day for RAS-acting agents in 2009 is 91.82, that is more than the sum of these values for other groups of antihypertensive drugs (73.59).

The list of essential drugs in 2011 expanded, when it comes to anti-hypertensive drugs. Consequently, the consumption of these drugs increased. RAS-acting agents remained in first place with a total consumption of 991991 packages (the sum of all other was 778623) and value of DDD/1000/day of 137.323 (all other total

73.051). Thus, consumption of antihypertensive drugs increases year after year, but RAS-acting agents in particular.

It is important to note that in 2011 this group included 2 drugs from subgroups angiotensin II-receptor antagonists. Given the fact that ACE inhibitors have cough as a side effect, which sometimes interrupts therapy, adding drugs that have no mentioned side effect is the logical solution.

If we compare the DDD/1000/day values in 2009 with the same values from 2011, we can see that this value increases for RAS-acting agents, beta-blockers and alpha-blockers, but for diuretics and calcium channel blockers decreases, even though their number on essential drug list increases too.

RAS-acting agents consumption increased in 2011 by 32.7 %, beta-blockers by 22.2 %, alpha-blockers by 33.6 %, while the consumption of diuretics decreased by 23.8% and calcium channel blockers by 9.8 %. Regardless of these variations in two examined years, the most prescribed were RAS-acting agents, followed by calcium channel blockers, beta-blockers, diuretics and in the last place alpha-blockers.

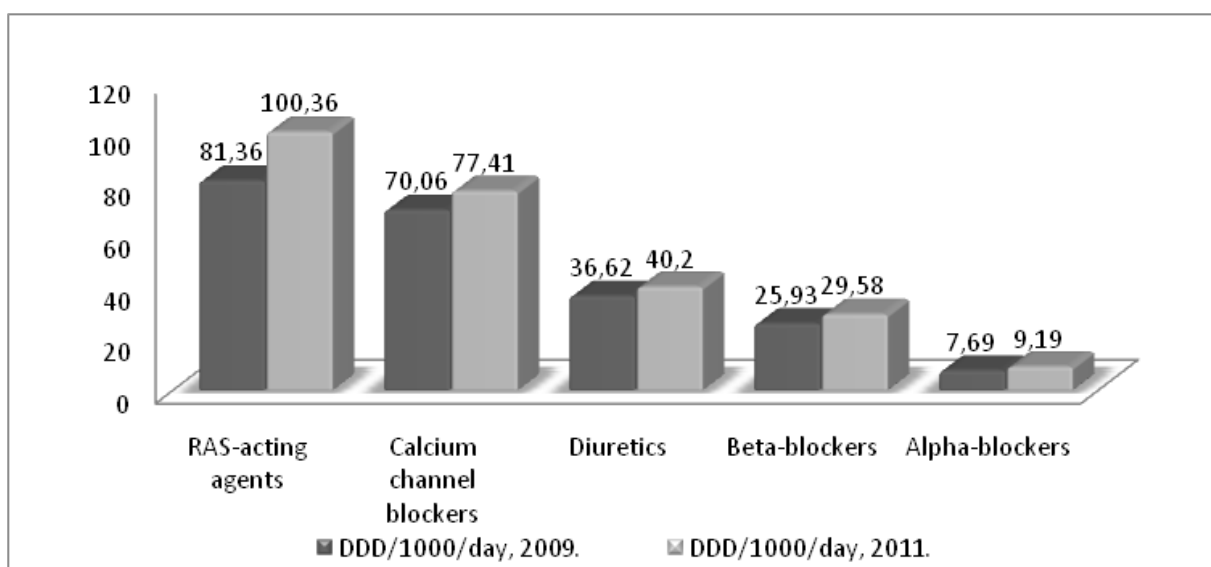


Figure 2. Graphic representation of antihypertensives consumption in Croatia in 2009 and 2011.

The situation in Croatia is similar to ours, in terms of the consumption of antihypertensive drugs. According to information taken from the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED), leading antihypertensive agents are RAS-acting agents. The

difference is that beta-blockers, diuretics and alpha-blockers have much higher consumption than in our country, and therefore consumption of RAS-acting agents has not as pronounced deviation of the consumption than other antihypertensives as in our country.

If we analyze the report from 2009 and compare it with our report from the same year, we can see that RAS-acting agents are in the first place but diuretics and beta-blockers have significantly higher consumption than in our country. We can also notice that the value of DDD/1000/day in Croatia increases year after year for all groups of antihypertensive drugs.

If we sum up all the DDD/1000/day values in Tuzla Canton in 2009, we get the value of 165.4 and 210.4 for 2011, while in Croatia this number was 221.66 for 2009 and 256.74 for 2011. This means that Croatia has a higher consumption of antihypertensive drugs than us.

We tested the statistical hypothesis of the existence of differences between the proportions of two basic sets, based on the results of the drugs consumption in the area of Tuzla Canton by using Z-test. Thus, this value for the RAS-acting agents was 1.26, for calcium channel blockers 1.97, for beta-blockers 0.55, for diuretics 2.03 and for alpha-blockers -0.85.

The values of Z-test for RAS-acting agents, beta-blockers and alpha-blockers are within the interval of ± 1.96 , so in these groups there is no statistically significant difference between the DDD/1000/day values in two examined years. However, these values for calcium channel blockers and diuretics were outside the boundary of the interval, so a statistically significant difference exists in these two groups.

Even though in some groups of drugs difference in consumption between two examined years was really big, for example Ras-acting agents' DDD value increased by 45.5 DDD/1000/day, it was not statistically significant, because the number of these drugs increased from 13 in 2009 to 23 in 2011, so updated consumption of any particular drug in this group is not statistically significant.

The total costs of health care around the world are growing significantly each year (7 % per year). This is mainly due to the increase in the number of chronically ill patients, the introduction of new drugs, the influence of the pharmaceutical industry, the availability of information about medicines and pressure of patients.

Attitudes of doctors and patients influence to excessive and unnecessary prescribing. A third of doctors believe that patients will better respect them if they prescribe more drugs. It was

also found that a lot of patients expects the drug during visits to the doctor, regardless of the actual need, and they consider that something is wrong in the process of treatment if they do not get medication every time they visit the doctor. In our land, healthy eating is not a practice. Our socio-economic situation is also not favorable. The consequences of war still can be felt, and high unemployment makes worse the situation in several ways (lack of material resources, stress...). All of this are risk factors in the etiology of hypertension and its progression.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

Health Insurance monitors the implementation and consumption of drugs through their database and sends reports to the competent institutions, doctor's and pharmaceutical chamber. In 2009, the most frequently used medicaments for the treatment of hypertension belong to the RAS-acting agents group, and all drugs in this group belong to the subgroup of the ACE inhibitors and there was no drug from the subgroup of angiotensin II-receptor antagonists.

According to the number of prescriptions and number of packages, these drugs were prescribed nearly to the same extent as all other antihypertensives together, and value of DDD/1000/day for RAS-acting agents in 2009 is bigger than the sum of these values for other groups of antihypertensive drugs. In 2011, consumption of antihypertensive drugs increased, especially consumption of RAS-acting agents. This group also included two drugs from angiotensin II-receptor antagonists subgroup.

The compared DDD/1000/day values from 2009 with values from 2011 show that this value increases for RAS-acting agents, beta-blockers and alpha-blockers and decreases for diuretics and calcium channel blockers, even though their number on the list of essential drugs increases.

Regardless of these variations, their order based on consumption has not changed in two examined years, so in the first place are RAS-acting agents, followed by calcium channel blockers, beta-blockers, diuretics, and in the last place are alpha-blockers.

In Croatia, the situation is similar to ours, in

terms of the consumption of antihypertensives. Leading antihypertensives are RAS-acting agents. The difference is that beta-blockers, diuretics and alpha-blockers have significantly higher consumption than in our country. Therefore consumption of RAS-acting agents has not as pronounced deviation of the consumption of other antihypertensives such as in our country. In conclusion, Croatia has a higher consumption of antihypertensive drugs than us.

Statistically significant difference was determined in consumption of calcium channel blockers and diuretics in 2009 and 2011.

Although this paper shows the relatively rational prescribing, the support in development of health-promoting policies, and disease prevention are ignored domain.

Professional staff in hospitals, medical centers, clinics, pharmacies and other health care institutions, within the health care program, have a special responsibility. Everyday conversations with patients, planned trainings about health promotion and disease prevention of all diseases, including hypertension, and availability of promotional flyers should result in achieving improvements and maintenance of the physical and mental condition of patients, prevention of new diseases and motivation of people to take responsibility over their own health and life.

This have to be accompanied by changes in the organization and management of health care institutions, as well as integration with policies and strategies of other relevant sectors (non-governmental organizations, social protection, environment, education system, economy...).

Our country has to be more involved in the financing of drugs for certain individuals who need this form of therapy, both insured and those who are not. Health of the population has the highest value.

REFERENCES

1. Aščerić M. Farmakografija sa osnovama farmakoterapije. Tuzla, 2008. Str.100-104.
2. Bošković A, Bulatović N, Simović S, Adžović A. Arterijska hipertenzija, Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse. Podgorica; 2012.
3. Gerc V, Bukša M, Arslanagić A, Hadžio-merović M, Begović B. Dijagnostičko-terapijski vodič za arterijsku hipertenziju 2010. Sarajevo; 2010.
4. http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=potrosnja_lijekova
5. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
6. <http://www.zzotk.ba/>
7. Jungić S, Tubić B. Registar lijekova u BiH, XI izdanje. Agencija za lijekove i medicinska sredstva, Banja Luka; 2011.
8. Lovasić S, Rušinović M. Primjena ACE inhibitora u liječenju hipertenzije i kongestivne srčane insuficijencije u ordinaciji opće/obiteljske medicine. MEDICUS 2002. Vol. 11, No. 1, 55 – 58. Zagreb; 2002.
9. Pranjković Lj. Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije. MEDICUS 2014; 23(Supl.1):3, Vol.23. Zagreb; 2014.
10. WHO Collaborating Centre for Drug statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo; 2012.

NATIONAL DRUGS POLICY (NDP)

Mirsad Šabaredžović 

National Drugs Policy is professional and political document that defines pharmaceutical sectors' priority goals and tasks and ways for achieving them. This document should form a framework for development and function of pharmaceutical industry. Balance among all interested participants in forming this document represents basis for simultaneous harmonization of different interests and equal division of responsibilities.

A need to develop NDP comes from set of determinants reflected in:

- Drugs save lives;
- Disease cannot be predicted;
- Drugs are complex chemical compounds and biologically active substances;
- Appropriate treatment cannot be chosen without medical diagnostics and therapy;
- Drugs are expensive;
- Funds are always insufficient.

National Drugs Policy is a part of Health Care Policy from very exact reasons:

- Prescription is issued after visiting a doctor (in 90% of cases);
- Drugs are a part of therapeutic process (in many countries, a large share of costs in health care is for medicines);
- Drugs Policy cannot be created in vacuum;
- Services lose their credibility if there is not adequate supply of good quality drugs or drugs are poorly proscribed;
- The goal of Drugs Policy should be in accordance with the goals of health care.

The history of NDP is relatively long:

1985 – Conference of experts for rational drugs use in Nairobi (Kenya)

1987 – Forming a work group of experts to compose Guidelines for National Drugs Policies

1988 – Publication of Guidelines for NDP

1992 – Indicators for NDP tracking

1995 – The Report of Expert committee on NDP was published

2000 – Indicators for NDP monitoring – Prac-

tical manual

2002 – New Guidelines for NDP were published.

National Medicines Policy represents:

- Commitment to the goal and guidelines for action;
- A written document containing medium-term and long-term goals, priorities, main strategies and approach to achieve them;
- Provides a framework for coordinated activities of pharmaceutical sector;
- It takes into account public and private sector, along with other participants in pharmaceutical industry;
- Should be developed systematically, through negotiating process and harmonization of all interests;
- Should be officially adopted;
- Broadly, NDP should promote equality and sustainability of pharmaceutical sector.

Basic goals of NDP are securing that effective, quality, safe and relatively cheap drugs are not only present in the market, but also available to the population, in a way that all needs of the population (essential drugs) are met and to ensure that all drugs are rational used. NDP **demand** clear and mutually consistent goals, appropriate strategies tailored to national resources and necessary technical capacities for strategy implementation. Although, NDP vary from country to country, depending on specific political, economical and social conditions, basic goals and key strategies are the same, and they can be identified and monitored. NDP is developed, followed and improved by evaluation, which is done by applying indicators of NDP.

During informal consultations in the WHO (1992, Geneva), participants founded a need to define criteria to develop indicators which would be used to monitor NDP. A set of guidelines and criteria was prepared to enable common approach to indicator development, based on six (6) principles:

1. Usefulness of taking measures

2. Clarity
3. Simplicity
4. Consistency and validity
5. National character
6. Ease of comparison.

Basis for indicator development was Delphi survey of Harvard School of Public Health. 54 members of Delphi Group, mutually recognized experts from 12 countries, reached a consensus on seven (7) priorities for improvement of pharmaceutical activities in public and private sector of developing countries. Those priorities are:

1. Establishment of appropriate regulations
2. Selection of Essential Drugs and procedures for registration of drugs
3. Importance of resources allocation from budget and development of relevant financing policies in public sector
4. Improvement of procurement procedures in public sector
5. Improvement of drugs distribution and logistics in public sector
6. Establishment of Drug Pricing Policy in public and private sector

7. The role of information and continuing educational programs for drug use improvements.
- These seven (7) components represent the base for selection of indicators for NDP monitoring. Indicators were tested in 1992, in 12 countries, through systematic research approach.

NDP Indicators are divided in for (4) categories:

1. General data
2. Structural indicators
3. Process indicators
4. Outcome indicators.

Key components of NDP, related to the main goals, are:

- Essential Drugs Selection;
- Accessibility (price);
- Financing of drugs;
- Supply System;
- Regulations and Quality System;
- Rational use;
- Research;
- Development of human potentials;
- Monitoring and Evaluation.

Connection of the key components and three (3) main NDP goals are presented in Table 1.

Table 1.

NDP Components	GOALS		
	Availability	Quality	Rational use
Essential Drugs Selection	+	(+)	+
Accessibility (price)	+		
Financing of drugs	+		
Supply System	+		(+)
Regulations and Quality System		+	+
Rational use			+
Research	+	+	+
Development of human potentials	+	+	+
Monitoring and Evaluation	+	+	+

The main component of NDP process is drawing up the Action plan and work program for composing the List of Essential Drugs (LED). The essence of the concept is that the use of limited number, carefully selected drugs, based on the agreed therapeutic guidelines, lead to better drugs supply, rational prescribing and lower costs. Essential drugs are drugs that fulfill most of the needs, in health care, of majority of population and therefore should be always available

in necessary dosage forms and at affordable prices. The LED is a basic tool for drugs management. The first WHO LED was published in 1977, and the last (15th) one was published in March 2007. Current WHO LED (15th revised edition) contains 27 different therapeutic categories, in which 388 INN drugs were distributed, confirmed quality in certain pharmaceutical forms and active substances strengths. Drugs on the list (INN) are, mainly, representatives of

therapeutic-pharmaceutical groups, that gives the possibility for other drugs (belonging to the same group), which are also efficient, to be included on the list, as an alternative.

Model List is divided into main and additional lists. Drugs are marked "INN", without any connection to brand names or specific manufacturers. Main list presents minimum of drugs necessary for Health Care System. The List contains the most efficient, the safest and the most effective (in term of costs) drugs for priority diseases. Priority diseases are selected on the basis of their impact on public health, and also based on the possibility for safe and effective therapy. Additional List contains drugs for priority diseases that require specialist diagnosis and monitoring, as well as concern about drugs. Drugs can be put to additional list based on high prices or less cost efficiency in exceptional situations. The LED concept is meant to be flexible and adaptable to different situations. Which drugs are considered essential drugs is a question of responsibility of each country.

Expert committee on NDP indicates those model lists are irreplaceable in improving health care and cost reduction.

By the end of 2000, 156 developed countries and developing countries had issued LED, 127 of the lists were amended in the last five (5) years, 94 were divided by levels of health care. The LED is a matter of National Drugs Policy, while positive (refunded) lists are matter of finance. List of Drugs, refunded from state funds, are different in European countries and closely related to fulfillment of most of the populations' needs in that country.

In **Belgium**, Positive Drug List is applied, and listed drugs are divided in six (6) categories. Essential drugs (antineoplastics, antidiabetics, anti tuberculosis drugs and antiepileptics) are classified as Category "A" and they are free.

Drugs of greater therapeutic significance (cardio-vascular drugs, anti-infective drugs, corticosteroids, nonsteroidal antirheumatic drugs and antipsychotics) belong to the Category "B" and 25% participation rate of drug price is paid. Special categories of patients (widows, disabled persons, pensioners and orphans) pay 15% participation rate of drug price for Category "B" drugs.

Drugs of smaller therapeutic significance (GIT drugs) belong to Category "C" 50% participation rate of drug price is paid, including the special categories of patients.

Category "Cc" consists of drugs in the treatment of arteriosclerosis and flu vaccines for patients older than 65, and participation rate of drug price is 60%.

Category "Cx" (introduced in 1989) includes oral contraceptives with 80 % participation rate of drug price.

Category „D“ includes OTC, vitamins, analgesics, mild tranquilizers, sleeping pills, mucolytics, antiemetics, etc and are paid in full amount.

In **Denmark**, Positive List contains only insulin preparations (as a drug category). All other significant therapeutic drugs are divided into groups for which participation rate is 25% and 50% of reference and limited drug price, determined by the Ministry of Health.

In **Germany**, there is a Negative List which includes drugs issued without prescription, combined preparations containing more than three (3) active components, etc. Participation rate of drug price for important drugs is 25% and 50%.

In **Finland**, participation rate of drug price is obligatory for all categories of patients and for all significant therapeutic drugs. Participation rate of drug price is higher for drugs used in the treatment of chronic diseases. Health insurance only reimburses the difference between obligatory participation and the drug price by 100% for drugs used in the treatment of: diabetes, multiple sclerosis, epilepsy, cancer and Parkinson's disease; by 75% for nine (9) chronic diseases (hypertension, Crone diseases, Angina Pectoris, heart failure, etc) and by 50% for less severe and acute conditions.

In **Great Britain**, exists so called "Black Drug List" (benzodiazepines, contraceptives, anti-rheumatic ointments, antidiarrheals and anti Anemia drugs) and for most of the prescription drugs Participation rate of drug price is determined annually. The unemployed, social cases, all children by the age of 16, students by the age of 19, pregnant women, mothers with small children under 1 year of age, all persons over 60 years of age and patients suffering from certain chronic diseases are exempt of participation payment.

In **Italy**, criteria for Positive List are based on pharmacotherapeutic principles, price/efficiency ratio and benefit/risk ratio. Essential drugs (antineoplastics, antiepileptics, antidiabetics, antiparkinsonics, etc) belong to Category „A“ and are free. Within this category is a subgroup „X“ that includes all drugs for hospital use. Drugs of greater therapeutic significance belong to Category “B” and reimbursed with 50% of the cost. Other drugs belong to Category “C” and paid the full amount.

Spain has Negative List, about 700 different OTC, drugs for colds and coughs, antacids, laxatives, antidiabetics, etc.

In **Switzerland**, there is a Positive List and pharmacoeconomic data are condition for inclusion (on the list). All drugs are classified into five (5) groups, according to the strength and the level of reimbursement.

- Category “A” and “B” - prescribed drugs
- Category “C” - drugs issued without prescription, only in pharmacy
- Category “D” - drugs obtained outside pharmacies
- Category “E” – other drugs.

Reimbursement is a product of pharmacoeconomic indicators (benefit/risk, price/efficiency, efficiency compared to similar drugs, drugs produced in the country, etc).

In Poland, drugs from Positive List are divided in four (4) groups:

1. Drugs without participation;
2. Free drugs for certain categories;
3. Hospital drugs;
4. Drugs with 30% and 50% participation rate of drug price.

The process of creating the NDP is complex, comprehensive and extremely challenging process which is conducted through „eight (8) steps“.

1. Process organizing
2. Identification of main problems
3. Doing the detailed situation analysis
4. Set goals and NDP guidelines
5. Making the draft of the document
6. Share the draft to all interested participants and revise the draft
7. Formal verification of the NDP
8. Launching the Policy

through 3-5 years plans, annual plans, setting time limits (deadlines), institutional responsibility determination and finance providing.

Drugs policy can be successfully implemented only if the government is dedicated and ready for initiatives.

No country (national competent authority) fulfills all criteria, but some of them are closer than others.

Everybody wants to improve, but some are much better placed.

Literature:

1. How to develop and implement a national drug policy –Guidelines for developing National Drug Policies.WHO.
2. The use of essential drugs. Ninth report of the WHO Expert Committee (including the Revised Model List of Essential Drugs). Technical report series No.895.
3. Brudon P, Rainhorn J, Reich M. Indicators For Monitoring National Drug Policies. Geneva:World Health Organisation, 1999.(WHO/EDM/PAR/99.3).
4. Comparative analysis of national drug policies: second workshop. Geneva: World Health Organisation, 1997. (WHO/Dap/97.6.)
5. Indicators for monitoring national drug policies. A practical manual. Second edition 2000.
6. Development of indicators for monitoring national drug policies. Department of Essential Drug and Medicines Policy. Geneva: World Health Organisation, 1992. (WHO/DAP/92.6.)
7. Rainhorn JD, Brudon-Jakobwicz P, Reich MR. Priorities for pharmaceutical policies in developing countries: results of a Delphi survey. Bulletin of the World Health Organisation, 1994, 72(2):257-264.
8. Hogerzeil H, Walker G, Salami A, Fernando G. Impact of an essential drugs programme on availability and rational use of drugs. Lancet 1989; (i);141-2
9. Tadić Lj. Farmaceutski menadžment i marketing. Farmaceutski fakultet Beograd
10. Petrova G. Nacionalna politika o lekovima, koncept i razvoj. Sofija 2000.
11. Šabaredžović M. Dostupnost esencijalnih lijekova u zemljama u tranziciji s posebnim osvrtom na FBiH. Sarajevo 2007.

