

HRANA U ZDRAVLJU I BOLESTI FOOD IN HEALTH AND DISEASE

ZNANSTVENO-STRUČNI ČASOPIS ZA NUTRICIONIZAM I DIJETETIKU
JOURNAL OF NUTRITION AND DIETETICS

vol. 1 broj 2 Septembar 2012 ISSN 2233-1239



UNIVERZITET U TUZLI
FARMACEUTSKI FAKULTET TUZLA

SVEUČILIŠTE J.J STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

**HRANA U ZDRAVLJU I BOLESTI
FOOD IN HEALTH AND DISEASE**

**ZNANSTVENO-STRUČNI ČASOPIS ZA NUTRICIONIZAM I DIJETETIKU
SCIENTIFIC-PROFESSIONAL JOURNAL OF NUTRITION AND DIETETICS**

Tuzla, Septembar 2012. god.

**HRANA U ZDRAVLJU I BOLESTI,
ZNAJSTVENO-STRUČNI ČASOPIS ZA NUTRICIONIZAM I DIJETETIKU**
www.hranomdozdravlja.com
ISSN 2233-1239

Glavni i odgovorni urednik
Midhat Jašić (Tuzla, BiH)

Urednici
Zlata Mujagić (Tuzla, BiH), Amra Odošajić (Tuzla BiH), Drago Šubarić (Osijek, Hrvatska),

Pomoćnici urednika
Ramzija Cvrk (Tuzla, BiH), Ivana Pavleковиć (Osijek, Hrvatska)

Uređivački odbor

Rubin Gulaboski (Štip, Makedonija),
Snježana Marić (Tuzla, BiH),
Dubravka Vitali-Čepo (Zagreb, Hrvatska),
Selmira Brkić (Tuzla, BiH),
Nermina Hadžigrahić (Tuzla, BiH),
Aleksandra Tepić (Novi Sad, Srbija),
Mirela Kopjar (Osijek, Hrvatska),
Azijada Beganlić (Tuzla, BiH),
Zahida Ademović (Tuzla, BiH),
Tamara Bosnić (Sarajevo, BiH),
Brižita Đorđević (Beograd, Srbija),
Jørgen Lerfall (Trondheim, Norveška),
Stela Jokic (Osijek, Hrvatska),
Mirela Planinić (Osijek, Hrvatska)

Naučni savjet

Lejla Begić (Tuzla, BiH),
Ibrahim Elmadfa (Beč, Austrija),
Michael Murkovich (Graz, Austrija),
Milena Mandić (Osijek, Hrvatska),
Yaakob Che Man (Kuala Lumpur, Malezija),
Irena Vedin-Dragojević (Zagreb, Hrvatska),
Jongjit Angkatavanich (Bangkok, Tajland),
Radoslav Grujić (Istočno Sarajevo, BiH),
Lisbeth Mehli (Trondheim, Norveška),
Nurka Pranjić (Tuzla, BiH),
Edgar Chambers IV (Kansas SU, USA)

Izdavač:

Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 7, 75 000 Tuzla, BiH

Suizdavač:

Prehrambeno-tehnološki fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku,
Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska

Tehnička priprema i dizajn:

Damir Alihodžić (Tuzla, BiH), Zdravko Šumić (Novi Sad, Srbija), Kenan Biberkić (Tuzla, BiH)

Cijena godišnje pretplate (BiH) 30 €
Cijena godišnje pretplate (Inostranstvo) 50 €

Broj bankovnog računa:

NLB BANKA

Transakcijski račun: 1321000256000080

Budžetska organizacija: 2404019

Poziv na broj: 7013000000

FOOD IN HEALTH AND DISEASE
SCIENTIFIC-PROFESSIONAL JOURNAL OF NUTRITION AND DIETETICS
www.hranomdozdravlja.com
ISSN 2233-1239

Editor-in-Chief

Midhat Jasic (Tuzla, B&H)

Deputy Editors

Zlata Mujagic (Tuzla, B&H), Amra Odobasic (Tuzla, B&H), , Drago Subaric (Osijek, Croatia),