The implementation of NDP is conducted

Mirsad Šabaredžović 

Nacionalna politika o lijekovima je profesionalni i politički dokument koji definiše prioritete ciljeve i zadatke farmaceutskog sektora kao i načine za njihovo postizanje. Ovaj dokument treba da formira okvir za razvoj i funkcionisanje farmaceutske djelatnosti. Ravnoteža među svim zainteresovanim učesnicima u formiranju ovog dokumenta osnova je za istovremeno usklađivanje različitih interesa i ravnopravnu podjelu odgovornosti.

Neophodnost razvoja NPL proizilazi iz niza determinanti koji se ogledaju u tome da:

- Lijekovi spašavaju život;
- Ljudi ne mogu predvidjeti bolest;
- Lijekovi su složena hemijska jedinjenja i biološki aktivne supstance;
- Ljudi ne mogu izabrati odgovarajući tretman bez medicinske dijagnostike i terapije;
- Lijekovi su skupi;
- Finansijska sredstva su uvijek nedovoljna.

Nacionalna politika o lijekovima je dio zdravstvene politike iz vrlo egzaktnih razloga:

- Nakon 90% posjeta ljekaru slijedi recept;
- Lijekovi su dio terapijskog procesa. U mnogim zemljama veliki udio troškova u zdravstvu odlazi na lijekove;
- Politika lijekova ne može biti stvorena u vakuumu;
- Službe gube kredibilitet ukoliko ne postoji odgovarajuće snadbijevanje lijekovima dobrog kvaliteta ili ukoliko su loše propisani;
- Cilj politike lijekova treba da bude u skladu sa ciljevima zdravstva.

Istorijat nacionalnih politika o lijekovima (SZO) je relativno dug:

1985.god. konferencija eksperata za racionalnu upotrebu lijekova u Najrobiju (Kenija)

1987.god. formiranje radne grupe eksperata za izradu vodiča za Nacionalne politike o lijekovima;

1988.god. objavljivanje vodiča za NPL;

1992.god. indikatori za praćenje NPL;

1995.god. objavljen izvještaj ekspertnog odbora o NPL;

2000.god. indikatori za praćenje NPL: Praktični priručnik;

2002.god. objavljeni novi vodiči za NPL;

Nacionalna politika o lijekovima predstavlja:

- posvećenost cilju i smjernice za djelovanje;
- to treba da bude pisani dokument koji sadrži srednjoročne i dugoročne ciljeve, prioritete i glavne strategije i pristupe za njihovo postizanje;
- obezbjeđuje okvir unutar koga treba da budu koordinirane aktivnosti farmaceutskog sektora;
- uzima u obzir javni i privatni sektor kao i sve glavne učesnike u farmaceutskoj sferi;
- treba da se razvija sistematski kroz proces pregovaranja i usklađivanja svih interesa;
- treba da bude zvanično usvojena;
- u širem smislu NPL treba da promoviše jednakost i održivost farmaceutskog sektora.

Osnovni ciljevi nacionalne politike o lijekovima su: da obezbjede da efikasni, kvalitetni, bezbjedni, relativno jeftini lijekovi budu ne samo prisutni na tržištu već i pristupačni stanovništvu, tako da bi se zadovoljile potrebe čitave populacije (esencijalni lijekovi) i da obezbijede da se lijekovi racionalno koriste.

NPL zahtijeva jasne i međusobno konzistentne ciljeve, odgovarajuće strategije prilagođene nacionalnim resursima i neophodne tehničke kapacitete za realizaciju strategije. Iako se NPL razlikuju od zemlje do zemlje zavisnosti od specifičnih političkih, ekonomskih i socijalnih prilika, te zdravstvenog stanja stanovništva, osnovni ciljevi i ključne strategije su u principu iste za sve zemlje i one mogu da se identifikuju i prate. NPL se razvijaju, prate i poboljšavaju evaluacijom koja se izvodi primjenom indikatora za NPL. Tokom jedne neformalne konsultacije u SZO 1992.god. u Ženevi ustanovljena je potreba da se definišu kriteriji za razvoj indikatora kojima bi se pratile NPL. Tada je pripremljen niz smjernica i kriterija koji bi omogućili zajednički pristup razvoju indikatora na osnovu šest principa:

1. korisnost za preduzimanje mjera
2. jasnoća
3. jednostavnost
4. konzistentnost i validnost
5. nacionalni značaj
6. jednostavnost poređenja

Osnova za razvoj indikatora poslužila je Delfi studija izvedena u Harvardskoj školi javnog zdravstva. Delfi grupu je činilo 54 međusobno priznatih eksperata iz 12 zemalja, koje su postigli konsenzus oko sedam prioriteta za poboljšanje farmaceutske djelatnosti u javnim i privatnim sektorima zemalja u razvoju. To su slijedeći prioriteti:

1. uspostavljanje odgovarajuće zakonske regulative
2. izbor esencijalnih lijekova i procedure registracije lijekova
3. važnost alociranja resursa za lijekove iz zdravstvenog budžeta i razvoj relevantnih politika finansiranja u javnom sektoru
4. poboljšanje procedura nabavke u javnom sektoru
5. poboljšanje distribucije lijekova i logistike u javnom sektoru
6. uspostavljanje politike cijena lijekova i u javnom i u privatnom sektoru
7. uloga informiranosti i kontinuirani edukativni programi za poboljšanje korištenja lijekova

Ovih sedam komponenti predstavljaju bazu za izbor indikatora za praćenje nacionalne strategije o lijekovima. Indikatori su testirani 1996. godine u 12 zemalja pristupom sistematskog istraživanja.

Indikatori za nacionalne politike o lijekovima podijeljeni su u četiri kategorije:

1. opšti podaci;
2. strukovni indikatori;
3. indikatori procesa;
4. indikatori ishoda.

Ključne komponente NPL u vezi sa glavnim ciljevima politike su:

- selekcija esencijalnih lijekova;
- pristupačnost (cijena);
- finansiranje lijekova;
- sistem snadbijevanja;
- regulativa i sistem kvalitete;
- racionalna upotreba;
- istraživanje;
- razvoj ljudskih resursa;
- praćenje i evaluacija.

Povezanost ključnih komponenti i tri glavna cilja NPL vidljivi su iz tabele:

Tabela 1. Povezanost ključnih komponenti i tri glavna cilja NPL

Komponente nacionalne politike lijekova	Ciljevi		
	dostupnost	kvalitet	racionalne upotrebe
Sistem esencijalnih lijekova	+	(+)	+
Pristupačnost (cijena)	+		
Finansiranje lijekova	+		
Sistem snadbijevanja	+		(+)
Regulativa i sistem kvaliteta		+	+
Racionalna upotreba			+
Istraživanje	+	+	+
Razvoj ljudskih resursa	+	+	+
Praćenje i evaluacija	+	+	+

Sastavni dio procesa NPL je izrada akcionog plana i programa rada za izradu liste esencijalnih lijekova (ELL). Suština koncepta esencijalnih lijekova je da upotreba ograničenog broja pažljivo odabranih lijekova na osnovu dogovorenih terapijskih vodiča, dovede do boljeg snadbijevanja lijekovima, racionalnijeg propisivanja i nižih troškova. Esencijalni su oni lijekovi koji zadovoljavaju većinu potreba u zdravstvenoj njezi većinskog dijela pop-

ulacije stoga treba da uvijek budu dostupni u potrebnim doznim oblicima i po pristupačnim cijenama. Lista esencijalnih lijekova je osnovna alatka za menadžment lijekova. Prva EDL (Essential Drug List) SZO je objavljena 1977. godine, a posljednja 15. publikovana je u martu 2007. godine. Aktualna EDL SZO (15. revizija) sadrži 27 različitih terapijskih kategorija u okviru kojih je raspoređeno 388 inn lijekova, utvrđenog kvaliteta u određenim farmaceutskim

oblicima i jačinama aktivnih supstanci. Lijekovi (INN) na listi su uglavnom predstavnici terapijsko-farmakoloških grupa što pruža mogućnost da i drugi lijekovi koji pripadaju istoj grupi, a također su efikasni budu uvršteni u listu kao alternativa.

Model lista je podijeljena na glavnu i dodatne liste. Lijekovi su označeni INN bez povezivanja sa brend imenima ili specifičnim proizvođačima. Glavnu listu prezentuje minimum lijekova koji su neophodni za sistem zdravstvene zaštite. Ona sadrži najefikasnije, najbezbjednije i troškovno najefektnije lijekove za prioritete bolesti. Prioritetne bolesti su izabrane na osnovu njihovog trenutnog budućeg uticaja na javno zdravlje, kao i na osnovu mogućnosti za njihovu bezbjednu i troškovno efikasnu terapiju. Dodatna lista sadrži lijekove za prioritetne bolesti za koje je potrebna specijalistička dijagnoza i praćenje kao i briga o lijekovima. Lijekovi mogu biti stavljani na dodatnu listu i na osnovu visokih cijena ili manje troškovne efikasnosti u različitim (iznimnim) situacijama. Koncept EDL zamišljen da bude fleksibilan i prilagodljiv različitim situacijama, koji tačno lijekovi se smatraju esencijalnim ostaje na nacionalnoj odgovornosti svake zemlje. Komitet eksperata za NPL ukazuje da su se model-liste pokazale nezamjenjivim u poboljšanju zdravstvene zaštite i smanjenju troškova.

Do kraja 2000.god. 156 razvijenih i zemalja u razvoju je imalo ELL, 127 od ovih lista je bilo doručeno u prethodnih 5 godina, 94 su podijeljene na nivoe zaštite. Esencijalne liste lijekova su stvar nacionalne politike o lijekovima pozitivne (refundirane liste) su stvar finansija. Liste lijekova koji se refundiraju iz sredstava državnih zdravstvenih fondova evropskih zemalja su različite i u uskoj su vezi sa zadovoljenjem potreba najvećeg dijela populacije u toj zemlji.

U **Belgiji** se primjenjuje pozitivna lista lijekova, a lijekovi sa ove liste su podijeljeni u šest kategorija. Esencijalni lijekovi (antineoplastici, antidijabetici, antituberkotici i antiepileptici) svrstani su u kategoriji A i besplatni su. Lijekovi od većeg terapijskog značaja (kardiovaskularni lijekovi, antiinfektivni lijekovi, kortikosteroidi, nesteroidni antireumatici i antipsihotici) spadaju u kategoriju B i za njih se plaća participacija od 25% od cijene lijeka.

Specijalne kategorije bolesnika (udovice, invalidi, penzioneri i siročad) za lijekove iz ove kategorije plaćaju participaciju 15% od cijene lijeka. Lijekovi manjeg terapijskog značaja (lijekovi za gastrointestinalni trakt) su u kategoriji C i za njih participacija iznosi 50% od cijene, a plaćaju je i specijalne kategorije bolesnika.

Kategorija Cc čine lijekovi u terapiji arterioskleroze i vakcina protiv gripe za bolesnike starije od 65 godina, a participacija je 60%.

Kategorija Cx (uvedena 1989.godine) uključuje oralne kontraceptive, participacija je 80%.

Kategorija D obuhvata OTC preparate, vitamine, analgetike, blage tranquilizere sredstva za spavanje, mukolitike, antiemetike i dr. i plaćaju se u punom iznosu.

U **Danskoj** na pozitivnoj listi u kategoriju lijekova spadaju samo inzulinski preparati, dok su svi ostali terapijski značajni lijekovi svrstani u grupe za koje participacija iznosi 25% i 50% od referentne i limitirane cijene koje određuje ministarstvo zdravlja.

U **Njemačkoj** postoji negativna lista lijekova koja obuhvata lijekove koji se izdaju bez ljekarskog recepta, kombinovani preparati koji sadrže više o tri aktivne komponente i sl. značajniji lijekovi se plaćaju 25% i 50%.

U **Finskoj** je utvrđena participacija obavezna za sve kategorije bolesnika i za sve terapijski značajne lijekove. S tim što je njen iznos daleko viši za lijekove koji se koriste u terapiji hroničnih bolesti. Zdravstveno osiguranje refundira samo razliku između obavezne participacije i cijene koštanja lijeka i to u iznosu od 100% za lijekove za liječenje dijabetesa, multipleskleroze, Parkinsonove bolesti, epilepsije, kancera, zatim od 75% kod devet hroničnih oboljenja (hipertenzija, Kronova bolest, angina pektoris, srčana insuficijencija i dr.) i u iznosu 50% kod manje ozbiljnih i akutnih stanja.

U **Velikoj Britaniji** postoji tzv.crna lista lijekova (benzodiazepini, kontraceptivi, antireumatske masti, antidijaroici, antianemijski lijekovi) za većinu lijekova koji se izdaju na recept participacija se određuje godišnje. Od plaćanja participacije oslobođeni su: nezaposlena lica, socijalni slučajevi, sva djeca do 16 godina starosti, studenti do 19 godina, trudnice, majke sa malom djecom do jedne godine starosti, sve osobe starije od 60 godina starosti i bolesnici koji boluju od određenih teških hroničnih oboljenja.

U **Italiji** se kriteriji za pozitivnu listu zasnivaju na farmakoterapijskim principima i odnos cijena /efikasnost i odnos korist / rizik.

Esencijalni lijekovi (antineoplastici, antiepileptici, antidijabetici, antiparkinsonici i sl.) spadaju u kategoriju A i besplatni su. U okviru ove kategorije je i podgrupa x koja uključuje sve lijekove za bolničku upotrebu. Lijekovi od većeg terapijskog značaja spadaju u klasu B i refundiraju se sa 50% od njihove cijene. Ostali lijekovi spadaju u 7 kategoriju C i plaćaju se u punom iznosu.

Španija ima negativnu sa oko 700 različitih OTC lijekova, lijekovi za prehladu i kašalj, antacidi, laksativi, antidijabetici i dr.

U Švajcarskoj postoji pozitivna lista, a farmakoekonomski podaci su uslov za uvrštavanje. Svi lijekovi se svrstani u 5 grupa prema jačini djelovanja, a i stepenu refundiranja.

A i B čine lijekovi koji se izdaju na recept C lijekovi koji se izdaju bez recepta samo u apoteci

D lijekovi koji se izdaju i van epeoteke E ostali lijekovi

Refundiranje je proizvod farmakoekonomskih pokazatelja (korist/rizik, cijena/efikasnost, efikasnost u odnosu na slične lijekove, domaći lijekovi i dr.)

U Poljskoj su lijekovi sa pozitivne čiste propisani u 4 grupe:

- lijekovi bez participacije,
- lijekovi besplatni za određene kategorije,
- bolnički lijekovi,
- lijekovi sa 30% i 50% participacije

Proces stvaranja NPL je kompleksan, sveobuhvatan i izuzetno zahtjevan i odvija se kroz 8 koraka:

- organizovati proces
- identifikovati glavne probleme
- uraditi detaljnu analizu situacije
- postaviti ciljeve i smjernice NPL
- napraviti nacrt teksta dokumenta
- poijeliti svima i revidirati nacrt
- formalno verifikovati politiku
- lansirati politiku o lijekovima

Implementacija NPL sprovodi kroz pripremu naslov plana (3-5 godina), donošenje godišnjih akcijskih planova, postavljanje vremenskih ograničenja, određivanje odgovornosti institucija i obezbjeđivanje finansija. Politika o lijekovima može biti uspješ-

no implementirana samo ako je vlada posvećena i spremna na inicijativu. Nijedno nacionalno tijelo ne ispunjava sve kriterije, ali neki su im bliže nego drugi.

Svi žele da se poboljšaju, ali neki su mnogo bolje plasirani.

Literatura

1. How to develop and implement a national drug policy –Guidelines for developing National Drug Policies. WHO.
2. The use of essential drugs. Ninth report of the WHO Expert Committee (including the Revised Model List of Essential Drugs). Technical report series No.895.
3. Brudon P, Rainhorn J, Reich M. Indicators For Monitoring National Drug Policies. Geneva: World Health Organisation, 1999. (WHO/EDM/PAR/99.3).
4. Comparative analysis of national drug policies: second workshop. Geneva: World Health Organisation, 1997. (WHO/Dap/97.6.)
5. Indicators for monitoring national drug policies. A practical manual. Second edition 2000.
6. Development of indicators for monitoring national drug policies. Department of Essential Drug and Medicines Policy. Geneva: World Health Organisation, 1992. (WHO/DAP/92.6.)
7. Rainhorn JD, Brudon-Jakobwicz P, Reich MR. Priorities for pharmaceutical policies in developing countries: results of a Delphi survey. Bulletin of the World Health Organisation, 1994, 72(2):257-264.
8. Hogerzeil H, Walker G, Salami A, Fernando G. Impact of an essential drugs programme on availability and rational use of drugs. Lancet 1989; (i);141-2
9. Tadić Lj. Farmaceutski menadžment i marketing. Farmaceutski fakultet Beograd
10. Petrova G. Nacionalna politika o lekovima, koncept i razvoj. Sofija 2000.
11. Šabaredžović M. Dostupnost esencijalnih lijekova u zemljama u tranziciji s posebnim osvrtom na FBiH Sarajevo 2007.

USPOREDBA SADRŽAJA POLIFENOLA U ODABRANIM BILJNIM VRSTAMA PORODICE ASTERACEAE

Zerina Đerzić¹, Sanida Osmanović², Ermina Cilović¹

¹Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla

²Univerzitet u Tuzli, Prirodno- matematički fakultet, Univerzitetska 6, 75 000 Tuzla

Sažetak

Uvod: Fitoterapija kao dio alternativne medicine, najviše je primjenjivana terapijska metoda u svijetu. Ljekovito bilje porodice Asteraceae, najbrojnije porodice dikotiledonih skrivenosjemenjača, zbog svojih sekundarnih metabolita (polifenola, terpena, spojeva s azotom), postaje sve korisnije u prevenciji različitih oboljenja poput: kardiovaskularnih bolesti, nekih vrsta karcinoma, dijabetesa tip 2, bolesti gastrointestinalnog trakta i dr.

Cilj rada: Odrediti sadržaj polifenolnih komponenti (ukupnih fenola, neflavonoida i flavonoida) u odabranim biljnim vrstama porodice Asteraceae, te uporediti njihov sadržaj u različitim biljnim organima. Za potrebe istraživanja korišteni su cvijet i list: maslačka (*Taraxacum officinale* Weber), kunice (*Achillea millefolium* L.), nevena (*Calendula officinalis* L.) i cikorijske (*Cichorium intybus* L.).

Materijali i metode: Ukupni fenoli, kao i udio ukupnih neflavonoida, određeni su spektrofotometrijski modifikovanom metodom Folin-Ciocalteu, zasnovanoj na obojenoj reakciji fenola sa Folin-Ciocalteu reagensom uz prisustvo otopine Na₂CO₃, te mjerenjem nastalog intenziteta obojenja. Ne-flavonoidi su određeni nakon taloženja flavonoida HCl-om i formaldehidom, a razlika između ukupnih fenola i neflavonoida predstavlja sadržaj ukupnih flavonoida.

Rezultati: Sadržaj polifenolnih komponenti varira kako od biljke do biljke, tako i u pojedinim biljnim organima. Upoređivanjem rezultata vidimo da najmanje vrijednosti ukupnih fenola, ne-flavonoida i flavonoida u cjelini ima list i cvijet: nevena (*Calendula officinalis* L.), zatim kunice (*Achillea millefolium* L.), potom maslačka (*Taraxacum officinale* L.), a najveći cikorijska (*Cichorium intybus* L.).

Zaključak: Najveći sadržaj fenola, neflavonoida i flavonoida sadrži cikorijska (*Cichorium intybus* L.) s obzirom na veoma bogat sadržaj polifenolnih komponenti u njenim listovima i cvjetovima.

Ključne riječi: fitoterapija, Asteraceae, polifenolne komponente

COMPARISON OF POLYPHENOL CONTENT IN SELECTED PLANTS OF ASTERACEAE FAMILY

Zerina Đerzić¹, Sanida Osmanović², Ermina Cilović¹

¹University of Tuzla, Faculty of Science, Univerzitetska 4, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

²University of Tuzla, Faculty of Pharmacy, Univerzitetska 7, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Summary

Introduction: Phytotherapy as part of alternative medicine, is the most implemented therapeutic method in the world. Medical herbs of the *Asteraceae* family, the largest family of dicotyledonous angiosperms, because of their secondary metabolites (polyphenols, terpenes and compounds with nitrogen), become more useful in the prevention of various diseases such as cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, diseases gastrointestinal tract and others. Objective: To determine content of polyphenolic compounds (total phenols, nonflavonoids and flavonoids) in selected plant species of the *Asteraceae* family, and to compare their content in different plant organs. For



research purposes were used flower and leaf of: dandelion (*Taraxacum officinale* Weber), yarrow (*Achillea millefolium* L.), marigold (*Calendula officinalis* L.) and chicory (*Cichorium intybus* L.).

Materials and methods: Total phenols, as well as content of total nonflavonoids, are determined by spectrophotometric method modified by Folin-Ciocalteu, based on the colored reaction of phenol with the Folin-Ciocalteu reagent by presence of solution Na_2CO_3 and measuring the resulting intensity of coloration. Nonflavonoids are determined after precipitation with HCl and formaldehyde. Difference between total phenols and nonflavonoids represents the content of total flavonoids.

Results: The content of polyphenolic components varies in plants and plant organs. Comparing the results, value of total phenols, flavonoids and nonflavonoids in total has leaf and flower of: calendula (*Calendula officinalis* L.), yarrow (*Achillea millefolium* L.), dandelion (*Taraxacum officinale* L.), and highest content has chicory (*Cichorium intybus* L.).

Conclusion: The highest content of phenols, nonflavonoids and flavonoids contains chicory (*Cichorium intybus* L.) due to the very rich content of polyphenols components in its leaves and flowers.

Key words: phytotherapy, Asteraceae, polyphenolic compounds

INTRODUCTION

Phytotherapy and polyphenols

According to the World Health Organization's definition, medicinal plants include those plant species of which one or more parts contain biologically active substance which can be used for therapeutic purposes or for the chemical and pharmaceutical synthesis. It is estimated that today about 60% of the world's population uses medicinal plants in the prophylaxis and treatment of various diseases, and therefore natural products are very well known as an important source of medicines. Great attention is given to secondary plant metabolites that plants produce during their development in order to protect against outside influences. Secondary plant metabolites are divided into three major groups: polyphenols, terpenes and compounds with nitrogen (alkaloids, glucosinolates and cyanohydrates) (Crozier et al., 2006).

The most common secondary metabolites are polyphenols¹ that affect the plant's resistance to microorganisms and disease. They are responsible for the color and aroma of the plants and they also protect the cell components from harmful UV rays. There are many studies which prove that a diet rich in polyphenols have a preventive role against the emergence of

cardiovascular disease, some cancers, diabetes mellitus type-2, gastrointestinal tract diseases and others. The goal of modern phytotherapy is to determine the part of the plant that is used in the treatment, its composition, mechanisms of action and indications, active substance and dose, mode and length of taking, side effects as well as contraindications and interactions with other drugs (Crozier et al., 2006; Jurisic Grubešić et al., 2007 Kremer et al., 2011).

General characteristics of the analyzed plants

The tested plant species belonged to the family *Asteraceae* (*Compositae*, the aster), the largest family of the dicotyledonous Angiosperms class. This family includes 17,000 genera and about 25,000 species important as food, medicinal and ornamental plants. These are widespread (everywhere in the world except Antarctica) herbaceous plants, with milky juice and oils, and a variety of secondary metabolites (Jancic, 2008).

Dandelion² (Taraxacum officinale Weber)

Herbaceous plant with the height of 2-50 cm, many-headed rhizome with oblong leaves in a rosette. From the middle part of the rosette de-

1 The word polyphenol was formed from the old Greek word poly-many, and the word phenol- a molecule formed from a phenyl (-C₆H₅) group bonded to a hydroxyl (-OH) group

2 Other common names: Lion's Tooth, Blow Ball, Puffball, Cankerwort, Monk's Head, Priest's Crown, Fairy Clock, Peasant's Clock, Doonheadclock, FortUNETeller, Irish Daisy, Swine Snort, Pissabed

velops a hollow tubular flower stalk on top of which stands a pale yellow flower head. The flowers are yellow to pale yellow, rarely orange or white, 3-5 cm in the diameter. On the bottom they are sometimes color coated with grey-blue, red or brown. In all parts of the plant is milky juice. Dandelion is a widespread plant species, native only in Europe and parts of Asia (Mišić and Lakušić, 1999; Kuštrak, 2005). It is counted among inulin drugs, in the fall its root contains up to 40% inulin. Besides inulin in its composition can be found: bitter substances, phenols (caffeic acid), flavonoids (apigenin and luteolin-7-glucoside), phytosterols (sitosterol and stigmasterol), carotenoids, vitamin A and C, iron, calcium etc. (Tucakov, 2010; Ozcan, 2012). It is used as a bitter spring salad, cholagogue and diuretic, laxative. It stimulates the appetite. It helps and can be used for protection against oxidative stress associated with atherosclerosis (Kuštrak, 2005).

Chicory³ (*Cichorium intybus* L.)

Chicory is a perennial herbaceous plant, with the height of 30-150 cm. The root is hard, spindle-shaped, dark with almost white middle. The stem is straight, very hard, in the upper part branched. The flowers are bristle-tipped, light blue in color or rarely white or pinkish red, develop on short stalks. Flower heads are numerous, 3-4 cm in the diameter, single or 2-3 together. Lower leaves are grouped in a rosette, large, on the leaf circumference deeply and unequally toothed. The leaves of the stem are shorter, arranged alternately, less toothed and include base stem. The leaves and stems are covered with short, hard hair (Tanović et al., 2004; Kuštrak, 2005, Jančić, 2008). The whole plant contains bitter milky juice. Dried root contains up to 58% of inulin. In its composition, the presence of approximately 33 phenolic compounds (leaf) has been proved, but the most important is cichoric acid, which along with chlorogenic acid was first found in chicory. It also contains: about 20% fructose, about 25% pectin, bitter glycoside intibin, minerals, organic acids, vitamin C. The bitter taste comes from sesquiterpene lactones: lactucin,

3 Other common names: succory, witloof, blue sailor, coffee weed

8-deoxy-lactucin and their 11 β , 13-dihydro derivative. The whole plant is rich in potassium (Milala et al., 2009; Kuštrak, 2005). It acts as a mild holeretic, and has a diuretic effect due to the high potassium content. Its hepatoprotective effect also has been proven (Atta et al., 2010). Cichoric acid present in the chicory has a strong antioxidant activity. It improves circulation, and is also used for cleaning the blood and to strengthen the appetite (Milala et al., 2009; Tanović et al., 2004). Studies have confirmed that this plant's extract significantly reduces glucose concentration in serum of rats with diabetes by 20%, triglycerides by 91% and total cholesterol by 16%. In addition it reduces activity of the enzyme glucose 6-phosphatase, which affects the production of glucose. These results only confirm the traditional use and efficiency of this plant in diabetics (Pushparaj et al, 2007).

Yarrow⁴ (*Achillea millefolium* L.)

This perennial herbaceous plant can grow to a height of 20-80 cm, and it has aromatic scent. The stem is straight, usually simple, more or less woolly-hairy. The leaves are long, bipinnate or tripinnate, feathery. Flower heads have the size of 3-5 mm, grouped at the top of the stems in umbel. Central flowers are white, and ray flowers are white, rarely purple to pink. It is widespread in Europe and Asia (Tanović et al., 2004; Lakušić, 2004). Component parts of this plant are: essential oil (0.2-1%), achilein, aconitic acid, flobatanin, coumarin C- glycosyl flavones: orientin and isoorientin and phenol carbonic and oleanolic acid. Since flavonoids of milfoil contain apigenin, artemetin, casticin, luteolin and rutin. 82 components of the essential oil have been identified, and some of them are: cineole (up to 10%), limonene (up to 11%), alpha-pinene, caryophyllene, thujone, borneol, eugenol, camphor (18-21%), formic acid, valeric, cerotic, oleic acid and others., and chamazulene (even up to 50%) from which has originated the blue color of oil. This plant is exceptional hemostatic thanks to achilein. It acts anti-inflammatory, and has a bactericidal, antimicrobial, antifungal action due to the

4 Other common names: thousand-leaf, mil foil, green arrow, wound wort, nosebleed plant

essential oil and polyacetylenes. It is used as a spasmolytic, carminative, and cholagogue. Folk medicine classifies yarrow in the most effective plants against women's problems, inflammation of the ovaries, irregular periods, with fibroids, the menopause and cancer of the uterus (Kuštrak, 2005).

Marigold⁵ (Calendula officinalis L.)

Marigold is aromatic hardy, rarely biennial herbaceous plant with the height up to 60 cm. The stems are ribbed, upright, rarely prostrate, poorly to very hairy. The form of leaves varies depending on their position: top leaves are oblong or lance-shaped, middle ones are inversely egg-shaped and include the tree and the bottom ones are winged. They are alternately arranged. The flowers are collected into large inflorescences with strong odor, 2-5 cm wide.

They have characteristic orange or yellow color, and the central ones are tubular. Around the inflorescence are narrow, green, sticky and hair covered leaves. This plant species is native to southern Europe, cultivated in all other regions (Veličković, 2013; Khan et al., 2011). Marigold is rich in triterpenoids (sitosterol, stigmasterol), flavonoids, coumarin (scopoletin, umbelliferone, eskuletin), essential oil (0.97%), carotenoids and amino acids.

The essential oil of marigold contains a number of monoterpenes and sesquiterpenes such as pinene, limonene, 1,8-cineol, geraniol, carvacrol, nerolidola and other components. Of flavonoids there are mainly glycosides of quercetin and isorhamnetin (0,3-0,8% present in marigold flower), and contains also bitter substances (Muley et al., 2009). Marigold is anti-septic and antibacterial. Due to the presence of triterpenoids it has anti-inflammatory, antitumor and antiedematous effect, while flavonoids are responsible for its antioxidant activity, and for wound healing. Studies have shown that the application of marigold is effective in treating acne vulgaris, thanks to the presence of flavonoids, and that marigold flower extract inhibits TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha). Preparations of marigold have hepatoprotective activity, particularly tincture of marigold (Tinc-

tura calendulae), and the same is recommended for cancer of the uterus and stomach (Pryanka et al., 2011; Veličković, 2013).

OBJECTIVE

The aim of this study is to determine the content of polyphenol components in selected plant species of the *Asteraceae* family. In order to achieve the set objective we defined the following tasks: determine the total phenol content in selected plant species, determine the content of flavonoids and nonflavonoids in selected plant species and compare their composition in different plant organs.

MATERIALS AND METHODS

Preparation of herbal infusions

The study used different plant parts of dandelion (*Taraxacum officinale* Weber), chicory (*Cichorium intybus* L.), yarrow (*Achillea millefolium* L.) and marigold (*Calendula officinalis* L.) in the area of Banovici Municipality. The samples were dried in a well ventilated place, in a thin layer and stored in the multi-layered paper bags in a dry, airy room.

Herbal infusions are prepared by standard protocol. At 3 g of herbal material there was added 200 ml of distilled water. The initial temperature of the water was 98° C. The infusions were allowed to stand for 30 minutes at room temperature without additional heating. The extracts were filtered, and the liquid portions were analyzed for the presence of total phenols, non flavonoids and flavonoids. Total phenols were determined spectrophotometrically by a modified Folin-Ciocalteu method, which is based on a colored reaction of phenol with the Folin-Ciocalteu reagent and measuring the resulting staining intensity at 765 nm. In constructing the calibration curve of gallic acid, the selected probability was 95%, the number of degrees of freedom was 5.

Figure 1 shows the standard calibration curve of gallic acid. With the method of least squares we calculated the equation of the calibration lines that reads:

$$y = 0,0008x + 0,0027; R^2 = 0,9988$$

⁵ Other common names: pot marigold, ruddles, common marigold, garden marigold

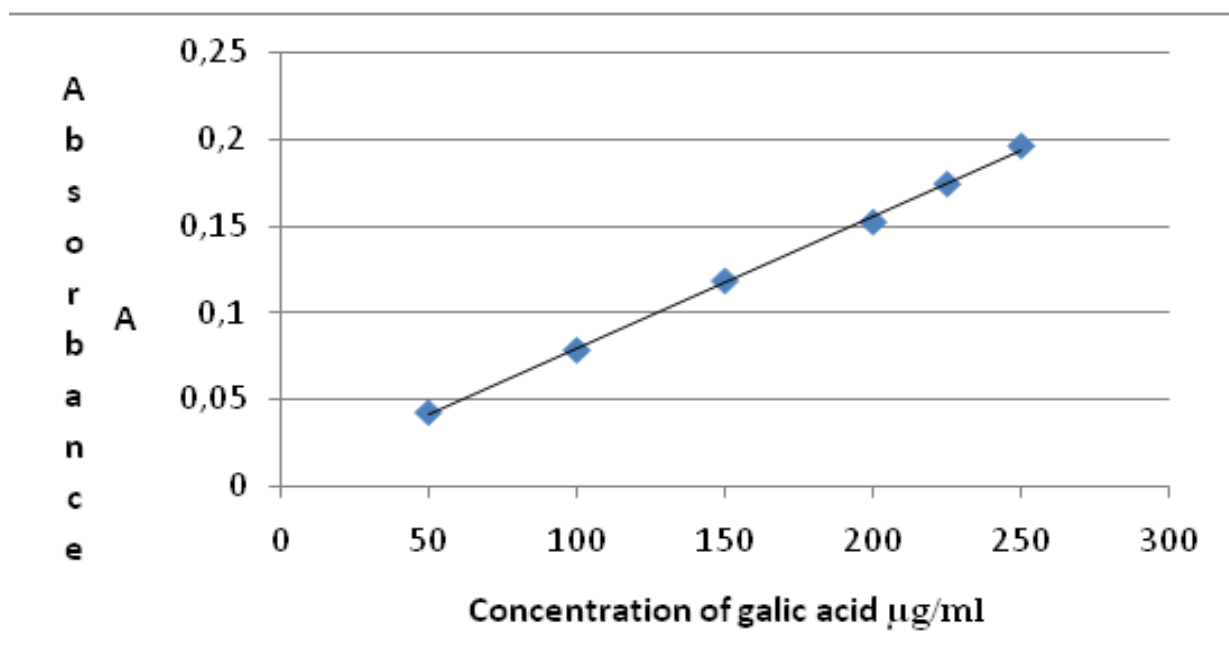


Figure 1, The standard calibration curve of gallic acid

The process of determining the content of total phenols in samples of herbal infusion

In a volumetric flask of 25 mL was pipetted 0.25 ml of the sample (1 ml of herbal infusion + 2 ml of distilled water), then added 15 ml of distilled water, then 1.25 ml of Folin-Ciocalteu reagent and mixed well. After one minute we added 3.75 ml of sodium carbonate solution, mixed well, and supplemented with distilled water to the mark. Thus prepared samples were left to stand for 2 hours at room temperature, after which we measured the absorbance of the developed blue staining at 765 nm, relative to a blank determination. The blank determination was prepared the same way as the test samples, except that instead of 0.25 ml of the sample it contained 0.25 ml of distilled water. Each sample is prepared in three parallel determinations ($n = 3$), and the total phenol content is calculated from the equation $Y=0,0008x + 0,0027$; $R^2=0,9988$. The results for total phenols are expressed as mg of gallic acid equivalent / g of drug (Salkić,2014.)

The process of determining the content of total nonflavonoids and total flavonoids

In a 50 ml flask was pipetted 10 ml of the sample, 5 ml of 1: 4 HCl and 2.5 mL of formaldehyde solution. The solutions were allowed to stand for 24 hours at room temperature and in a dark place. After 24 hours the solutions were filtered. From the filtrate we determine the

share of total nonflavonoids according to the procedure of determining the total phenols content with Folin-Ciocalteu reagent. In a flask of 25 ml we pipetted 0.25 ml of the sample (in this case the filtrate), we added 15 ml of distilled water followed by 1.25 ml of Folin-Ciocalteu reagent and stirred well. After one minute, we added 3.75 ml of sodium carbonate solution and stirred well. Thus prepared samples were left to stand for 2 hours at room temperature, after which we measured absorbance of the developed blue staining at 765 nm relative to a blank determination. The blank determination was prepared the same way as the test samples, except that instead of 0.25 ml of the filtrate it contained the same volume of distilled water. Each sample was produced in three parallel determinations ($n = 3$). Nonflavonoids share is calculated according to the same formula as the total phenol content: $y=0,0008x + 0,0027$; $R^2=0,9988$, where y is absorbance and x is gallic acid content.

Results for total nonflavonoids are expressed as mg of gallic acid equivalent / g of drug. The share of total flavonoids is calculated as the difference between the share of determined total phenols and total nonflavonoids according to the formula:

$$\text{total flavonoids} = \text{total phenols} - \text{total nonflavonoids}$$

The result for total flavonoids is expressed as

mg of gallic acid equivalent / g of drug (Salkić, 2014).

RESULTS AND DISCUSSION

Polyphenols as secondary metabolites in plants have many functions. Their content is different for individual plant species and specific plant

families. The contents of total phenols, non-flavonoids and flavonoids of all tested herbal infusions are expressed as mg of gallic acid equivalent (GAE) / g of drug, and are determined by the Folin - Ciocalteu method. Results obtained by analyzing eight different infusions are shown in Table 1.

Table 1. Contents of total phenols. Total nonflavonoids and total flavonoids

Plant samples	Content of total phenols (mg GAE/ g drug)	Content of total nonflavonoids (mg GAE / g drug)	Content of total flavonoids (mg GAE / g drug)
Dandelion leaf	37,5 ± 0,79	16,21 ± 0,2	21,29 ± 0,70
Yarrow leaf	35,54 ± 1,02	17,62 ± 0,33	17,91 ± 1,0
Marigold leaf	21,74 ± 0,79	9,31 ± 0,14	12,44 ± 0,73
Chicory leaf	38,08 ± 0,68	17,78 ± 0,53	20,3 ± 0,29
Dandelion flower	21,16 ± 0,57	11,04 ± 0,25	10,12 ± 0,71
Yarrow flower	9,33 ± 0,62	5,54 ± 0,27	3,79 ± 0,41
Marigold flower	9,53 ± 0,61	5,97 ± 0,11	3,57 ± 0,55
Chicory flower	36,45 ± 0,64	15,31 ± 0,51	21,15 ± 0,52

As for the leaves of selected plant species the values of total phenols ranged from 21,74 ± 0,79 to 38,08 ± 0,68 mg GAE/g drug. The lowest total phenol content was found in the infusion of marigold leaf, 21,74 ± 0,79 mg GAE/g drug, while in the infusion of yarrow leaf the total phenol content was 35,54 ± 1,02 mg GAE/g drug. A slightly larger result was visible with dandelion leaf infusion, 37,5 ± 0,79 mg GAE/g drug, while the highest total phenol content was found in the infusion of chicory leaf, and it was 38,08 ± 0,68 mg GAE/g drug.

In flowers, the values of total phenols were lower than in leaves of the same plant species. The values ranged from 9,33 ± 0,62 to 36,45 ± 0,64 mg GAE/g drug. Low values are visible with yarrow flower infusion, 9,33 ± 0,62 mg GAE/g drug, which is also the lowest found content when it comes to flowers, as well as the leaves of test plants. The result is similar with marigold flower infusion too, 9,53 ± 0,61 mg GAE/g drug. A significant result was shown by the infusion of dandelion flower with a value of 21,16 ± 0,57 mg GAE/g drug, while the highest total phenol content of 36,45 ± 0,64 mg GAE/g drug had the infusion of chicory flower.

The share of total nonflavonoids in the analyzed herbal infusions ranged from 5.54 ± 0.27 to 17.78 ± 0.53 mg GAE / g of drug, for infusions

of the plant species flowers: yarrow flower 5.54 ± 0.27 < marigold flower 5,97 ± 0.11 < dandelion flower 11.04 ± 0.25 < chicory flower 15.31 ± 0.51, while for infusions of the plant species leaves: marigold leaf 9.31 ± 0.14 < dandelion leaf 16.21 ± 0.2 < yarrow leaf 17.62 ± 0.33 < chicory leaf 17.78 ± 0.53.

The values of flavonoids share in the tested plant infusions ranged from 3 to 22 mg GAE / g drug. As for the infusions of leaves of test plants, the lowest content of total flavonoids was in the infusion of marigold leaf, 12,44 ± 0,73 mg GAE / g drug, while the values for infusions of the dandelion leaf and chicory leaf were approximately equal, 21,29 ± 0,7 and 20,3 ± 0,29 mg GAE/g drug. As for the infusions of plants flowers the values were significantly lower for the infusions of marigold, yarrow and dandelion, while the highest value of total flavonoids had the infusion of chicory flowers, 21,15 ± 0,52 mg GAE/g drug.

CONCLUSION

Based on the study results we can draw the following conclusions:

The highest total phenol content was in the infusion of chicory leaf, 38,08 ± 0,68 mg GAE/g of drug, and the smallest infusion of yarrow

flower, $9,33 \pm 0,62$ mg GAE / g drug. For other investigated infusions, the values ranged from 9.53 ± 0.61 to 37.5 ± 0.79 mg GAE / g drug: marigold flower 9.53 ± 0.61 < dandelion flower 21.16 ± 0.57 < chicory flower 36.45 ± 0.64 for the infusions of flowers of the tested plants, while the infusions of leaves had the following values: marigold leaf 21.74 ± 0.79 < yarrow leaf 35.54 ± 1.02 < dandelion leaf $37.5 \pm 0,79$.

The share of total nonflavonoids in the analyzed herbal infusions have also different values, and they are ranged from 5.54 ± 0.27 to 17.78 ± 0.53 mg GAE / g of drug. The highest content of nonflavonoids had infusion of dandelion flower $17,78 \pm 0,53$ mg GAE / g of drug, and the smallest infusion of yarrow flower $5,54 \pm 0,27$ mg GAE / g of drug.

The highest content of flavonoids in tested infusions of plant leaves had the dandelion leaf infusion 21.29 ± 0.70 mg GAE / g of drug, and the chicory leaf infusion 20.3 ± 0.29 mg GAE / g of drug, while the values for other plants were slightly lower, the marigold leaf infusion 12.44 ± 0.73 mg GAE / g of drug, and the yarrow leaf infusion 17.91 ± 1.0 mg GAE / g drug. For infusions of flowers of the selected plants the values ranged: marigold flower 3.57 ± 0.55 < yarrow flower 3.79 ± 0.41 < dandelion flower 10.12 ± 0.71 < chicory flower 21.15 ± 0.52 .

The values obtained vary most in yarrow and marigold, where is noticeable significant difference in the concentration of polyphenols in the flowers and leaves of plants. By comparing the results, we see that the least values of phenols, nonflavonoids and flavonoids as a whole has the leaf and flower of marigold (*Calendula officinalis*), then yarrow (*Achillea millefolium*), then dandelion (*Taraxacum officinale*). The highest content of phenols, nonflavonoids and flavonoids contains chicory (*Cichorium intybus*). Also we can conclude that chicory has significant antioxidant activity in comparison to other plant species.

LITERATURE

Atta A.H., Elkoly T.A., Alwabel N.A., Zaher S. (2010): Hepatoprotective effect of methanol extracts of *Zingiber officinale* and *Cichorium intybus*, *Indian J Pharm Sci.*, 72(5): 564–570.
Crozier, A., Clifford, M.N., Ashihara, H. (2006):

Plant Secondary Metabolites- Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. Blackwell Publishing Ltd., Oxford-Velika Britanija.

Jančić R. (2008): *Botanika farmaceutika*, Beograd.

Jašić M. (2010): *Uvod u biološki aktivne komponente hrane*. Tuzla

Jurišić-Grubešić, R., Vladimir-Knežević, S., Kremer, D., Kalodera, Z., Vuković, J. (2007): Trichome micromorphology in *Teucrium* (Lamiaceae) species growing in Croatia. *Biologia Bratislava*, 62, 148–156.

Khan M. U., Ankur Rohilla, Deepika Bhatt, Shadan Afrin, Seema Rohilla, S. H. Ansari. (2011): Diverse Belongings of *Calendula officinalis*, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, ISSN 0975-248X 3(3): 173-177

Kremer, D., Stabentheiner, E., Jurišić Grubešić, R., Oberländer, A., Vladimir-Knežević, S., Kosalec, I., Ballian, D. (2011): A morphological and chemotaxonomic study of *Teucrium arduini* L. in Croatia, and Bosnia and Herzegovina. *Plant Biosystems*, 146, 1-11.

Kuštrak, D. (2005): *Farmakognozija fitofarmacija*. Golden Marketing, Zagreb.