Assistant Editors

Ramzija Cvrk (Tuzla, B&H), Ivana Pavlekovic (Osijek, Croatia)

Editorial board

Rubin Gulaboski (Stip, Macedonia),
Snježana Maric (Tuzla, B&H),
Dubravka Vitali-Cepo (Zagreb, Croatia),
Nermina Hadzigraphic (Tuzla, B&H),
Selmira Brkic (Tuzla, B&H),
Aleksandra Tepic (Novi Sad, Serbia),
Mirela Kopjar (Osijek, Croatia),
Azijada Beganlic (Tuzla, B&H),
Zahida Ademovic (Tuzla, B&H),
Tamara Bosnic (Tuzla, B&H),
Brizita Djordjevic (Belgrade, Serbia),
Jørgen Lerfall (Trondheim, Norway),
Stela Jokic (Osijek, Croatia),
Mirela Planinić (Osijek, Croatia)

Scientific board

Lejla Begic (Tuzla, B&H),
Ibrahim Elmadfa (Beč, Austria),
Michael Murkovich (Graz, Austria),
Milena Mandić (Osijek, Croatia),
Yaakob Che Man (Kuala Lumpur, Malaysia),
Irena Vedrinar-Dragojevic (Zagreb, Croatia),
Jongjit Angkatavanich (Bangkok, Thailand),
Radoslav Grujić (East Sarajevo, B&H),
Lisbeth Mehli (Trondheim, Norway)
Nurka Pranjić (Tuzla, BiH),
Edgar Chambers IV (Kansas SU, USA)

Publisher:

Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Univerzitetska 7, 75 000 Tuzla, B&H

Co-Publisher:

Faculty of Food Technology, University of J. J. Strossmayer Osijek,
Franje Kuhaca 20, 31000 Osijek, Croatia

Technical preparation and design:

Damir Alihodzic (Tuzla, B&H), , Zdravko Sumic (Novi Sad, Serbia), Kenan Biberkic (Tuzla, B&H)

Annual subscription price (B&H) 30 €
Annual subscription price (Foreign countries) 50 €

SADRŽAJ/CONTENT

Nurka Pranjić, Ibrahim Gledo

KONTROLNA STUDIJA SLUČAJA: ISHRANA I RIZICI ZA KARCINOM DOJKE
A CASE CONTROL STUDY OF DIET AND THE RISKS OF BREAST CANCER _____ 1

Midhat Jašić, Sanela Mureškić, Senada Selmanović, Duška Bećirović, Ramzija Cvrk

NUTRITIVNI TRETMAN GIHTA
NUTRITIONAL TREATMENT OF GOUT _____ 12

Aleksandar Aleksovski, Emilija Spaseska Aleksovska, Midhat Jašić

FORMULATION AND EVALUATION OF ASCORBIC ACID EXTENDED RELEASE HYDROPHYLIC MATRIX TABLETS BY USING HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE AND POLYETHYLENE OXIDE AS MATRIX FORMING POLYMERS
RAZVOJ I EVALUACIJA FORMULACIJA MATRIKS TABLETA ASKORBINSKE KISELINE SA PRODUŽENIM OSLOBADJANJEM IZRADJENIM SA HIDROFILNIM POLIMERIMA HIDROXIPROPILMETIL CELULOZOM I POLIETILENOKSIDOM _____ 22

Zagorka Blaževska, Ramzija Cvrk, Aleksandar Aleksovski

SASTOJCI KAKTUSOVOG PLODA (*OPUNTIA FICUS INDICA*) INKORPORIRANI U DIJETETSKE PROIZVODE KOJI SE KORISTE KAO SUPLEMENTI HRANI ILI OTC
FRUIT CACTUS INGREDIENTS (*OPUNTIA FICUS INDICA*) INCORPORATED INTO THE DIETARY PRODUCTS USED AS FOOD SUPPLEMENTS OR OTC _____ 32