Lakušić, R. (2004): *Ljekovito bilje nacionalnog parka Sutjeska*. Nacionalni park Sutjeska.

Milala, J., Grzelak, K., Król, B., Juśkiewicz, J., Zduńczyk, Z. (2009): Composition and properties of chicory extracts rich in fructans and polyphenols. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, Vol. 59, No. 1, pp. 35-43.

Mišić, Lj., Lakušić, R. (1990): *Livadske biljke*. Svjetlost, Sarajevo.

Muley BP., Khadabadi SS. i Banarase NB. (2009): Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae), *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8 (5): 455-465

Özcan M. M., Paksoy M., Ünver A. (2012): The antioxidant capacity and total phenol contents of leave and roots of *Taraxacum officinale*, *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, 18 (4), 270-271

Pushparaj P. N., Low H. K., Manikandan J., Tan B. K. H., Tan C. H. (2007): Anti-diabetic effects of *Cichorium intybus* in streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 111, Issue 2, Pages 430–434

Pryanka M., Patidar A., Gupta D., Agrawal S. (2011): Treatment of Acne with Herbal Remedy – *Calendula officinalis*: An Overview, *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*; ISSN 0976 – 3333, 2(4):1020-1023

Salkić A. (2014): Inovativne formulacije čajnih mješavina- određivanje sadržaja nekih biološki ak-

tivnih komponenti, Tuzla. Diplomski rad.

Savić J. , Savić M. (1989): Osnovi analitičke hemije, klasične metode, 2. izdanje, Svjetlost, Sarajevo.

Tanović, N. (2004): Ljekovitim biljem i ishranom do zdravlja. Etix, Tuzla.

Tucakov, J. (2010): Lečenje biljem. Zapis, Beograd.

Veličković J. (2013) : Hemijska analiza i antioksidativna aktivnost ekstrakata odabranih biljnih vrsta bogatih fenolnim jedinjenjima. Doktorska disertacija. Univerzitet u Nišu, Prirodno- matematički fakultet.

PRIPREMA MATERIJALA ZA ODREĐIVANJE TEŠKIH METALA U UZORCIMA LJEKOVITIH BILJAKA

¹Maida Šljivić Husejnović, ¹Ermina Cilović, ¹Esmeralda Dautović, ¹Merima Ibišević,
¹Amra Džambić, ²Almedina Karabašić, ³Mirna Beganović

¹Farmaceutski fakultet Tuzla, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla

²PZU Gradske apoteke, Albina i Franje Herljevića 1, 75 000 Tuzla, BiH

³Srednja medicinska škola, Fra Grge Martića 5, 75000 Tuzla

Sažetak

Uvod: Teški metali su ozbiljan zdravstveni i ekološki problem. Priprema uzoraka je ključna za uspješnu i dobru analizu. Digestija se vrši s ciljem izdvajanja analita iz matriksa i izbjegavanja interakcije organskih materija sa metalnim jonima ili hemijskim reagensima. Izbor metode za razaranje zavisi od prirode organske materije i sadržaja anorganskih komponenti, kao i od metala koji se dokazuje, odnosno od metode koja se koristi za determinaciju.

Cilj rada: Članak daje pregled dosadašnjih publikacija i modernih tehnika pripreme uzoraka za analizu teških metala u uzorcima ljekovitih biljaka.

Materijal i metode: U radu su prikupljeni i sistematizirani podaci o najznačajnijim metodama digestije uzoraka ljekovitog bilja za određivanje sadržaja teških metala, sa specifičnim prednostima i nedostacima pojedinačnih metoda. Najčešće korištene metode za digestiju uzoraka su suho spaljivanje, mokra digestija i mikrotalasna digestija.

Rezultati: Sve metode daju slične rezultate pri ispitivanju teških metala. Ipak, suha i mokra digestija zahtijevaju više vremena i komplikovanije su u odnosu na mikrotalasnu digestiju u pogledu efikasnosti. Rezultati dobiveni primjenom mikrotalasnih peći visokih performancine pokazuju nikakvu značajniju razliku u odnosu na druge mikrotalasne sisteme, kao ni značajnije prednosti u pogledu iskoristivosti digestije.

Zaključak: Na osnovu dobijenih rezultata zaključeno je da je metoda izbora pripreme materijala za determinaciju teških metala u ljekovitim biljkama metoda mikrotalasne digestije. Alternativna metoda je suho spaljivanje. Metoda mokre digestije zahtijeva dobar odabir reagenasa kako bi se izbjegla nepotpuna oksidacija organske materije.

Ključne riječi: teški metali, mokra digestija, suho spaljivanje, mikrotalasna digestija, ljekovite biljke, priprema uzorka

Uvod

Ljekovite biljke su prirodni lijekovi koji mogu pomoći poboljšanju čovjekovog zdravlja. Obično se koriste u obliku čajeva. Neki autori posebno ističu povoljan uticaj čaja na zdravlje ljudi (Han i sar., 2005;. Pohl i Prusisz, 2007). Čaj je jedan od najpopularnijih i najčešće korištenih napitaka na svijetu (Mondal i sar., 2004;. Seenivasan i sar, 2008.), tako da se dnevno popije oko 18 do 20 milijardi šolja čaja (Fernandez-Caceres i sar., 2001).

Teški metali su ozbiljan zdravstveni i ekološki problem. Oni su prirodni ili antropogeni kontaminanti uobičajeno prisutni u okolini (Jiang i sar., 2006; Feng i sar., 2003; Záhorcová i sar.,

2016). Kontaminacija okoline teškim metalima je u stalnom porastu i predstavlja jedan od najozbiljnijih problema današnjeg modernog društva. Njihova rizičnost proizlazi iz znatne perzistencije, toksičnosti i sposobnosti akumulacije u okolišu i ulaska u prehrambeni lanac (Burges i sar., 2015; Douay i sar., 2013; Roman i Popiela, 2011).

Do kontaminacije ljekovitih biljaka može doći tokom uzgoja biljnih vrsta kao i tokom procesa proizvodnje i pakovanja čaja (Perić- Grujić i sar., 2009). Teški metali ulaze u biljke uglavnom iz tla preko korijena i tako ulaze u lanac ishrane (Shahid i sar., 2015). Određivanje teških metala u ljekovitim biljkama je vrlo važno kako bi se utvrdilo da li se njihova koncentracija nalazi u



zakonski propisanim vrijednostima, tako da ne utiče negativno na zdravlje ljudi koji ga konzumiraju (Mokgalaka i sar., 2004). Većina teških metala su vrlo toksični zbog svoje topivosti u vodi (Iqbal i sar., 2016). Čak i male koncentracije teških metala mogu imati štetne efekte na zdravlje ljudi i životinja (Uzu i sar., 2011a, Uzu i sar., 2011b). Korištenje biljaka u liječenju raznih oboljenja može proizvesti farmakološki efekat, ali se mogu javiti i toksikoški zbog prisustva teških metala i drugih nečistoća. Iz tih razloga je bitno vršiti kontrolu koncentracije kontaminanata u prirodnim ljekovitim sirovinama (Baranowski i sar., 2002).

Glavna procedura za uspješnu i dobru analizu obuhvata izbor metode za pripremu uzorka. Mnoge analitičke metode za određivanje teških metala u biljnim materijalima zahtijevaju digestiju uzorka (Polkowska-Motrenko i sar., 2000). Zbog niskog raspona koncentracije, pri određivanju teških metala potreban je oprez tokom pripremanja uzorka, naročito tokom procesa mineralizacije i same analize (Mokgalaka i sur., 2004). Zbog svoje osjetljivosti, specifičnosti, jednostavnosti i preciznosti, atomska apsorpciona spektrometrija (AAS) je najčešće preporučena analitička metoda koja se koristi za analizu teških metala u tragovima. Mineralizacija uzorka koji sadrže organske supstance se može provesti pomoću vlažne digestije, suhe digestije i mikrotalasne potpomognute digestije (Belay i Tadesse, 2014).

Materijal i metode

U radu je dat pregled dostupnih publikacija i modernih tehnika pripreme uzorka za analizu teških metala u ljekovitim biljkama.

Prikupljeni su i sistematizirani podaci o najznačajnijim metodama digestije uzorka ljekovitih biljaka za određivanje sadržaja teških metala, sa specifičnim prednostima i nedostacima pojedinačnih metoda.

Rezultati i diskusija

Priprema biljnog uzorka, naročito postupak digestije se provodi u svrhu razdvajanja analita iz matriksa i izbjegavanja interakcije organske supstance sa metalnim jonima ili hemijskim reagensima. Izbor postupka digestije ovisi o

prirodi organske supstance i sadržaju neorganskih komponenti, ali i od vrste teških metala odabranih za analizu i metode za determinaciju kontaminanta. Najčešće korištene metode za digestiju uzoraka su suho spaljivanje, mokra digestija i mikrotalasna digestija.

Vlažna digestija je metoda koja se primarno koristi za pripremu uzorka za analizu metala. Time se jedinjenja organske materije razgrađuju i prevode u neorganske oblike minerala koji zaostaju u vodenoj otopini. Osušeni biljni uzorak se obično izvaže u tikvicu koja sadrži jake kiseline i oksidirajuća sredstva (npr. azotnu, perhlornu i / ili sumpornu kiselinu) i zatim se zagrijava. Grijanje se nastavlja sve dok se digestija organske supstance u potpunosti ne provede, ostavljajući samo mineralne okside u otopini. Zadana temperatura i vrijeme digestije ovise o vrsti kiselina i oksidirajućeg sredstva koje se koristi. (Tuzen, 2002). Glavne prednosti metode vlažne digestije za određivanje teških metala u ljekovitim biljkama su eliminacija gubitka elemenata isparavanjem, zbog niske temperature digestije i njena brzina u odnosu na suho spaljivanje. Nedostaci ove metode su težak i intenzivan laboratorijski rad, neophodnost posebnog digestora, mogućnost kontaminacije reagenasa, zahtjevnost je i iziskuje veliku iskustvo analitičara i sasvim mali uzorak (Tuzen, 2002).

Postupak suhe digestije zahtijeva visoke temperature u pećima za žarenje koje su sposobne održavati temperaturu između 200 i 600 °C. Voda i druge isparljive supstance se upare, a organske supstance se spaljuju u prisustvu kisika u zraku do CO₂, H₂O i N₂. Većina minerala se prevodi u okside, sulfate, fosfate, hloride ili silikate (Tuzen et al., 2004). Prednost suhe digestije je njena velika sigurnost, mali utrošak neophodnih reagenasa, istovremeno analiziranje većeg broja uzorka i neintenzivan laboratorijski rad. Suha digestija pruža dobru preciznost i jednostavna je, brza metoda digestije za koju je potrebna minimalno iskustvo analitičara. Dodatna prednost ove metode je što je kontaminacija reagenasa svedena na minimum. Nedostatak je što zahtijeva relativno skupi aparat (platinski lončići za spaljivanje i peć za žarenje), te se ne može koristiti za određivanje elemenata koji su isparljivi ispod temperature spaljivanja (Tuzen et al., 2004).

Mikrotalasna mokra digestija u zatvorenom sistemu koristi mikrotalasnu energiju za zagrevanje rastvarača, koji u kontaktu sa uzorkom prevodi uzorak u rastvor (Stalović i Đorđević, 2013). Mikrotalasi pripadaju nejonizujućem elektromagnetnom zračenju. Molekule izložene mikrotalasnom zračenju pretrpe kretanje uzrokovano migracijom jona i rotacijom dipola bez promjene strukture. Mikrotalasna energija ima frekvencijski raspon od 300 do 300.000 MHz. Većina industrijskih i naučnih mikrotalasnih peći koriste četiri različite frekvencije: 915 ± 25 , 2450 ± 13 , 5800 ± 75 , a 22.125 ± 125 MHz (Vandecasteele i Block, 1993). Prednosti mikrotalasne digestije nad tradicionalnim postupcima za analizu teških metala u ljekovitim biljkama su kraće vrijeme neophodno za digestiju kiselinama, smanjena mogućnost gubitka ispraljivih elemenata, niže razine kontaminacija, minimalni utrošak reagenasa, više reproducibilni postupci i bolje radno okruženje (White i Douthit, 1985). Ona također ima i svoje nedostatke. Mikrotalasna peć je skup uređaj i ukupno vrijeme potrebno za analize nije značajno produženo. To se javlja zbog rukovanja posudicama sa uzorcima. Otvaranje i zatvaranje posude sa uzorkom je korak koji nije potreban kada se koristi staklena kiveta za digestiju na vrućem digestivnom uređaju (Kingston i Jassie, 1986).

Sve metode daju slične rezultate pri ispitivanju teških metala. Mokra digestija je brža u poređenju sa suhom digestijom. Ipak, suha i mokra digestija zahtijevaju više vremena i komplikovanije su u odnosu na mikrotalasnu digestiju u pogledu efikasnosti. Korištenje sistema mikrotalasne digestije u uzorcima ljekovitih biljaka, omogućava vrlo brzu, sigurnu, jednostavnu i čišću pripremu uzorka, povećava *recovery* vrijednost za analite i korisne isparljive elemente. Proučavanje postupaka pripreme uzorka ukazuje na prednost mikrotalasne digestije u odnosu na druge metode (Soylak i sar., 2004). Dobiveni rezultati sa mikrotalasne peći visokih performanci ne pokazuju nikakvu značajnu razliku u odnosu na druge mikrotalasne sisteme i nema prednosti u pogledu iskoristivosti digestije.

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata zaključeno je da

je metoda izbora pripreme materijala za determinaciju teških metala u ljekovitim biljkama metoda mikrotalasne digestije. Alternativna metoda je suho spaljivanje. Metoda mokre digestije zahtijeva dobar odabir reagenasa kako bi se izbjegla nepotpuna oksidacija organske materije.

Literatura

- Baranowska I., Srogi K., Włochowicz A., Szczepanik K. (2002) Determination of Heavy Metal Contents in Samples of Medicinal Herbs. Polish Journal of Environmental Studies. 11; 5:467-471.
- Belay K. and Tadesse A. (2014) Comparison of Digestion Methods for Determination of Pb (II), Cr(VI) and Cd (II) Contents In Some Ethiopia Spices Using Atomic Absorption Spectroscopy. International Journal of Academic Scientific Research. 2; 3:42-53.
- Burges A., Epelde L., Garbisu C. (2015) Impact of repeated single-metal and multimetal pollution events on soil quality. Chemosphere. 120:8-15.
- Douay F., Pelfrêne A., Planque J., Fourrier H., Richard A., Roussel H., Girondelot B. (2013) Assessment of potential health risk for inhabitants living near a former lead smelter. Part 1: metal concentrations in soils, agricultural crops, and home grown vegetables. Environ. Monit. Assess. 185; 5:3665-3680.
- Feng X., Tang S., Shang L., Yan H., Sommar J., Lindqvist O. (2003) Total gaseous mercury in the atmosphere of Guiyang, PR China. The Science of the Total Environment. 304; 1-3:61-72.
- Fernandez-Caceres P., Martin M.J., Pablos M, Gonzalez A.G. (2001) Differentiation of tea (*Camellia sinensis*) varieties and their geographical origin according to their metal content. J. Agric. Food Chem. 49:4775-4779.
- Han W.Z., Shi Y.Z., Ma L.F., Ruan J.Y. (2005) Arsenic, Cadmium, Chromium, Cobalt, and Copper in different types of Chinese tea. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 75:272-277.
- Iqbal H.H., Taseer R., Anwar S., Qadir A., Shahid N. (2016) Human health risk assessment: Heavy metal contamination of vegetables in Bahawalpur, Pakistan. Bulletin of Environmental Studies. 1; 1:10-17.
- Jiang G. B., Shi J. B., Feng X. B. (2006) Mercury pollution in China. Environmental Science and Technology. 40:3672-3678.
- Kingston H.M. and Jassie L.B. (1986) Microwave energy for acid decomposition at elevated temperatures and pressures using biological and botanical samples. Journal of Analytical Chemistry. 58; 12:2534-2541.

- Mokgalaka N.S., McCrindle R.I., Botha B.M. (2004) Multielement analysis of tea leaves by inductively coupled plasma optical emission spectrometry using slurry nebulization. *J. Anal. At. Spectrom.* 19:1375–1378.
- Mondal T.K., Bhattacharya A., Laxmikumaran M., Ahuja P.S. (2004) Recent advances of tea (*Camelia sinensis*) biotechnology. *Plant Cell Tiss. Org.* 76:195–254.
- Perić-Grujić A.A., Pojcat V.V., Ristić M.Đ. (2009) Određivanje sadržaja teških metala u čajevima sa tržišta u Beogradu, Srbija. *Hem. Ind.* 63; 5:433–436
- Pohl P., Prusisz B. (2007) Fractination analysis of manganese and zinc in tea infusions by two-column solid phase extraction and flama atomic absorption spectrometry. *Food Chem.* 102:1415–1424.
- Polkowska-Motrenko H., Danko B., Dybczynski R., Ammerlaan A.K., P. Bode P. (2000) Effect of acid digestion method on cobalt determination in plant materials. *Analytical Chemical Acta.* 408:89-95.
- Roman A., Popiela E. (2011) Studies of chosen toxic elements concentration in multiflower bee honey. *Potravinarstvo.* 5; 2:67-69.
- Seenivasan S., Manikandan N., Muraleedharan N.N., Selvasundaram R. (2008) Heavy metal content of black teas from south India. *Food Control* 19: 746–749.
- Shahid M., Khalid S., Abbas G., Shahid N., Nadeem M., Sabir M., Aslam, M., Dumat C. (2015) Heavy Metal Stress and Crop Productivity In: Hakeem, K. R., (Ed.), *Crop Production and Global Environmental Issues.* Springer, pp. 1-25.
- Soylaci M., Tuzen M., Narin I., Sari H. (2004) Comparison of Microwave, Dry and Wet Digestion Procedures for the Determination of Trace Metal Contents in Spice Samples Produced in Turkey. *Journal of Food and Drug Analysis*, 12; 3:254-258.
- Stalović B. and Đorđević S. (2013) Optička emisijska spektroskopija sa induktivno kuplovanom plazmom (ICP/OES) kao analitička tehnika za detekciju teških metala u biološkom materijalu. *Med Data Rev.* 5; 1:053-057.
- Tuzen M. (2002) Determination of some metals in honey samples for monitoring environmental pollution. *Bulletin of Fresenius Environment.* 11:366-370.
- Tuzen M., Sari H., Soylak M. (2004) Microwave and wet digestion procedures for atomic absorption spectrometric determination of trace metals contents of sediment samples. *Analytical Letters.* 37:1949-1960.
- Uzu G., Sauvain J.-J., Baeza-Squiban A., Riediker M., Sánchez Sandoval Hohl M., Val S., Tack K., Denys S., Pradere P., Dumat C. (2011a) In vitro assessment of the pulmonary toxicity and gastric availability of lead-rich particles from a lead recycling plant. *Environmental Science & Technology.* 45;18: 7888-7895.
- Uzu G., Sobanska S., Sarret G., Sauvain J.-J., Pradere P., Dumat C. (2011b) Characterization of lead-recycling facility emissions at various workplaces: Major insights for sanitary risks assessment. *Journal of Hazardous Materials.* 186;2: 1018-1027.
- Vandecasteele C. and Block C.B. (1993) *Modern method for trace element determination.* John Wiley and Sons Ltd. pp33
- White T.R and Douthit G.E. (1985) Use of microwave oven and nitric acid-hydrogen peroxide digestion to prepare botanical materials for elemental analysis by inductively coupled argon plasma emission spectroscopy. *Journal Association of Analytic Chemistry.* 68:766-69.
- Záhorcová Z., Árvay J., Hauptvogel M., Tomáš J., Harangozo L. (2016) Heavy metals determination in edible wild mushrooms growing in former mining area- Slovakia: Health risk assessment. *Potravinarstvo.* 10; 1:37

PREPARATION OF SAMPLES FOR THE DETERMINATION OF HEAVY METALS IN MEDICAL PLANTS

¹Maida Šljivić Husejnović, ¹Ermina Cilović, ¹Esmeralda Dautović, ¹Merima Ibišević,
¹Amra Džambić, ²Almedina Karabašić, ³Mirna Beganović

¹Faculty of Pharmacy University of Tuzla, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla
²PZU City pharmacy of Tuzla, Albina i Franje Herljevića 1, 75 000 Tuzla, BiH
³Medical High School, Fra Grge Martića 5, 75000 Tuzla

Abstract

Introduction: Heavy metals present a serious health and environmental problem. Sample preparation is a key determinant for a successful and good analysis. Digestion is performed with the aim of separating analyte from the matrix, and to avoid interaction of organic substance with metal ions or chemical reagents. The choice of digestion procedure depends on the nature of organic substance and the content of inorganic components, as well as the choice of heavy metal which is selected for the analysis, i.e. from the method used for its determination.

The aim: The article gives an overview of current publications and modern techniques used in the sample preparation for the analysis of heavy metals in medicinal plants.

Materials and Methods: The paper systematically describes the most important methods used for the digestion of samples of medical plants used for the determination of heavy metals, with outlined specific advantages and disadvantages for the each method. The most commonly used methods for the sample digestion are: dry ashing, wet digestion and microwave digestion.

Results: All methods provide similar results for the heavy metals determination. However, dry and wet digestion in terms of efficiency require more time and they are more complicated than the microwave digestion. The results with high performance microwave ovens show no significant differences as compared to other microwave systems and there is no advantage in terms of the digestion efficiency.

Conclusion: Based on the summarised results it was concluded that the method of choice for the sample digestion of medical plants is microwave digestion. The alternative method would be dry ashing. The method of wet digestion requires a good selection of reagents in order to avoid incomplete oxidation of organic matter.

Keywords: heavy metal, wet digestion, dry ashing, microwave digestion, medical plants, sample preparation

Introduction

Medical plants are natural remedies that can help support human health. They are usually used in the form of teas. Some authors specifically highlight the impact of tea on human health (Han et al., 2005; Pohl et al., 2007). Tea is one of the most popular and most consuming beverages in the world (Mondal et al., 2004; Seenivasan et al., 2008). People drink daily about 18 to 20 billion cups of tea (Fernandez-Caceres et al., 2001). Heavy metals are a serious health and environmental problem. They are ubiquitous environmental components, the origin of

which is natural or anthropogenic (Jiang et al., 2006; Feng et al., 2003; Záhorcová et al., 2016). Environmental contamination with heavy metals is increasingly coming to the fore and it is one of the most serious problems of modern society nowadays. Their riskiness arise from the substantial persistence, toxicity and ability to bioaccumulate into environmental components and consequently into the food chain (Burges et al., 2015; Douay et al., 2013; Roman and Popiela, 2011).

Heavy metals contamination of herbs may occur during the medicinal plant growing as well as during the process of tea production and



packaging (Perić- Grujić et al., 2009). Heavy metals enter into plants mainly via roots from the soil and travel along the food chain (Shahid et al., 2015). Heavy metals determination in medicinal plants is very important to determine whether their concentration is within the prescribed value so it does not adversely affect the health of people who consume it (Mokgalaka et al., 2004). Most of the heavy metals are extremely toxic because of their solubility in water (Iqbal et al., 2016). Even low concentrations of heavy metals have damaging effects on human and animal populations (Uzu et al., 2011a; Uzu et al., 2011b). Using herbs in medical treatment of various illnesses people should be aware that apart from the pharmacological effect they could turn out to be toxic because of the presence of heavy metals like and other impurities. For these reasons it is essential to control the level of contaminants in medicinal raw materials (Baranowska et al., 2002).

The main proceedings for successful and good analysis is the choice of samples method preparation. Many analytical methods for heavy metal determination in plant materials require the digestion of the sample (Polkowska-Motrenko et al., 2000). Because of the low concentration range, determination of heavy metals needs attention during sample preparation, especially mineralization process, and the determination itself (Mokgalaka et al., 2004). Because of its sensitivity, specificity, simplicity and precision, Atomic Absorption Spectrometry (AAS) is the most widely recommended instrument utilized in analytical procedures for trace heavy metal analysis. Mineralization of samples containing organic matter can be carried out by wet ashing, dry ashing and microwave assisted treatment (Belay and Tadesse, 2014).

Materials and Methods

The article gives an overview of a current publications and modern techniques of samples preparation for heavy metals analysis in medicinal plants.

It explores and systematize the most common and important methods of samples digestion for heavy metals determination in medicinal plants with overview on specific advantages and disadvantages for individual methods.

Results and Discussion

Plant sample preparation, especially digestion procedure is carried out with the aim of separating analyte from the matrix, and to avoid interaction of organic substance with metal ions or chemical reagents. The choice of digestion procedure depends from the nature of organic substance and the content of inorganic components, as well as the choice of heavy metal for analysis, or from the method that we are going to use for determination. The most common methods used for the sample digestion are: dry ashing, wet digestion and microwave digestion. Wet ashing is primarily used in the preparation of samples for subsequent analysis of specific minerals. It breaks down and removes the organic matrix surrounding the minerals so that they are left in an aqueous solution. A dried ground plant sample is usually weighed into a flask containing strong acids and oxidizing agents (e.g., nitric, perchloric and/or sulfuric acids) and then heated. Heating is continued until the organic matter is completely digested, leaving only the mineral oxides in solution. The temperature and time used depends on the type of acids and oxidizing agents used (Tuzen, 2002). The main advantages of wet ashing method for heavy metal determination in medicinal plants are that it eliminates elemental loss by volatilization because the digestion takes place at a low temperature and it is more rapid than dry ashing. The disadvantages of this method are, it is labor intensive, requires a special fumecupboard, reagent contamination, it is tedious and requires operator attention and low sample throughput (Tuzen, 2002).

Dry ashing procedures use a high temperature muffle furnace capable of maintaining temperatures of between 200 and 600 °C. Water and other volatile materials are vaporized and organic substances are burned in the presence of oxygen in air to CO₂, H₂O and N₂. Most minerals are converted to oxides, sulfates, phosphates, chlorides or silicates (Tuzen et al., 2004). The advantages of dry ashing are safety, few reagents are required, many samples can be analyzed simultaneously and not labor intensive. Dry ashing provides good precision and is an easy, rapid digestion method requiring minimal analyst attention. An additional benefit is that

this method is relatively free from reagent contamination. The disadvantage of this method is, it requires relatively expensive apparatus (platinum crucibles and muffle furnace) and it cannot be used for the determination of elements that are volatile below the ashing temperature (Tuzen et al., 2004).

Microwave wet digestion in a closed system uses microwave energy to heat the solvent, which in contact with the sample pattern is converted to a solution (Stalović and Đorđević, 2013). Microwaves are non-ionizing electromagnetic radiation. Molecules exposed to microwave radiation undergo molecular motion by the migration of ions and the rotation of dipoles without changing the structure. Microwave energy has the frequency range from 300 to 300,000 MHz. Most industrial and scientific microwave ovens use four different frequencies: 915 ± 25 , 2450 ± 13 , 5800 ± 75 , and $22,125\pm 125$ MHz (Vandecasteele and Block, 1993). The advantages of microwave digestion over more traditional procedures for heavy metal analysis in medicinal plants are shorter acid digestion time, a supposed better recovery of volatile elements, lower contamination levels, minimal volumes of reagents are required, more reproducible procedures and a better working environment (White and Douthit 1985). It has also its own disadvantage: the microwave itself is expensive and overall analysis time is not much longer. This is due to the sample vessel handling. Opening and closing of the sample vessel is a step that is not necessary using glass beakers with the hot plate digestion (Kingston and Jassie, 1986).

All the methods gave similar results when testing for heavy metals. Wet digestion is faster compared to the dry ashing. However, dry and wet digestion methods are more time consuming and complicated than the microwave digestion method in terms of digestion efficiency. The use of microwave digestion system in medicinal plant samples provides very fast, safer, simple and cleaner method of sample preparation, increases analyte recoveries and useful volatile elements. The study of sample preparation procedures showed that the microwave method was the best (Soylak et al., 2004). The results with high performance microwave ovens show no significant differences as compared to other microwave systems and there is no advantage

in terms of the digestion efficiency.

Conclusion

Based on the results it was concluded that the method of choice for sample digestion of medicinal plants is microwave digestion. Dry ashing is an alternative method. Wet digestion requires a good selection of reagents, because this may cause incomplete oxidation of organic matter.

Literature

- Baranowska I., Srogi K., Włochowicz A., Szczepanik K. (2002) Determination of Heavy Metal Contents in Samples of Medicinal Herbs. *Polish Journal of Environmental Studies*. 11; 5:467-471
- Belay K. and Tadesse A. (2014) Comparison of Digestion Methods for Determination of Pb (II), Cr(VI) and Cd (II) Contents In Some Ethiopia Spices Using Atomic Absorption Spectroscopy. *International Journal of Academic Scientific Research*. 2; 3:42-53.
- Burges A., Epelde L., Garbisu C. (2015) Impact of repeated single-metal and multimetal pollution events on soil quality. *Chemosphere*. 120:8-15.
- Douay F., Pelfrêne A., Planque J., Fourrier H., Richard A., Roussel H., Girondelot B. (2013) Assessment of potential health risk for inhabitants living near a former lead smelter. Part 1: metal concentrations in soils, agricultural crops, and home grown vegetables. *Environ. Monit. Assess*. 185; 5:3665-3680.
- Feng X., Tang S., Shang L., Yan H., Sommar J., Lindqvist O. (2003) Total gaseous mercury in the atmosphere of Guiyang, PR China. *The Science of the Total Environment*. 304; 1-3:61-72.
- Fernandez-Caceres P., Martin M.J., Pablos M, Gonzalez A.G. (2001) Differentiation of tea (*Camellia sinensis*) varieties and their geographical origin according to their metal content. *J. Agric. Food Chem*. 49:4775-4779.
- Han W.Z., Shi Y.Z., Ma L.F., Ruan J.Y. (2005) Arsenic, Cadmium, Chromium, Cobalt, and Copper in different types of Chinese tea. *Bull. Environ. Contam. Toxicol*. 75:272-277.
- Iqbal H.H., Taseer R., Anwar S., Qadir A., Shahid N. (2016) Human health risk assessment: Heavy metal contamination of vegetables in Bahawalpur, Pakistan. *Bulletin of Environmental Studies*. 1; 1:10-17.
- Jiang G. B., Shi J. B., Feng X. B. (2006) Mercury pollution in China. *Environmental Science and Technology*. 40:3672-3678.
- Kingston H.M. and Jassie L.B. (1986) Microwave energy for acid decomposition at elevated tempera-

- tures and pressures using biological and botanical samples. *Journal of Analytical Chemistry*.58; 12:2534-2541.
- Mokgalaka N.S., McCrindle R.I., Botha B.M. (2004) Multielement analysis of tea leaves by inductively coupled plasma optical emission spectrometry using slurry nebulization. *J. Anal. At. Spectrom.* 19:1375–1378.
- Mondal T.K., Bhattacharya A., Laxmikumaran M., Ahuja P.S. (2004) Recent advances of tea (*Camelia sinensis*) biotechnology. *Plant Cell Tiss. Org.* 76 :195–254.
- Perić-Grujić A.A., Pojcat V.V., Ristić M.Đ. (2009) Heavy metal determination in teas from Belgrade market, Serbia. *Chem. Ind.* 63; 5:433–436
- Pohl P., Prusisz B. (2007) Fractination analysis of manganese and zinc in tea infusions by two-column solid phase extraction and flama atomic absorption spectrometry. *Food Chem.* 102:1415–1424.
- Polkowska-Motrenko H., Danko B., Dybczynski R., Ammerlaan A.K., P. Bode P. (2000) Effect of acid digestion method on cobalt determination in plant materials. *Analytical Chemical Acta*.408:89-95.
- Roman A., Popiela E. (2011) Studies of chosen toxic elements concentration in multiflower bee honey. *Potravinarstvo.* 5; 2:67-69.
- Seenivasan S., Manikandan N., Muraleedharan N.N., Selvasundaram R. (2008) Heavy metal content of black teas from south India. *Food Control* 19: 746–749.
- Shahid M., Khalid S., Abbas G., Shahid N., Nadeem M., Sabir M., Aslam,M., Dumat C. (2015) Heavy Metal Stress and Crop Productivity In: Hakeem, K. R., (Ed.), *Crop Production and Global Environmental Issues*. Springer, pp. 1-25.
- Soylakı M., Tuzen M., Narin I., Sari H. (2004) Comparison of Microwave, Dry and Wet Digestion Procedures for the Determination of Trace Metal Contents in Spice Samples Produced in Turkey. *Journal of Food and Drug Analysis*, 12; 3:254-258.
- Stalović B. and Đorđević S. (2013) Optical emission spectrometry and inductively coupled plasma (ICP/OES) like an analytical technique for determination of heavy metals in biological samples. *Med Data Rev.* 5; 1:053-057.
- Tuzen M. (2002) Determination of some metals in honey samples for monitoring environmental pollution. *Bulletin of Fresenius Environment*.11:366-370.
- Tuzen M., Sari H., Soylak M. (2004) Microwave and wet digestion procedures for atomic absorption spectrometric determination of trace metals contents of sediment samples. *Analytical Letters*. 37:1949-1960.
- Uzu G., Sauvain J.-J., Baeza-Squiban A., Riediker M., Sánchez Sandoval Hohl M., Val S., Tack K., Denys S., Pradere P., Dumat C. (2011a) In vitro assessment of the pulmonary toxicity and gastric availability of lead-rich particles from a lead recycling plant. *Environmental Science & Technology*. 45;18: 7888-7895.
- Uzu G., Sobanska S., Sarret G., Sauvain J.-J., Pradere P., Dumat C. (2011b) Characterization of lead-recycling facility emissions at various workplaces: Major insights for sanitary risks assessment. *Journal of Hazardous Materials* .186;2: 1018-1027.
- Vandecasteele C. and Block C.B. (1993) Modern method for trace element determination. *John Wiley and Sons Ltd.* pp33
- White T.R and Douthit G.E. (1985) Use of microwave oven and nitric acid-hydrogen peroxide digestion to prepare botanical materials for elemental analysis by inductively coupled argon plasma emission spectroscopy. *Journal Association of Analytical Chemistry*. 68:766-69.
- Záhorcová Z., Árvay J., Hauptvogel M., Tomáš J., Harangozo L. (2016) Heavy metals determination in edible wild mushrooms growing in former mining area- Slovakia: Health risk assessment. *Potravinarstvo.* 10; 1:37-46

ZNAČAJ I ODREĐIVANJE FAKTORA ZADRŽAVANJA NUTRIJENATA TOKOM PRIPREME HRANE

Damir Aličić^{1*}, Midhat Jašić¹, Drago Šubarić², Marizela Šabanović¹, Azra Sinanović³, Dijana Simikić³, Belma Mustedanagić³

¹Univerzitet u Tuzli, Tehnološki fakultet, Programski studij Nutricionizam, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Franje Kuhača 20, HR-31000 Osijek, Republika Hrvatska

³Student drugog ciklusa studija Nutricionizam, Tehnološkog fakulteta Univerziteta u Tuzli

Sažetak

Danas se koriste različiti pristupi u definiranju gubitka nutrijenata tokom proizvodnje i pripreme hrane. Općenito hidrosolubilni nutrijenti se više gube od liposolubilnih bilo da se radi o pranju ili toplinskom tretmanu. Količina gubitka nutrijenata tokom pripreme hrane izražava se preko faktora zadržavanja.

U ovom radu je na osnovu prikupljenih znanstvenih informacija opisan način određivanja i računanja faktora zadržavanja nutrijenata.

Faktori zadržavanja određenih nutrijenata su najveći kod konzumiranja svježih namirnica, posebno kada je u pitanju voće i povrće, obzirom da se u istim nutrijenti nalaze u 100 %-tnom udjelu. Gubici nutrijenata kod pripremanja hrane su veći kod hidrosolubilnih sastojaka u odnosu na liposolubilne. Faktori zadržavanja nutrijenata su veći kod hrane koja se priprema kuhanjem u pari i kuhanjem u vodi (dinstanje) pod uslovom da se i otopina vode za kuhanje koristi u pripremi jela.

U pripremi i planiranju jela za posebne populacijske grupe značajno je definirati postupke i procedure sa kojima će se najmanje gubiti hranjivi i protektivni sastojci hrane. Matematički modeli i validacija realnih modela treba biti predmet daljih istraživanja, kako bi se poboljšao kvalitet obroka kod prehrane posebnih populacijskih grupa.

Ključne riječi: priprema hrane, faktor zadržavanja nutrijenata

Abstract

Today are used different approaches to define the loss of nutrients during the production and food preparation. In general, water-soluble nutrients are more vanished than liposoluble in case of washing or heat treatment. The loss amount of nutrients during food preparation is expressed by nutrient retention factors.

This article describes the method of determining and calculating nutrient retention factors that is based on the collected scientific information.

Retention factors of certain nutrients are highest in the consumption of fresh foods, especially in fruits and vegetables, because in these food they are found 100%. The loss of nutrients in the preparation of food are higher in water-soluble components than the liposoluble. Nutrient retention factors are higher in the food that is prepared by cooking in steam and boiling in water (stewing), if water solution for cooking is used in the preparation of meals.

In preparing and planning meals for special population groups is important to define the processes and procedures with the least loss of nutritional and protective ingredients. Mathematical models and validation of real models should be the subject of further research, in order to improve the quality of meals and the nutrition of special population groups.

Keywords: food preparing, nutrient retention factors

1. UVOD

Tokom prerade pakovanja i pripreme hrane za

jelo gube se njena nutritivna svojstva. Step en gubitka nutritivnih svojstava izražava se na različite načine, a od nedavno se koristi termin

Corresponding author: damir_alicic@yahoo.com

faktor zadržavanja nutrijenta. Stabilnost nutrijenata na povišenim temperaturama je različita. Tako se hidrosolubilni vitamini pri povišenim temperaturama više gube od liposolubilnih, a isto tako i tokom pranja hidrosolubilni vitamini se lakše otapaju u vodi i više se gube od liposolubilnih. Osim nutrijenata, neke važne biološke aktivne komponente hrane su liposolubilne kao što su karotenoidi i hlorofil ili polifenoli i flavonoidi koji su uglavnom hidrosolubilni.

Kada je u pitanju faktor zadržavanja nutrijenata, osim o zadržavanju makro i mikronutrijenata, može se govoriti i o faktoru zadržavanja biološki aktivnih komponenti hrane. Većina hrane je najbolja za konzumaciju u svježem stanju posebno kada je u pitanju voće i povrće. U nekim slučajevima nakon kuhanja poboljšavaju se nutritivna i prehrambena svojstva, kao što je to slučaj kod kuhanja kečapa ili mrkve u pogledu sadržaja karotenoida. Općenito kuhanjem se poboljšava probavljivost hrane a gubi protektivni (zaštitni) faktor.

2. FAKTORI ZADRŽAVANJA NUTRIJENATA TOKOM PRIPREME HRANE

2.1. Priprema hrane sa toksikološkog aspekta

Tokom pripreme hrane dolazi do promjena u njenim sastojcima, što zavisi od metoda pri-

preme hrane, temperature i vremena kuhanja. Najčešće dolazi do promjena ugljenih hidrata, proteina, vitamina, minerala i sadržaja vlage, a kod nekih metoda pripremanja čak i pojave štetnih sastojaka za zdravlje.

Osnovna svrha kuhanja hrane je dobiti mikrobiološki sigurnu hranu sa optimalnim nutritivnim i senzorskim svojstvima i minimalnim sadržajem potencijalno štetnih tvari (Jašić, 2009). Obradom hrane, bilo da se radi o kuhanju ili nekom drugom načinu, pri visokim temperaturama dolazi i do nastaja određenih toksičnih supstanci (Knežević i sur., 2010). Pored po zdravlje potencijalno štetnih tvari od velikog značaja je i zadržavanje nutrijenata tokom pripreme hrane, što može uticati na izbor metode kojom će se hrana pripremati. Cilj svake metode bi trebao da se temelji na smanjenju toksičnih tvari u pripremljenoj hrani i što većem zadržavanju početnog sastava nutrijenata.

Najpoznatije metode kuhanja hrane su pečenje, prženje, kuhanje u vodi (dinstanje) i kuhanje na pari. U novije vrijeme koristi se i zagrijavanje mikrovalovima. Ove metode koriste različite količine topline, a razlikuju se i u vremenu kuhanja. Svaka metoda utiče na konačni rezultat, a neke metode su prikladnije za pojedine namirnice.



(*PAH – policiklički aromatski ugljikovodici; HAA – heterociklički aromatski amini; 3-MCPD – 3-monoklor-1,2-propandiol)

Slika br. 1. Osobine metoda pripreme hrane sa toksikološkog aspekta

Kuhanje u pari i kuhanje u vodi nema štetno djelovanje po zdravlje jer u procesu pripreme ne dolazi do stvaranja toksičnih sastojaka. Ujedno hranjiva vrijednost je očuvana u pogledu sastava nutrijenata i drugih sastojaka. S druge strane, kod pečenja i prženja, u toku pripreme dolazi do nastanka velikog broja različitih kontaminanata za koje su dokazani štetni zdravstveni učinci (Bruso, 2015; Granda, 2004; National Cancer Institute, 2015). Kod ovih metoda hrana je obično više kalorična zbog dodavanja ulja za prženje a pogoršava se i njena nutritivna vrijednost.

2.2. Faktor zadržavanja nutrijenata

Faktor zadržavanja nutrijenata i aktivnih sastojaka je pokazatelj koja se količina nekog nutrijenta u sirovoj hrani izgubi ili degradira u procesu kuhanja ili pripreme hrane. Do ovakvih degradacija gotovo uvijek dolazi kada se hrana toplinski tretira. Postupak i protokol izračunavanja faktora zadržavanja je odredila AOAC (*Association of Official Analytical Chemists*). Većina dostupnih prehrambenih informacija na deklaracijama proizvoda se odnosi na nekuhanu i svježnu hranu, dok se vrlo malo informacija može naći vezano sa sadžaj nutrijenata pri upotrebi različitih postupake obrade hrane. Podaci o sastavu hrane su bitni kako za nekuhanu tako i za kuhanu hranu. Za takva određivanja USDA (*United States Department of Agriculture*) tablice faktora zadržavanja nutrijenata su praktičan izvor informacija. Tabela sadrži faktore zadržavanja za 16 vitamina i 8 minerala za gotovo 290 namirnica. U njima se nalazi često konzumirana hrana, tehnike kuhanja, kao i faktori zadržavanja nutrijenata za većinu bitnih vitamina i minerala. Množenjem ovog faktora sa sadržajem nutrijenta u sirovoj hrani može se dobiti stvarna nutritivna vrijednost hrane koja se konzumira.

Faktor zadržavanja nutrijenata najčešće koriste pojedine ciljne grupe kao što su sportaši, dijabetičari, trudnice, vegetarijanci te osobe u oporavku od anoreksije i bulimije i osobe sa visokim holesterolom. Osobe u ovim kategorijama često moraju biti sigurni da uzimaju dovoljno nutrijenata iz hrane koju jedu. Nutricionisti i drugi profesionalci koji se brinu o zdravlju mogu koristiti proračune faktora zadržavanja

nutrijenata za savjetovanje pacijenata kako mogu na najbolji mogući način pripremiti svoju hranu (NS, 2015).

Podaci o sadržaju hranjivih sastojaka obično izostaju za kuhanu hranu. Sadžaj nekog nutrijenta u kuhanoj hrani se može izračunati ako poznamo njegov faktor zadržavanja za tačno određeni način pripremanja hrane. Faktor zadržavanja nutrijenata se računa kao stvarno zadržavanje TR (*True Retention*). Stvarno zadržavanje USDA definiše kao proporciju količine nutrijenta koji ostane u kuhanoj hrani u odnosu na nutrijent koji je izvorno prisutan u sirovoj hrani (Murphy i sur., 1975). Dostupni faktori zadržavanja nutrijenata se koriste za računanje vrijednosti nutrijenata ukoliko analitički podaci za kuhanu hranu nisu dostupni. Vrijednost faktora zadržavanja nutrijenta pokazuje u kom omjeru je nutrijent ostao u kuhanoj hrani, ako je došlo do njegovog gubitka prilikom termičkog tretmana u pripremi hrane.

2.3. Određivanje faktora zadržavanja

Faktori zadržavanja nutrijenata se temelje na USDA podacima koji su dobijeni tokom istraživanja te podacima u naučnim publikacijama. Većina faktora je izračunata prema metodi stvarnog zadržavanja (%TR). Za ovakvo proračunavanje nutrijenata, moraju se poznavati podaci o težini hrane prije i poslije kuhanja, kao i sadržaji nutrijenata prije i poslije kuhanja (Murphy i sur., 1975).

$$\% TR = \frac{(N_c \times G_c)}{(N_r \times G_r)} \times 100 \quad (1)$$

Ako težina hrane prije i poslije kuhanja nije poznata, faktor zadržavanja nutrijenata se može izračunati na bazi suhe materije (%AR - Apparent Retention Method):

$$\% AR = \frac{[N_c(\text{suha težina})]}{[N_r(\text{suha težina})]} \times 100 \quad (2)$$

gdje su:

N_c – sadržaj nutrijenta u gramu kuhane hrane,

G_c – grami kuhane hrane,

N_r – sadržaj nutrijenta u gramu sirove hrane i

G_r – grami hrane prije kuhanja.

2.3.1. Primjer proračuna faktora zadržavanja

Potrebno je izračunati faktor zadržavanja vitamina B1 (tiamin) za pečena jaja, koristeći izraz (1) za stvarno zadržavanje nutrijenta. Masa sirovih jaja (bez ljuske) iznosi 110 g, a sadržaj holina u njima 293.8 mg/100g. Nakon pečenja masa jaja teži 105 g, a prema anali sadržaja holina u pečenim jajima njegova vrijednost iznosi 278 mg/100 g.

$$\%TR = \frac{(278 \times 105)}{(293,8 \times 110)} \times 100 = 90$$

2.3.2. Primjer proračuna sadržaja nutrijenta u kuhanoj hrani

Može se uzeti primjer da je potrebno odrediti vrijednost askorbinske kiseline u prženom i miješanom špinatu. Sadržaj askorbinske kiseline u sirovom špinatu je 28,1 mg/100 g. Iz tablica sa faktorima zadržavanja nutrijenata očita se vrijednost zadržavanja askorbinske kiseline za miješano prženo zeleno povrće koja iznosi 85 % (prema USDA Table of Nutrient Retention Factors Release 6). Vrijednost askorbinske kiseline za 100 g prženog i miješanog špinata može se procijeniti množenjem vrijednosti sadržaja askorbinske kiseline sirovog špinata sa faktorom zadržavanja.

Sadržaj askorbinske kiseline u 100 g prženog i miješanog špinata:

$$m(\text{askorbinske kiseline}) = 28,1 \text{ mg} \times 0,85 = 23,9 \text{ mg}$$

Za slučaj da se radi o 3 kg (3000 g) prženog i miješanog špinata:

$$m(\text{askorbinske kiseline}) = 28 \text{ mg} \times \frac{3000 \text{ g}}{100 \text{ g}} \times 0,85 = 716,55 \text{ mg}$$

3. ZAKLJUČAK

1. Procjena i određivanje faktora zadržavanja nutrijenata tokom pripreme hrane je značajna u planiranju prehrane osoba koje imaju specifične potrebe za određenim nutrijentima, posebno vitaminima, mineralima i bi-

ološki aktivnim komponentama.

2. U pripremi i planiranju jela za posebne populacijske grupe značajno je definirati postupke i procedure sa kojima će se najmanje gubiti hranjivi i protektivni sastojci hrane. Posebno je značajno za grupe kao što su sportaši, trudnice, dojilje, vegetarijanci, osobe sa anoreksijom i bulimijom, visokim holesterolom i sl.
3. Savremena znanost o nutricionizmu nastoji da razvije modele pomoću kojih će se preciznije vršiti procjena zadržavanja nutrijenata tokom pripreme hrane.
4. Kad je u pitanju priprema hrane, najzdravije je kuhanje u pari i kuhanje u vodi (dinstanje), a onda slijedi pečenje, te na kraju najmanje se preporučuje prženje. Zbog toga svi savremeni vodiči za prehranu preporučuju izbjegavanje pripremanja hrane na roštilju.
5. Matematički modeli i validacija realnih modela treba biti predmet daljih istraživanja, kako bi se poboljšao kvalitet obroka kod prehrane posebnih populacijskih grupa.

Literatura

Bruso J. (2015). Are Deep-Fried Foods Harmful to the Health?. Preuzeto na www.livestrong.com, pristup: januar 2016.

Granda C., Moreira R.G., Tichy S.E. (2004). Reduction of Acrylamide Formation in Potato Chips by Low-temperature Vacuum Frying *Journal of Food Science*. 69 (8), 405–411.

Howe J.C., Williams J.R., Holden J.M. (2004). USDA Database for the Choline Content of Common Foods. www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Choline/Choline.pdf

Jašić M. (2009). Toksične tvari u hrani. Preuzeto na www.tehnologija.hr, pristup: januar 2016.

Knežević Z., Bilandžić N., Serdar M., Sedak M., Đokić M., Varenina I., Solomun B. (2010). Nastajanje mutagena u hrani tijekom toplinske obrade. Preuzeto na <http://hrcak.srce.hr>. Pristup: januar 2016.

Murphy E.W., Criner P.E., Gray B.C. (1975). Comparison of Methods for Determining Retentions of

Nutrients in Cooked Foods. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 23:1153-1157.

NCI-National Cancer Institute (2015). Chemicals in Meat Cooked at High Temperatures and Cancer Risk. Preuzeto na www.cancer.gov, pristup: februar 2016.

NS-Natural Standard, The Authority on Integrative Medicine (2015). preuzeto sa <https://www.sharecare.com/health/nutrition-diet/what-are-retention-factors>, pristup: februar 2016.

Nutrition values for common foods and products. Data from USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 28. Preuzeto na <http://www.nutritionvalue.org/>, pristup: februar 2016.

Pehrsson P.R., Haytowitz D.B., Holden J.M., Perry C.R., Beckler D.G. (2000). USDA's National Food and Nutrient Analysis Program: Food Sampling. *Journal of Food Composition and Analysis*. 12:379-389.

Roseland J.M., Nguyen Q.V., Williams J.R., Patterson K.Y., Showell B.A., Pehrsson P.R. (2014). USDA Table of Cooking Yields for Meat and Poultry, Release 2. Preuzeto na <http://www.ars.usda.gov/Main/docs.htm?docid=9448>, pristup februar 2016.

USDA Table of Nutrient Retention Factors, Release 6 (2007). U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service (ARS), Beltsville Human Nutrition Research Center (BHNRC), Nutrient Data Laboratory. Preuzeto na <https://www.sharecare.com/health/nutrition-diet/what-are-retention-factors>, pristup: februar 2016.

USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 28. Preuzeto sa <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>, pristup: februar 2016.

MAKRONUTRIJENTI U BIJELOM I CRVENOM PILEĆEM MESU

Azra Sinanović¹, Nirves Bulaja², Midhat Jašić³, Daniela Čačić Kenjerić⁴, Alma Suljić¹,
Muamer Mandra⁵

¹Student drugog ciklusa studija Nutricionizam, Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Bosna i Hercegovina

²Student drugog ciklusa studija, Veterinarski fakultet Univerziteta u Sarajevu, Bosna i Hercegovina

³Univerzitet u Tuzli, Tehnološki fakultet, Tuzla, Bosna i Hercegovina

⁴Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet, Osijek, Republika Hrvatska

⁵Student trećeg ciklusa studija Prehrambena tehnologija, Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Nutritivna svojstva neke namirnice čine količine i vrste proteina, lipida, ugljičnih hidrata i vode kao makronutrijenata, odnosno vitamina i minerala kao mikronutrijenata te biološki aktivnih komponenti koje povoljno utječu na zdravlje. Pojedini dijelovi pilećeg mesa imaju različit sastav, a time i različita nutritivna svojstva.

Cilj istraživanja je bio izvršiti analizu pilećeg mesa i to bijelog pilećeg mesa (filea), crvenog pilećeg mesa sa kožom (bataka sa karabatakom sa kožom) i crvenog pilećeg mesa bez kože (bataka sa karabatakom bez kože). Za analizu je korištena „bliža“ spektro-fotometrijska metoda (NIR) na aparatu DA 7200 proizvođača Perten. Analiza je urađena na 60 uzoraka pilećeg mesa, po 20 uzoraka svakog od navedenih konfekcioniranih dijelova pilećeg mesa. Ispitivano pileće meso potiče od četiri proizvođača pilećeg mesa sa prostora Bosne i Hercegovine, i kod svih uzoraka određen je makronutritivni sastav: proteini, masti i voda.

Prema rezultatima istraživanja, uspoređujući makronutritivni sastav pojedinih dijelova pilećeg mesa, poredano padajućim nizom, najviše proteina sadrži bijelo pileće meso, nakon čega slijede crveno pileće meso bez kože i crveno pileće meso sa kožom. Najviše masti sadrži crveno pileće meso sa kožom, nakon čega slijedi crveno pileće meso bez kože i bijelo pileće meso. Najviše vode ima bijelo pileće meso, nakon čega slijedi crveno pileće meso bez kože i crveno pileće meso sa kožom.

Ključne riječi: pileće meso, proteini, masti, voda, NIR

MACRONUTRIENTS IN WHITE AND RED CHICKEN MEAT

Abstract

Nutritional food properties consists of protein, lipids, carbohydrates and water like macronutrients, i.e. vitamins and minerals like micronutrients as well biologically active components. Some parts of chicken meat have different structure and therefore different nutritional properties.

Scope of this study was to analyze chicken meat; white chicken meat (breast), red chicken meat with skin (drumstick and thigh with skin) and red chicken meat without skin (drumstick and thigh without skin). Near-infrared spectroscopy methods (NIR) on the device DA 7200 made by Perten was used for the analysis. 60 samples of chicken meat were used, 20 samples of each part of chicken meat. Tested chicken meat was produced by 4 chicken meat producers from Bosnia and Herzegovina. All the samples analyzed contain macronutrients like: protein, fat and water.

According to the results of the research, white chicken meat has the highest amount of protein, followed by red chicken meat without skin and red chicken meat with skin. Red chicken meat with skin has the highest amount of fat, followed by red chicken meat without skin and white chicken

meat. White chicken meat has the highest amount of water, followed by red chicken meat without skin and red chicken meat with skin.

Keywords: chicken meat, protein, fat, water, NIR

1. UVOD

Brojna znanstvena istraživanja potvrđuju povezanost između prehrane i zdravlja ljudi. Dijetetske teme često su prisutne u medijima i današnji potrošači sve više žele znati što zapravo konzumiraju (Karolyi, 2004). Danas jedna trećina svjetske populacije unosi manje proteina nego što je potrebno (Jašić, 2016). Pileće meso je značajan izvor proteina. Različiti dijelovi pilećeg mesa imaju različit sastav, a time i različita nutritivna svojstva. Nutritivna svojstva mesa određuju njegovu tehnološku primjenu odnosno određuju i proizvode koje od njih mogu biti dobiveni. Nutritivna svojstva neke namirnice čine količina proteina, masti, ugljenih hidrata i vode kao makronutrijenata odnosno vitamini i minerali kao mikronutrijenata. Osim ovih sastojaka pileće meso sadrži i brojne druge protektivne materije kao što su karotenoidi, a i druge vrste biološki aktivnih sastojaka itd.

Pored količinskog unosa jako je bitan aminokiselinski sastav proteina. Pileće meso je kako zbog količine prisutnih proteina tako i zbog samog aminokiselinskog sastava povoljno u prehrani svih dobi i populacijskih grupa. Crveno pileće meso sa kožom ima povećan sadržaj masti. Masti u pilećem mesu imaju kvalitetan odnos masnih kiselina. U tradicijama pojedinih naroda smatra se da kožica pilećeg mesa ima i ljekovita svojstva, tako da juha od pilećeg mesa sa kožom naziva još i „jevrejski penicilin“ (Jašić, 2016). Pileće meso je bogat izvor vitamina i minerala, a također pruža i vrhunске mogućnosti u kulinarstvu. Brojni recepti i načini pripreme pilećeg mesa kao i ekonomska dostupnost široj populaciji, daje pilećem mesu dodatni benefit.

Sve većoj popularnosti pilećeg mesa u svakodnevnoj prehrani doprinosi više činilaca, a najvažniji su laganost pripreme, kao i veliki broj načina pripreme, nutritivna prednost konzumacije kao i povoljna cijena. Zemlje koje su ekonomski razvijenije imaju veći udio konzumacije pilećeg mesa, a stanovništvo tih zemal-

ja shvatilo je njegovu nutritivnu vrijednost. Tako u razvijenim zemljama vlada opći trend povećanja konzumacije pilećeg mesa. U novije vrijeme vlada opći trend pravilne prehrane u svijetu, pa zajedno sa tim javlja se i povećani trend konzumacije pilećeg mesa, kao prehrambeno vrijedne namirnice.

Cilj istraživanja je utvrditi makronutritivni sastav, prije svega proteina, masti i vode, različitih dijelova pilećeg mesa, i to bijelog pilećeg mesa (filea), crvenog pilećeg mesa sa kožom (bataka sa karabatakom sa kožom) i crvenog pilećeg mesa bez kože (bataka sa karabatakom bez kože) 4 različita proizvođača pilećeg mesa sa prostora Bosne i Hercegovine koristeći metodu „bliže“ spektrofotometrije (NIR) na aparatu DA 7200 proizvođača Perten.

2. PILEĆE MESO I PREHRANA

Animalni proizvodi, posebno meso peradi, zauzimaju značajno mjesto u ljudskoj prehrani (Bašić i sur., 2013). Proteklih godina ukupna proizvodnja svih vrsta mesa u svijetu je porasla. Ovaj porast se naročito odnosi na proizvodnju pilećeg mesa, koja se u proteklih 40 godina udvostručila i dalje je u stalnom porastu i po obimu proizvodnje je ispred goveđeg mesa, a iza proizvodnje svinjskog mesa. Ukupna proizvodnja mesa u svijetu za 2010. godinu iznosila je 286,2 miliona tona, pri čemu je učešće pilećeg mesa bilo 33,44 % (95,7 miliona tona), svinjskog mesa 37,39 % (107 miliona tona), goveđeg mesa 22,71 % (65 miliona tona) i ovčijeg mesa samo 4,54 % (13 miliona tona). Godišnje povećanje proizvodnje svih vrsta mesa je sa stopom porasta od 0,8 %, a pilećeg sa stopom od 2,2 % (Glamočlija, 2013).

Meso peradi preuzima vodeći položaj u potrošnji svih vrsta mesa u najrazvijenijim zemljama svijeta. Rezultat je to niza čimbenika, a najvažniji su: kratko vrijeme trajanja tova, visoka koncentracija žive mase u peradnjaku (iskoristljivost prostora), velika reproduktivna moć rasplodnog jata, izvrsna konverzija hrane, nutritivna vrijednost mesa, relativno ni-

ska prodajna cijena mesa te prikladnost mesa peradi za savremeni način prehrane ljudi putem takozvane „brze hrane-fast food“ (Janjetić, 2005). Porast potrošnje pilećeg mesa, pored povoljnih cijena, uslovljen je i načinom prodaje. Kao primjer za to mogu da posluže razni oblici obrade u kojima se nudi pileće meso: dijelovi trupova pilića (čitave i rasječene grudi, bataci i karabataci), gotova jela (odresci u sosu, pečena piletina bez kostiju) i mnoge druge vrste proizvoda od pilećeg mesa (pileća i ćureća pašteta) (Jovanović i sur., 2004).

Količina pilećeg mesa koja se konzumira po stanovniku varira od zemlje do zemlje i ovisi od niza faktora kao što su navike potrošača, tradicija u prehrani, cijena kao i dostupnost na tržištu. Konzumacija pilećeg mesa u svijetu sve više raste. Potrošači su prepoznali značaj i kvalitetu pilećeg mesa u prehrani tako da ovaj trend u ishrani zauzima sve veće mjesto (FAO, 2016b). Prema podacima objavljenim od strane FAO 2014. godine, najveću konzumaciju pilećeg mesa imaju stanovnici Izraela, nakon čega slijede USA i Saudijska Arabija. Nije iznenađujuća činjenica da je u Izraelu i Saudijskoj Arabiji, u kojima se ne konzumira svinjsko meso iz religijskih razloga, konzumacija pilećeg mesa izrazito visoka, ali je interesantna visoka konzumacija pilećeg mesa u SAD-u obzirom da je kod njih visoka i konzumacija drugih vrsta mesa.

Trend konzumacije pilećeg mesa u Evropskim zemljama se povećava iz godine u godinu, a u pojedinim zemljama konzumacija pilećeg mesa vrlo visoka. Prema podacima iz 2007. godine, najviše pilećeg mesa konzumiraju stanovnici Luksemburga 39,9 kg/osobi/godišnje, UK 29,1 kg/osobi/godišnje, Mađarske i Španije 27,6 kg/osobi/godišnje, a potom Irske 25,5 kg/osobi/godišnje, dok se najmanje pilećeg mesa konzumira u zemljama Balkanskog poluotoka: Hrvatska 12,8 kg/osobi/godišnje, Albanija 9,9 kg/osobi/godišnje, BIH 7,6 kg/osobi/godišnje, Srbija 7,0 kg/osobi/godišnje i Crna Gora 5,4 kg/osobi/godišnje (Thepoultrysite, 2010). Prema podacima za 2009. godinu, primjetan je trend rasta potrošnje pilećeg mesa u Balkanskim zemljama, i iznosi u Makedoniji 17,3 kg/osobi/godišnje, BIH 11,5 kg/osobi/godišnje, Crnoj Gori 8,6 kg/osobi/godišnje, Srbiji 8,2 kg/osobi/godišnje (Perutina Ptuj, 2009).

Meso i proizvodi od mesa predstavljaju visoko vrijednu hranu, imaju izražena hranljiva i biološka svojstva. Značaj mesa u ljudskoj prehrani ogleda se u unosu proteina visoke biološke vrijednosti i esencijalnih aminokiselina, masti i esencijalnih masnih kiselina, vitamina i mineralnih materija (Glamočlija, 2013). Nutritivna svojstva pilećeg mesa kao i ostalih vrsta hrane determinira isključivo hemijski sastav. Pri tom se ocjenjuje ili procjenjuje utjecaj tih sastojaka na metaboličke procese u organizmu, održanje homeostaze i zdravlje. Meso peradi ima sastav kao i meso sisara, s tim sadrži manje vezivnog tkiva, zbog čega je mekše (Jašić, 2016). Hranljiva vrijednost i dijetalna svojstva pilećeg mesa temelje se na manjem sadržaju vezivnog tkiva, nježnoj građi mišićnog i vezivnog tkiva i povoljnom odnosu proteina i masti, što rezultira dobrom probavljivošću i poželjnim organoleptičkim svojstvima (Beganović, 1983). Treba napomenuti i to da su proteini svijetlog mesa kvalitetniji, jer sadrže manje proteina vezivnog tkiva (Jovanović i sur., 2004).

Uopćeno, meso je sastavljeno od vode, masti, proteina, minerala i u malom procentu i od ugljenih hidrata. Najvredniji sastojak sa prehrambenog i prerađivačkog aspekta je protein.

Sadržaj i vrijednost proteina definišu i kvalitet svježeg mesa kao i njegovu prikladnost za daljnju preradu (FAO, 2016a).

3. METODOLOGIJA

3.1 Cilj i zadatak

Analizirati makronutritivni sastav svježeg ohlađenog bijelog pilećeg mesa (filea) i crvenog pilećeg mesa sa i bez kože (batak sa karabatom sa kožom i batak sa karabatom kojem je odstranjena koža) „bližom“ spektrofotometrijskom metodom (NIR) na uređaju DA 7200 proizvođača Perten.

3.2 Poligon istraživanja

Istraživanje je provedeno na 60 uzoraka pilećeg mesa od četiri različita proizvođača sa prostora Bosne i Hercegovine. Tovni brojleri od kojih potiče meso hranjeni su hranom bez primjesa animalnog porijekla što se zaključuje obzirom da sva četiri proizvođača posjeduju halal cer-

tifikat koji je garancija i ishrane brojlera. Svi brojleri od kojih potiče ispitivano meso su prvijence Cobb 500. Uzorci su analizirani u kompaniji Brovis dd Visoko.

3.3 Metoda rada

Spektroskopijom se proučava interakcija elektromagnetskog zračenja i analiziranog uzorka te dobivaju informacije o građi i sastavu uzorka. Najčešće se koristi u analitičke svrhe i podijeljena je prema spektralnom području (Butorac i sur., 2013). Infracrvena spektroskopija (engl. Infrared spectroscopy, IR) je metoda kojom se mjeri valna duljina i intenzitet apsorpcije infracrvenog zračenja u ispitivanom uzorku. Ovom se metodom mogu odrediti funkcionalne skupine molekula u namirnici budući da svaka funkcionalna grupa proučavane molekule ima jedinstvenu vibracijsku frekvenciju, a što ovisi o čvrstoćama veza i masama ogranaka molekula koje vibriraju. Uzimajući u obzir sve funkcionalne skupine molekule u određenoj namirnici, ovom metodom se može dobiti jedinstveni biljeg (engl. fingerprint) ciljne molekule ili makromolekule. Taj se jedinstveni biljeg u forenzici hrane koristi za određivanje identiteta molekula ili makromolekula prisutnih u hrani. Metoda IR nadograđena sa spektrometrom masa, a koja koristi Fourierovu transformacijsku tehniku, je postala standardizirana metoda za praćenje karkvoće namirnica jer je omogućila analizu velikog broja uzoraka u kratkom vremenu. Vrlo često se koristi „bliska” infracrvena spektroskopija (engl. Near-Infrared Spectroscopy, NIR) uz apsorpciju elektromagnetskog zračenja na valnim duljinama u rasponu od 500 do 2500 nm (Butorac i sur., 2013). Neinvazivnost NIR metode vrlo je korisna u prehrambenoj industriji za kontrolu kvalitete hrane tijekom i pri završetku proizvodnje (Butorac i sur., 2013).

Za proizvođače mesnih proizvoda od velikog je značaja pratiti i kontrolirati ključne prehrambene parametre poput vlage, proteina i masti. „Bliska” infra-crvena spektrofotometrija (NIR – Near Infrared Reflectance) je metoda koja je posebno pogodna za brzo ispitivanje uzoraka mesa i mesnih prerađevina. Diode Array 7200 (DA 7200) je višespektarni NIR uređaj namijenjen za upotrebu u prehrambenoj industriji, a posebno u mesnoj industriji. Koristeći najnovi-

ju „diode array tehnologiju“, ovaj uređaj obavlja višekomponentne analize u samo 6 sekundi bez ili s vrlo malo pripreme uzorka. Tokom tih 6 sekundi, dolazi do aplikacije infracrvenih fotospektrometrijskih talasa nakon čega se rezultati očitavaju na monitoru. Kalibracije su razvijene od strane Perten Instruments pomoću Unscrambler chemometrics softvera za Camo (Perten, 2016a). Uređaj najnovije generacije, najbrži i sa naj-većim opsegom, DA 7200 NIR analizator predviđen je za analizu svih vrsta uzoraka – gotovog proizvoda, poluproizvoda kao i sirovina za iste. Uređaj radi na principu osvetljavanja uzorka, pri čemu uzorak apsorbira dio svjetlosti (u zavisnosti od sastava uzorka), a ostatak se reflektuje i mjeri se talasna dužina. Sama analiza traje 6 sekundi, rezultati se odmah nakon analize mogu očitati sa monitora uređaja, a sama brzina analiza omogućava ispitivanje nekoliko uzoraka u minutu. Jako efikasan način analiziranja pri kojem nema potrebe za pripremom uzorka. Uređaj pruža niz mogućnosti za ispitivanje ovisno od potreba i same kalibracije, tako da se na jednom uzorku može ispitati više parametara kao što su: vlaga, protein, masti/ ulja, energija, aminokiseline, skrob, itd. Na istom uređaju se može analizirati više različitih proizvoda, ovisno od potreba kao i sve vrste mesa i mesnih prerađevina. Uzorak se prilikom ispitivanja stavlja u petri šolju koja se u toku analize rotira da bi se skenirala što veća površina uzorka, tako da se uzorak snima u potpunosti. U sekundi se skenira oko 100 spektrova. Rad na uređaju je jednostavan i lagan, uređaj ima ugrađen monitor na dodir rukom tzv. touch-screen ekran (Superlab, 2016). NIR tehnologija je pouzdana i brza metoda za određivanje hemijskog sastava mesa i proizvoda od mesa. U novije vrijeme ova vrsta ispitivanja zauzima sve više mjesta u analizama koje se provode u industrijskoj proizvodnji zbog jednostavnosti upotrebe, brzine dobijanja rezultata, povoljne cijene ispitivanja kao i pouzdanosti rezultata. Pozdanost rezultata u prvom redu ovisi od same kalibracije uređaja. Cijeli proces ispitivanja uzorka traje jako kratko, a nakon završenog ispitivanja rezultat se očitava na monitoru aparata.

3.3.1 Priprema uzoraka i metoda ispitivanja

Priprema uzorka sastoji se od usitnjavanja i homogenizacije uzorka nakon čega se puni namjenska petrijeva zdjelica koja se postavlja u aparat kako bi se analizirao traženi sastav. Usitnjavanje i homogenizacija uzorka, obzirom na manju količinu uzorka, izvršeno je uređajem tipa blendera. Prije usitnjavanja batka sa karabatakom, istom je mehaničkim putem odstranjena kost, a za batak sa karabatakom bez kože izvršeno je i odstranjivanje kože. Za bijelo pileće meso nije bilo potrebna korekcija jer se isto komercijalno u BIH prodaje bez kostiju i kože. Prilikom pripreme uzorka nije potrebno odmjeravati uzorak niti dodavati bilo kakve reagense. Sam proces pripreme i analize uzorka je brz, jednostavan i jako praktičan. Nakon postavljanja zdjelice na određeno mjesto u aparatu, pritiskanjem opcije analyse na monitoru uređaja specijalnom olovkom ili jednostavno prstom ruke počinje analiza. Za potrebe istraživanja ukupno je analizirano 60 uzoraka pilećeg mesa i to po 20 uzoraka od tri grupe (djela) proizvoda od pilećeg mesa. U istraživanju su učestvovala 4 veća proizvođača pilećeg mesa. Od svakog proizvođača uzeto je po 5 uzoraka za svaku od tri grupe proizvoda. Ispitivano je pileće meso koje se standardno može naći na tržištu u općini Visoko, BIH. Ispitani su uzorci pilećeg bijelog mesa bez kože (pileći file), pilećeg crvenog mesa sa kožom i bez

kostiju (pileći batak sa karabatakom sa kožom i bez kostiju) i pilećeg crvenog mesa bez kože i kostiju (pileći batak sa karabatakom bez kože i kostiju). Uzorci su ispitivani NIR tehnologijom prema uputama proizvođača na standardnoj kalibraciji za pileće meso u kompaniji Brovis dd Visoko.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Analizirajući dobivene rezultate ispitivanja različitih proizvođača pilećeg mesa (tabela 1), uočene su razlike po pitanju sadržaja analizirani parametara u različitim dijelovima pilećeg mesa kod različitih proizvođača. Najveće odstupanje uočeno je u sadržaju masti i vode kod različitih proizvođača i dijelova pilećeg mesa. Srednja vrijednost masti pilećeg bijelog mesa kretala se od 0,3 % kod 3. proizvođača pa do 2 % kod 1. proizvođača. Također se i srednja vrijednost sadržaja vode kod oba proizvođača razlikovala pa je tako procentualno najveći sadržaj vode u pilećem bijelom mesu bio kod proizvođača broj 3, kod kojeg je uočen procentualno najmanji sadržaj masti, dok je procentualno najmanji sadržaj vode bio kod proizvođača broj 1, kod kojeg je i uočen procentualno najveći sadržaj masti. I kod ostalih dijelova pilećeg mesa također su uočena veća odstupanja u sadržaju masti i vode kod različitih proizvođača.

Tabela 1: Srednje vrijednosti parametara za ispitane grupe proizvoda različitih proizvođača

PARAMETAR	PROIZVOĐAČ	SREDNJE VRIJEDNOSTI (%) ZA ISPITANE GRUPE PROIZVODA PO PROIZVOĐAČIMA								
		PILEĆE BIJELO MESO (FILE)			PILEĆI BATAK SA KARABATAKOM SA KOŽOM			PILEĆI BATAK SA KARABATAKOM BEZ KOŽE		
		PROTEIN	MAST	VODA	PROTEIN	MAST	VODA	PROTEIN	MAST	VODA
SREDNJA VRIJEDNOST	Proizvođač broj 1	23,04	2	74,14	17,46	20,42	59,02	19,08	12,26	66,84
	Proizvođač broj 2	22,76	0,62	75,76	19,2	13,96	64,28	19,6	9,98	68,62
	Proizvođač broj 3	21,50	0,33	77,08	18,48	14,50	64,70	18,86	11,18	68,06
	Proizvođač broj 4	23,18	0,50	75,60	19,04	13,72	67,28	20,04	6,74	71,80

Kod crvenog pilećeg mesa sa kožom najveći procent masti a samim tim i najmanji procent vode uočen je kod proizvođača broj 1 kod kojeg je procent masti iznosio čak 20,42 % u odnosu na procent vode koji je iznosio 59,0 %, dok

je najmanji procent masti uočen kod 4. proizvođača 13,7 % u odnosu na 67,2 % koliko je iznosio procent vode kod ovog proizvođača. Odstupanja u procentualnom sadržaju masti i vode primijećen je i u djelu crvenog pilećeg

mesa bez kože, pa tako najveći procent masti uočen je kod 1. proizvođača 12,2 % dok je sadržaj vode iznosio 66,8 %, za razliku od proizvođača broj 4, kod kojeg je uočen najmanji procent masti svega 6,7 % u odnosu na procent vode koji je iznosio 71,8 %. Promatrajući proteine pojedinih dijelova pilećeg mesa, nisu uočena veća odstupanja u procentualnom sadržaju istog ovisno od proizvođača. Srednja vrijednost proteina bijelog pilećeg mesa kretala se od 21,5 % kod 3. proizvođača pa do 23,18 % kod 4. proizvođača, kod crvenog pilećeg mesa sa kožom sadržaj proteina se kretao od 17,4 % kod 1. proizvođača pa do 19,2 % kod 2. proizvođača, dok se sadržaj proteina crvenog pilećeg mesa bez kože kretao od 18,8 % kod 3. proizvođača pa do 20,0 % kod 4. proizvođača.

5. ZAKLJUČAK

Temeljem dobivenih rezultata može se zaključiti slijedeće:

1. Udio proteina, masti i vode različit je u različitim dijelovima mesa peradi, kao i u istovrsnim dijelovima od različitih proizvođača.
2. Najvećarazlike u dobivenim vrijednostima uočena su u sadržaju masti i vode kod sva tri dijela pilećeg mesa.
3. Sa smanjenjem udjela masti povećava se udio vode u analiziranim djelovima mesa.
4. Uklanjanjem kože sa crvenog pilećeg mesa znatno se smanjuje udio masti.
5. Bijelo pileće meso ima najmanji sadržaj masti u odnosu na ostale dijelove pilećeg mesa.

Prema savremenim vodičima prehrane preporučuje se da se pileće meso konzumira najmanje 3 puta nedeljno. Bijelo pileće meso, kao nutritivno vrijedna prehrambena namirnica, naročito se preporučuje u prehrani svih onih osoba koje imaju povećanu potrebu za proteinima sa malim sadržajem masti, a posebno osobama sa dijabetesom, hipertenzijom, bolestima krvožilnog sistema kao i pretilim osobama, odnosno svim onim osobama koje vode računa o prehrani.

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ispitao sadržaj makronutrijenata i drugih komercijalno interesantnih dijelova pilećeg mesa, ali i drugih sastojaka pilećeg mesa koji mogu imati

pozitivan utjecaj na zdravlje ljudi.

Aknowlegment

Rad je nastao u okviru istraživanja studenta drugog ciklusa studija Nutricionizma na tehnološkom fakultetu u Tuzli. Ispitivani su različiti dijeovi pilećeg mesa i njihov hemijski sastav te prehrambena svojstva.

6. LITERATURA

- Bašić, M., Grujić, R. (2013): Tehnologija mesa peradi, Univerzitet u Tuzli, Tuzla
- Beganović, A. (1983): Veterinarsko-sanitarni nadzor proizvodnje i prometa mesa, Veterinaria, Sarajevo
- Bender, D. V., Krstev, S. (2008): Makronutrijenti i mikronutrijenti u prehrani čovjeka, Medicus, 17(1), 19-25
- Butorac, A., Marić, M., Sabolović, M.B., Hruškar, M., Brnčić, S.R., Družina, V.B. (2013): Analitičke metode u forenzici hrane, Croatian Journal of Food Technology, Biotechnology and Nutrition 8(3-4), 90-101
- FAO (2016)a: <http://www.fao.org/docrep/010/ai407e/ai407e03.htm>, preuzeto mart 2016.
- FAO (2016)b: <https://data.oecd.org/agrooutput/meat-consumption.htm>, preuzeto mart 2016.
- Glamočlija, N. (2013): Uperedna analiza mesnatosti trupova i odabranih parametara kvaliteta mesa brojlera, doktorska disertacija, Veterinarski fakultet Univerziteta u Beogradu (2013)
- Janječić, Z. (2005): Prehrambena vrijednost i sastav mesa i masti peradi, Meso, 7(3), 11-13
- Jašić, M.: Nutritivna svojstva pilećeg mesa, Tuzla, www.hranomdozravljaja.com, preuzeto: mart 2016.
- Jovanović, S., Miladinović, D., Stamenković, T.: Proizvodnja živinskog mesa u svijetu i njene tendencije, Tehnologija mesa, broj 45 (2004), 5-6, 207-211
- Karolyi, D. (2004): Dijetalne masti i meso, Meso, 6(2), 14-17
- Perten (2016): <http://www.perten.com/Products/DA-7200-NIR-AnalysisSystem/Publications/>, preuzeto: mart 2016.
- Superlab (2016): http://www.superlab.com/cms/mestoZaUploadFajlove/Top_Meso_.pdf, preuzeto: mart 2016
- Thepoultrysite (2010): <http://www.thepoultrysite.com/articles/1793/global-poultrytrend-seuro-pean-chicken-meat-consumption/>, preuzeto: mart 2016.

DEPRESIVNE TEGOBE KOD ŽENA OBOLJELIH OD DIJABETESA KOJE KORISTE PERORALNE HIPOGLIKEMIKE

Nejra Hodžić¹, Midhat Jašić², Samir Tursunović³, Ines Banjari⁴, Azra Hadžimujić⁵, Emir Imamović⁶

¹JU Dom zdravlja Maglaj, Ilijasa Smajlagića bb, 74250 Maglaj, Bosna i Hercegovina

²Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

³JZU Dom zdravlja Srebrenik, Zlatnih ljiljana bb, 75350 Srebrenik, Bosna i Hercegovina

⁴Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet, F. Kuhača 20, 31000 Osijek, Republika Hrvatska

⁵Pharmamed d.o.o. Travnik, Dolac na Lašvi bb, 72270 Travnik, Bosna i Hercegovina

⁶Global Ispat koksna industrija d.o.o., Željeznička 1, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Uvod: Depresija je među deset vodećih uzroka dizabiliteta i preuranjenje smrti. Depresivni poremećaj je na četvrtom mjestu po učestalosti u ukupnoj populaciji a Svjetska zdravstvena organizacija predviđa da će depresivni poremećaj do 2020. godine postati drugi po redu zdravstveni problem u svijetu. Višestruko je češća kod tjelesno bolesnih nego zdravih osoba, a rizik oboljevanja kreće se od 5 do 12,5% za muškarce, dok je za žene dva puta veći i kreće se od 10 do 25%. U osoba oboljelih od dijabetesa, depresivne tegobe su dvostruko češće nego u opštoj populaciji, a čak 11% osoba sa dijabetesom oboljeće od velike depresivne epizode. Često se kao posljedica depresivnog poremećaja javlja manja sposobnost oboljelog da brine o simptomima dijabetesa, usljed čega nastaju komplikacije same bolesti koje smanjuju kvalitet života oboljelog.

Cilj rada: Istražiti učestalost depresivnih tegoba u žena oboljelih od dijabetesa koje koriste peroralne hipoglikemike, u odnosu na žene iste starosne dobi bez sistemskih bolesti.

Rezultati i rasprava: Od ukupno 60 ispitanika, žena srednje i starije životne dobi, od kojih je 30 oboljelih od dijabetesa tipa 2, a 30 žena bez sistemskih bolesti, 76,66% ispitanica koje boluju od dijabetesa pokazalo je određene depresivne tegobe u smislu učestale nesanice i/ili osjećaja tereta zbog porodičnog ili poslovnog života. Komorbiditet dijabetesa i depresivnih poremećaja u velikoj mjeri smanjuje kvalitet života oboljelih, povećava rizik oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti, kardiovaskularnog incidenta i u kranjoj mjeri povećava rizik od mortaliteta.

Zaključak: Paralelno liječenje depresivnih tegoba kod pacijenata oboljelih od dijabetesa može poboljšati njihovu kvalitetu života. Zbog toga bi preporuke bile korištenje politerapije i sistemskog pristupa liječenju prema savremenim vodičima.

DEPRESSIVE DISORDERS IN WOMEN WITH DIABETES WHO USE PERORAL HYPOGLYCEMICS

Nejra Hodžić¹, Midhat Jašić², Samir Tursunović³, Ines Banjari⁴, Azra Hadžimujić⁵, Emir Imamović⁶

¹Community Health Center Maglaj, Ilijasa Smajlagića bb, 74250 Maglaj, Bosnia and Herzegovina

²Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

³Community Health Center Srebrenik, Zlatnih ljiljana bb, 75350 Srebrenik, Bosnia and Herzegovina

⁴University of Osijek, Faculty of Food Technology, F. Kuhača 20, HR-31000 Osijek, Croatia

⁵Pharmamed d.o.o. Travnik, Dolac na Lašvi bb, 72270 Travnik, Bosnia and Herzegovina

⁶Global Ispat coke plant d.o.o., Željeznička 1, 75300 Lukavac, Bosnia and Herzegovina

Summary

Background: Depression is among ten leading causes of disability and premature death. Depressive disorder is at the fourth place for its incidence in the overall population and the World Health Organization predicts that depression, by 2020, will become the second health condition in the

world. It is more frequent with physically ill than healthy people, and the risk for developing depression is between 5% and 12.5% for men, while for women the risk is two times higher and goes between 10% to 25%. Depressive disorders in persons with diabetes are two times more frequent than in the general population, while 11% of diabetics will suffer a severe depressive episode. Often as a result of a depressive disorder, a person's ability to take care of the diabetes symptoms decline and complications occur, which directly lower the quality of life.

Objective: Investigate the frequency of depressive disorders in women with diabetes who use peroral hypoglycemics, in comparison with women of same age without systemic diseases.

Results and discussion: Out of the total number of 60 examinees, women of middle and old age, 30 diagnosed with type 2 diabetes and 30 without systemic diseases, 76.66% of women with diabetes showed certain depressive symptoms as a frequent insomnia and/or the sense of burden either due to family or professional life. Comorbidity of diabetes and depressive disorders greatly reduces the quality of life, increases the risk of cardiovascular diseases, cardiovascular incident and ultimately increases the risk of mortality.

Conclusion: Parallel treatment of depressive disorders in patients with diabetes could improve the quality of their lives. Therefore, recommendation is to apply polytherapy and systemic approach in the treatment according to current guidelines.

1. UVOD

Depresija spada u poremećaje raspoloženja. Učestalost poremećaja raspoloženja je u porastu, naročito u starijoj dobi. Rizik obolijevanja od depresije kreće se od 10 do 25% za žene i 5 do 12,5% za muškarce; drugim riječima, žene imaju dvostruko veći rizik. Kod poremećaja raspoloženja razlikuju se dvije osnovne kliničke prezentacije: depresivno stanje i manija. Bazični (osnovni) simptomi bolesti su depresivno raspoloženje i gubitak interesa za aktivnosti koje su do tada bile važne. Prema nekim autorima spominje se i treći simptom, a to je gubitak užitka ili anhedonija. Da bi se moglo govoriti o depresivnoj epizodi tegobe moraju trajati najmanje dvije sedmice. Uz osnovne simptome mogu biti prisutni i ostali simptomi kao što su: gubitak energije, gubitak apetita uz mršavljenje, poremećaji spavanja, dekoncentracija, bespomoćnost, osjećaj krivnje i bezvrijednosti, te suicidalno razmišljanje uz pokušaj suicida (Frančišković i sur., 2009; Loga, 1999). Broj ostalih simptoma određuje težinu depresivne epizode, pa tako razlikujemo:

1. blagu depresiju (jedan ili oba osnovna simptoma, uz jedan ili dva pridružena),
2. srednje tešku depresiju (oba osnovna simptoma i tri do četiri pridružena) i
3. tešku depresiju (oba osnovna i svi pridruženi simptomi, ili snažna suicidalna razmišljanja i pokušaji suicida).

Ako bilo kojim simptom ima značajke deluzije

i ako su prisutni simptomi poput halucinacija, radi se o depresiji sa psihotičnim značajkama. Kliničke manifestacije depresivnih poremećaja su: velika depresivna epizoda, povratni depresivni poremećaj, bipolarni afektivni poremećaj, melankolija, sezonski afektivni poremećaj, atipična depresija (minor-depresija, mini-depresija i maskirana depresija), psihotička depresija, perzistirajući afektivni poremećaj (ciklotimija, distimija i neurastenija), te postpartalni poremećaji raspoloženja (Frančišković sur., 2009; Martinac i sur., 2014; Loga, 1999). Još uvijek je nepoznata prava etiologija poremećaja, ali se razlikuju dvije osnovne teorije: biološka i psihosocijalna. Genetika ima važnu ulogu, jer je zapažena učestalost poremećaja raspoloženja među bliskim rođacima, te je nasljedni faktor utvrđen kao predisponirajući faktor rizika. Biološka teorija opisuje biogene amine, neurotransmitere koji nastaju iz određenih aminokiselina, a imaju važnu ulogu u patofiziologiji poremećaja raspoloženja. Depresija je povezana sa hipofunkcijom neurotransmitera iz skupine amina, i to noradrenalina i serotonina, što predstavlja osnovu za tzv. amino-hipotezu depresije. Neuroendokrini uzroci manifestuju se u smislu poremećaja limbičko-hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osovine (HHA), koja je hiperaktivna, što dovodi do povećane sekrecije kortizola. U depresiji, takođe, dolazi do smanjenog otpuštanja tireotropina (TSH), snižene razine hormona rasta (GH), folikulo stimulirajućeg hormona (FSH),

luteinizirajućeg hormona (LH) i testosterona, kao i sniženja imunih faktora (Martinac i sur., 2014; Jacobs i sur., 2015; Galecki i sur., 2015; Jakovljević, 2013). Opisuje se i poremećaj u neurofiziološkom sistemu pobuđivanja (arousal-ARAS), odnosno budnosti i spavanja. Poremećaji sna prisutni su u oko 65% osoba sa poremećajem raspoloženja (Rumble i sur., 2015).

Prema psihosocijalnoj teoriji stresni životni događaji, naročito separacija, često prethode unipolarnoj depresivnoj epizodi. Istraživanja su pokazala da je čak 85% oboljelih, u periodu prije pojave depresije, doživjelo snažan stresni događaj, unutar 8 mjeseci do pojave simptoma (Frančisković sur., 2009).

Prema jednoj teoriji, za depresiju kod hroničnih somatskih bolesti mogu biti odgovorni psihološki mehanizmi vezani za pacijentovu i društvenu percepciju bolesti. Kako je već utvrđena veza između iracionalnih uverenja i psihijatrijskih simptoma, depresija kod oboljelih od hroničnih somatskih bolesti može biti posljedica stvaranja iracionalnih uvjerenja o samoj bolesti koja su osnov kasnijem razvoju depresivnog poremećaja. (Thyer i sur., 1983).

Istraživanja ukazuju da je razvoj depresije u oboljelih od dijabetesa prvenstveno posljedica dugogodišnjeg nekontroliranog ili neadekvatno liječenog dijabetesa, a što za posljedicu ima povećan broj komplikacija primarne bolesti, a takođe, i da su komplikacije dijabetesa češće i intenzivnije u oboljelih od anksioznih i depresivnih poremećaja (Power i sur., 2005; Martinac i sur., 2014). Depresivna simptomatika je češća kod oboljelih sa mikro- i makrovaskularnim komplikacijama, kao što su dijabetičko stopalo i erektilna disfunkcija, iako povezanost nije razjašnjena (Thomas i sur., 2004). Pacijenti oboljeli od depresije imaju 65% povećan rizik da će oboljeti od dijabetesa (Campayo i sur., 2010).

Diabetes mellitus je hronična bolest koju odlikuje poremećaj metabolizma glukoze. Nastaje zbog nedovoljnog lučenja inzulina i inzulinske rezistencije, kada govorimo o Diabetes mellitusu tipa II, dok kod Diabetes mellitusu tipa I uopšte nema lučenja inzulina, usljed razaranja beta ćelija pankreasa. Prevalenca dijabetesa je 8,3 %, a danas oko 387 miliona ljudi na svijetu boluje od te bolesti. U Turskoj je prije 2 godine rađena studija koja je obuhvatala 229 pacijenata

oboljelih od Diabetes mellitusu tipa II, i odgovarajućim upitnicima pokazano je sljedeće: 32,8% pacijenata imalo je depresivne tegobe, a poremećaj spavanja bio je prisutan čak u 55,0% pacijena. Zapaženo je da je kvalitet sna bio bolji kod pacijenata sa kraćim trajanjem dijagnoze dijabetesa (Marakoglu i sur., 2014).

Dijabetes je sam po sebi značajan rizični faktor za razvoj depresivnih poremećaja i vjerojatnost da tokom životnog vijeka razviju depresiju u dijabetičkih je bolesnika, u usporedbi s fizički zdravim pojedincima, veća za 24% (Holt i sur., 2014). Odnos između dijabetesa i depresije nije nužno posredovan prisutnošću dijabetičkih komplikacija – podaci istraživanja pokazuju da nepovoljna sprega između dijabetesa i depresije ostaje značajnom i kada se prisutnost komplikacija statistički kontrolira. To znači da i različiti drugi faktori, ponajprije emocionalni distres uvjetovan bolešću sudjeluje u nastanku depresije. Veći broj, čak 31% dijabetičkih bolesnika iskazuje depresivne simptome koji se, iako ne dosežu kriterije za kliničku dijagnozu, nepovoljno odražavaju na ličnu dobrobit pojedinca i samozbrinjavanje dijabetesa (Holt i sur., 2014). Također, važno je napomenuti kako komorbiditet dijabetesa i depresivnih poremećaja u velikoj mjeri povećava rizik oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti, kardiovaskularnog incidenta i u kranjoj mjeri povećava rizik od mortaliteta (Fiedorowicz, 2014).

2. METODOLOGIJA

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je utvrditi kolika je česta pojava depresivnih tegoba u žena oboljelih od dijabetesa na peroralnim hipoglikemicima, u odnosu na žene iste starosne dobi bez sistemskih bolesti.

Ispitanici

Ukupan broj ispitanica je bio 60, starosne dobi od 45 do 77 godina, koje su liječene u ambulanti obiteljske medicine Novi Šeher, opština Maglaj. Od ukupnog broja, 30 žena boluje od dijabetesa i koristi peroralne hipoglikemike, dok ostalih 30 žena ne koristi hroničnu terapiju, niti boluje od sistemskih bolesti.

Metoda rada

Za prikupljanje podataka korišten je upitnik.

Upitnik je razvijen specifično za potrebe istraživanja a obuhvatio je pitanja o općim karakteristikama ispitanica, pitanja koja su se odnosila na dužinu trajanja dijabetesa, vrijednosti glikemije na tašte, vrijednosti krvnog pritiska, lipidnog statusa kao i pitanja vezana za depresivne tegobe.

Ograničenja istraživanja

U istraživanju je korišten upitnik koji ne definiše kriterije za uključivanje terapije anti-depresivnim lijekovima.

3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. Opći podaci o ispitanicama

Prema izračunatom indeksu tjelesne mase (BMI), prosječni BMI žena oboljelih od dijabetesa je očekivano veći, obzirom i na patofiziologiju same bolesti. Međutim, bitnom se pokazala i starosna dob ispitanica. Ispitivane žene oboljele od dijabetesa bile su u prosjeku starije životne dobi, a prosječna starost je iznosila oko 60 godina, dok je za zdrave žene prosjek oko 56 godina. Ukupan BMI je i za zdrave i bolesne žene rastao sa godinama. Ukupan BMI žena oboljelih od dijabetesa iznosio je oko 33,5 kg/m² dok je kod zdravih žena iznosio 28,2 kg/m².

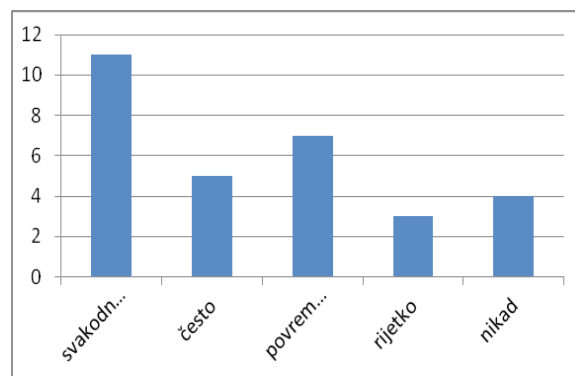
3.2. Tijek i trajanje dijabetesa

Najveći broj ispitivanih oboljelih žena boluje od dijabetesa između 4 do 6 godina i 7 do 10 godina, što predstavlja skoro 70% ispitanica, dok je samo 5 ispitanica bolovalo duže od 10 godina, sa mnogo razvijenih tegoba, od kojih je dokazana i veća učestalost tegoba povezanih sa depresijom kod žena koje duže boluju od dijabetesa. Prosječne vrijednosti glukoze u krvi u zadnja tri mjeseca su najčešće iznosile od 7,1 do 9,0 mmol/l, izmjerene na tašte. Nije nađena značajna korelacija između prosječne vrijednosti glukoze na tašte i dužine trajanja bolesti.

3.3. Depresivne tegobe bolesnih i zdravih žena

Više od trećine žena oboljelih od dijabetesa je navelo svakodnevni teret i napetost zbog po-

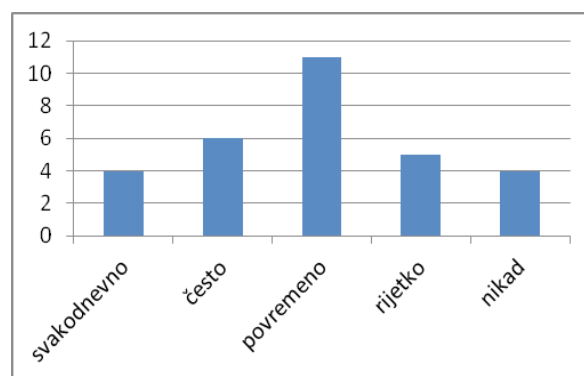
rodičnog i poslovnog života. Samo mali broj je rijetko ili nikad imao navedene tegobe (Slika 1).



Slika 1. Distribucija odgovora na pitanje “Osjećate li napetost i teret zbog porodičnog i poslovnog života?” kod žena oboljelih od dijabetesa

Picture 1. Distribution of women with diabetes according to their answers on question „Do you feel tension and burden due to your family and professional life?“

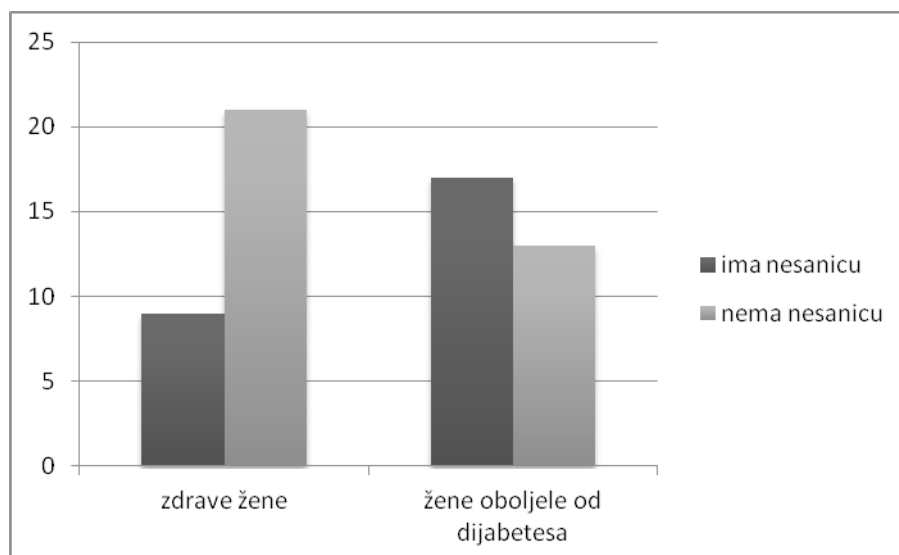
Depresija prati mnoge endokrine poremećaje (hipotireoidizam, hipertireoidizam, dijabetes, Cushingov sindrom, hipo i hiperparatireoidizam), a i depresiju često prate mjerljive neuroendokrine abnormalnosti, koje se mogu reproducirati pa su ih čak pokušavali iskoristiti kao biološke markere depresije (DST-test, TRH-test) (Jakovljević, 2004).



Slika 2. Distribucija odgovora na pitanje “Osjećate li napetost i teret zbog porodičnog i poslovnog života?” kod zdravih žena

Picture 2. Distribution of healthy women according to their answers on question „Do you feel tension and burden due to your family and professional life?“

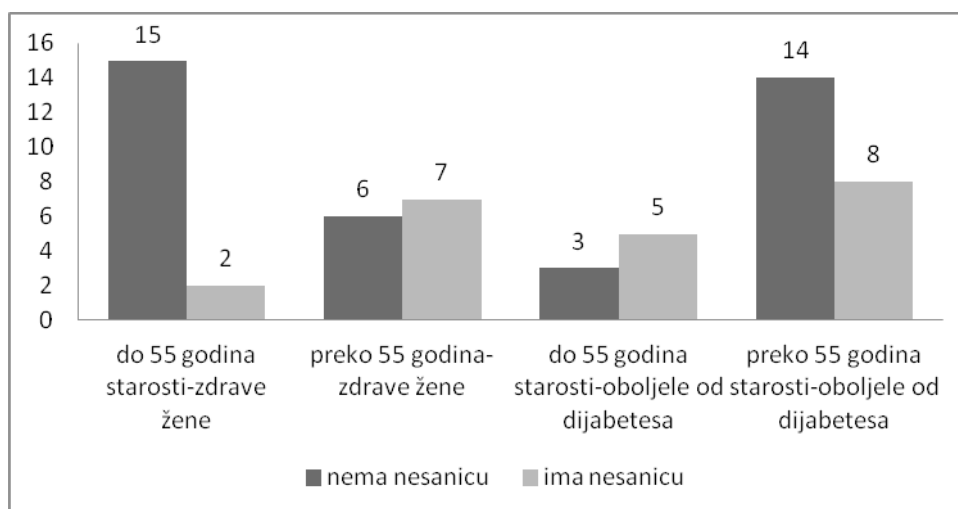
Zdrave žene su pokazale manje tegoba vezanih uz depresiju, manji broj je imao svakodnevne tegobe, a najveći broj je tegobe imao povremeno (Slika 2).



Slika 3. Distribucija odgovora na pitanje “Imate li nesanicu?” kod zdravih i žena oboljelih od dijabetesa
Picture 3. Distribution of healthy and women with diabetes according to their answers on question „Do you have insomnia?”

Zdrave žene su znatno rjeđe imale problema sa nesanicom, od 30 ispitanih njih 9 je imalo povremene probleme sa snom. Kod oboljelih od dijabetesa, nesanicica je bila izraženija, te je ispitivanje pokazalo veći

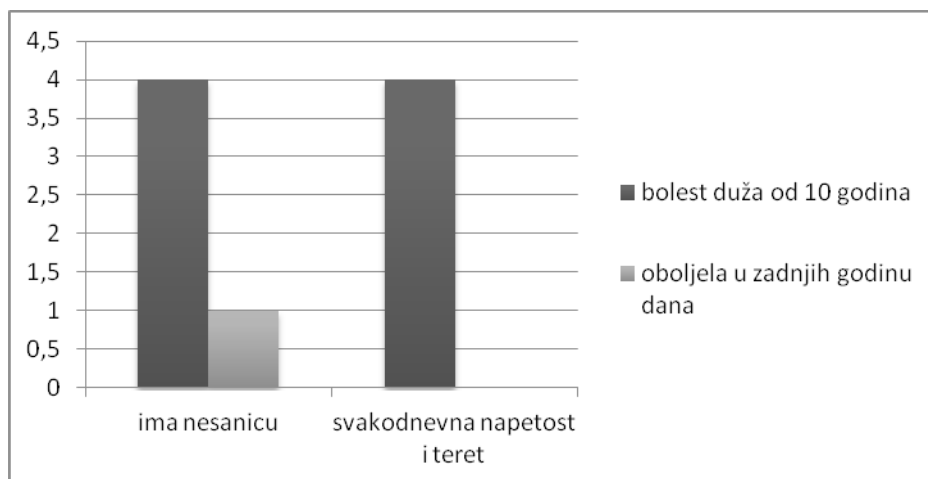
broj žena sa nesanicom (Slika 3). I u drugim istraživanjima dokazano je da je depresija puno češća među bolesnicima s dijabetesom nego u općoj populaciji (Gavard i sur., 1993, Anderson i sur., 2001; Martinac i sur., 2014).



Slika 4. Distribucija nesanicice u odnosu na starosnu dob zdravih i žena s dijabetesom
Picture 4. Distribution of insomnia according to age of healthy and women with diabetes

Starosna dob nije pokazala veliku povezanost sa nesanicom; žene do 55 godina starosti koje su zdrave imale su znatno rjeđe probleme sa nesanicom. Odnos žena sa nesanicom u odnosu na žene bez nesanicice s godinama starosti je rastao, međutim žene oboljele od dijabetesa su pokazivale značajno veći porast slučajeva nesanicice. Skoro polovina žena oboljelih od

dijabetesa, preko 55 godina starosti je imalo neke probleme sa snom (Slika 4). Slično kao i u općoj populaciji, prevalencija depresije je dvostruko veća u dijabetičarki nego u dijabetičara, što govori za veću biološku vulnerabilnost žena za depresivne poremećaje u usporedbi s muškarcima (Lustman i sur., 2000; Rumble i sur., 2015).



Slika 5. Depresivne tegobe kod žena koje boluju od dijabetesa duže od 10 godina i kod oboljelih u zadnjih godinu dana

Picture 5. Depression symptoms among women diagnosed with diabetes for more than 10 years and those diagnosed within a year

Duže trajanje bolesti je pokazalo znatno veću učestalost tegoba povezanih sa depresijom. Od 5 žena koje su bolovale od dijabetesa duže od 10 godina, njih 4 su imale i simptome nesanicice, kao i svakodnevnu napetost i teret, dok je od 3 osobe u početnoj fazi bolesti samo jedna imala simptome nesanicice (Slika 5). Dvije su dominantne hipoteze koje pokušavaju objasniti tu pojavu: 1) depresija je rezultat biokemijskih promjena koje su posljedica same bolesti ili njezina farmakološkog liječenja (biološki uvjetovana sekundarna depresija) i 2) depresija proizlazi iz psiholoških, odnosno, psihosocijalnih faktora povezanih s bolešću ili njezinim liječenjem (Sumlin i sur., 2014; Lustman i sur., 1997). Svijest o postojanju bolesti koja zahtijeva ograničenja u ponašanju i svijest o komplikacijama dijabetesa, uz izostanak socijalne potpore, osnovni su generator razvoja depresivnog raspoloženja (Sumlin i sur., 2014; Talbot i Nouwen, 2000).

Važno je istaknuti kako dijabetes kao hronična sistemska bolest zahtjeva multidisciplinarni pristup liječenju koji će uključiti kako promjenu prehranbenih tako i životnih navika. Prehrana, kako zdravih tako i osoba s dijabetesom u značajnoj mjeri utječe na raspoloženje pa tako i na kvalitetu života (Banjari i sur., 2014). Upravo iz tog razloga, u prehranu je potrebno uključiti hranu koja je bogata vitaminima B skupine (posebno folnom kiselinom, vitaminom B6 i folnom kiselinom), vitaminom C i D, mineralima kalcijem i magnezijem, omega-3

masnim kiselinama, te aminokiselinama triptofanom, tirozinom i argininom (posebno kod starijih osoba). Hrana koja je bogata ovim nutrijentima je piletina, losos, masna riba, svježe voće i povrće, posebno kruciferno i tamno zeleno lisnato povrće, mlijeko i mlječni proizvodi smanjenog udjela masti, orašasti plodovi (bademi, lješnjaci, orasi) i sjemenke (sezam, lan, kim) (Sumlin i sur., 2014; Banjari i sr., 2014). Osim hrane, mogu se koristiti i različiti biljni preparati kao što su gospina trava, ginko biloba i kamilica. Generalno gledano možemo reći kako je mediteranska prehrana cjeloviti pristup liječenju depresije i drugih psihičkih poremećaja, te se cijela kao jedinstven pristup može primijeniti na dijabetičare s izraženim simptomima depresije (Rahe i sur., 2014).

ZAKLJUČCI

Mnoga istraživanja, kao i ovo, dokazala su povezanost depresije i depresivnih tegoba sa dijabetesom, kao komorbiditeta koji uzajamno djeluju jedan na drugi, stoga je kod pojave bilo koje od ovih bolesti potrebno misliti i na drugu i istovremeno ih liječiti, ako to zahtijeva stanje organizma.

Dugotrajno bolovanje od dijabetesa, naročito u slučaju tipa I, koji nije obrađen u ovom istraživanju, nosi sa sobom dugotrajne psihološke posljedice, kao i psihosocijalne faktore povezane sa spoznajom o hroničnoj bolesti i njezinim liječenjem. Bitna je spoznaja

i o komplikacijama koje bolest sa sobom nosi, koja dovodi do dodatnog psihičkog opterećenja i samim tim pojave anksioznosti i mogućeg razvoja depresivnog tegoba.

Zdrave žene su znatno rjeđe imale problema sa nesanicom u odnosu na žene oboljele od dijabetesa. Trajanje bolesti duže od 10 godina, kod žena koje boluju od dijabetesa, pokazalo je znatno veću učestalost tegoba povezanih sa depresijom, što možemo povezati i sa razvojem komplikacija dijabetesa, koje pacijenti primjećuju nakon dužeg trajanja bolesti.

Paralelno liječenje depresivnih tegoba kod pacijenata oboljelih od dijabetesa može poboljšati njihovu kvalitetu života, jer depresivno raspoloženje svakako sa sobom nosi i slabije pridržavanje dijetetskog režima, kao i provođenje redovnije fizičke aktivnosti i tjelovježbe.

Zbog toga bi preporuke bile korištenje politerapije i sistemskog pristupa liječenju prema savremenim vodičima.

Potrebna su daljnja istraživanja uz uspostavljanje novih standardiziranih upitnika za dijagnozu depresije kod osoba sa dijabetesom ili istraživanja uz primjenu postojećih upitnika kao što su Bekov indikator depresije, PHQ-9 i slično.

Zahvala

Rad je nastao u okviru istraživanja studenta drugog ciklusa studija Nutricionizma, a rezultat je ispitivanja prehrambenog statusa osoba oboljelih od dijabetesa, gdje su prilikom postavljanja pitanja primjećene depresivne tegobe kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, te su ovi rezultati izdvojeni i obrađeni.

Literatura

Anderson R, Freedland E, Clouse R, Lustman P. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-78.

Banjari I, Vukoje I, Mandić ML. Brain food: how nutrition alters our mood and behaviour. *Hrana u zdravlju i bolesti* 2014;3(1):13-21.

Fiedorowicz JG. Depression and cardiovascular disease: an update on how course of illness may influence risk. *Current Psychiatry Reports*

2014;16(10):492.

Frančišković T, Moro Lj i suradnici. *Psihijatrija. Medicinska naklada, Zagreb, 2009, str. 251-259.*

Gałecki P, Talarowska M, Anderson G, Berk M, Maes M. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression. *Medical Science Monitor* 2015;21:1535-47.

Gavard J, Lustman P, Clouse R. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993;16:1167-78.

Holt RI, de Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Current Diabetes Report*. 2014;14(6):491.

Jacobs RH, Orr JL, Gowins JR, Forbes EE, Langenecker SA. Biomarkers of intergenerational risk for depression: a review of mechanisms in longitudinal high-risk (LHR) studies. *Journal of Affective Disorders* 2015;175:494-506.

Jakovljević M i suradnici. *Serotonin i depresija, Pro Mente, Zagreb, 2013, str.189.*

Jakovljević M. Depresivni poremećaji: od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente; 2004, str. 89.

Loga S. *Klinička psihijatrija. Medicinski fakulteti Sarajevo i Tuzla, 1999, str. 220-234.*

Lustman P, Anderson R, Freedland K, de Groot M, Carney R, Clouse R. Depression and poor glycemic control: a meta analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23:934-42.

Lustman P, Griffith L, Clouse R. Depression in adults with diabetes. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 1997;2:15-23.

Marakoglu K, Ceylan E, Armutlukuyu M. Evaluation of Sleep quality and related factors among patients with type 2 diabetes mellitus, III Congres of Association of General Practice /Family medicine South-East Europe, *Folia Medica* 2014;49(2):137.

Martinac M, Pehar D, Karlović D, Babić D, Marcinko D, Jakovljević M. Metabolic syndrome, activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in depressive disorder. *Acta Clinica Croatica* 2014;53(1):55-71.

Rahe C, Unrath M, Berger K. Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. *European Journal of Nutrition* 2014;53(4):997-1013.

Rumble ME, White KH, Benca RM. Sleep Disturbances in Mood Disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 2015;38(4):743-59.

Sumlin LL, Garcia TJ, Brown SA, Winter MA, García AA, Brown A, Cuevas HE. Depression and adherence to lifestyle changes in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Education* 2014;40(6):731-44.

Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care* 2000;23:1556-62.

Thyer BA, Papsdorf JD, Kilgore SA. Relationships between irrational thinking and psychiatric symptomatology. *Journal of Psychology* 1983;113(1st Half):31-4.