Selma Dohranović, Tamara Bosnić, Sanida Osmanović

ZNAČAJ I ULOGA ALTERNATIVNE MEDICINE U LIJEČENJU
SIGNIFICANCE AND ROLE OF ALTERNATIVE MEDICINE IN TREATMENT _____ 39

Selma Šošević

BIOLOŠKA AKTIVNOST SAPONINA NA PRIMJERU ZLATICE
BIOLOGIC ACTIVITY OF SAPONINS – CASE STUDY OF THE GOLDENROD _____ 48

KONTROLNA STUDIJA SLUČAJA: ISHRANA I RIZICI ZA KARCINOM DOJKE

Nurka Pranjić^{1*}, Ibrahim Gledo²

¹Katedra za Medicinu rada, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla

²Katedra za Porodičnu medicinu, Zdravstveni fakultet Univerziteta u Zenici, Crkvice 67, 72 000 Zenica

originalni naučni rad

Sažetak

Uvod: Provedene su brojne studije o ishrani i karcinomu dojke. Cilj ove kontrolne studije slučaja je analizirati povezanost načina ishrane i razvoja karcinoma dojke u žena Zeničko- Dobojskog kantona.

Metode: Studija je provedena anketiranjem 200 ženskih pacijenata u ordinacijama porodične medicine svih općina Zeničko-Dobojskog kantona. Istraživačku skupinu su činile 100 ispitanica s novootkrivenim karcinomom dojke dijagnostikovanoj po institucionalnoj kliničkoj proceduri od januara 2003. do decembra 2007. godine. Kontrolnu skupinu su činile ispitanice, njih 100 kojima nije dijagnosticiran karcinom a koje se po dobi i demografskim karakteristikama nisu značajno razlikovale od ispitanica istraživačke skupine. Podaci o ishrani su prikupljeni pomoću samo-dgovora na pitanja sadržana u Upitniku o ishrani posebno konstruisanom za ovo istraživanje. Upotrebljena je logistička regresija analizu omjera šansi prediktora ili protektora (OR) sa 95 % rasponom pouzdanosti (CI).

Rezultati: Ispitanice sa dijagnosticiranim karcinomom dojke značajno manje su upražnjavale rutinski fizičku vježbu ili aktivnosti ($P=0.016$), imale sigurnu materijalnu egzistenciju ($P=0.004$), i značajno češće bile izložene premorbidno dijagnostičkoj ekspoziciji CT (0.014) u odnosu na kontrolnu skupinu. Jedini prediktor koji se može povezati sa nastankom karcinoma dojke bio je deficit unosa šumskog voća: borovnoća, kupina, malina i ribizle ($\beta = 0,165$, CI 95 % -0.001-0.143, $P = 0,050$) i zamjenski unos vitamina A, C i E u suplementu (OTC) više od 2X godišnje ($\beta = 0,307$, CI 95 % 0,037-0,098, $P = 0,001$). U uslovima smanjene fizičke aktivnosti (selektirana varijabla) značajan protektor mogu biti vlakna u mahunarkama i drugom povrću ($\beta = -0,338$, CI 95 % -0.250-0.015, $P = 0,028$), kao i čest unos voća u ishrani posebni grejpfruta, banana ili jabuka ($\beta = 0,523$, CI 95 % -0.051-0.298, $P = 0,007$).

Zaključak: Karcinom dojke se može spriječiti unosom zdravih namirnica u prehrani, odnosno hrane bogate protektorima osobito bogate vlaknima, čestog i obilnog unosa voća i povrća, prirodnih voćnih sokova, maslina, mrkve i bijelog luka. Ne preporučujemo unos Vitamina A, C i E u suplementu jer doprinosi nastanku karcinoma dojke.

Ključne riječi: karcinom dojke, faktori prehrane, zaštitni faktori, prediktori.

Uvod

Prehrana djevojčica predškolskog uzrasta prema nekim autorima može uticati na rizik od raka dojke u odrasloj dobi. To znači da latentni period potreban za razvoj malignoma traje decenijama prije nego što postane klinički značajan (Frazier i sur., 2004; Lundquist i sur., 2007). Imigranti u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i u drugim zapadnim zeml-

jama, često mijenjaju navike u ishrani, te prave rizik za povećanu incidencu karcinoma dojke. Tradicionalna hrana većine azijskih i afričkih zemalja sadrži manje masti i uključuje prvenstveno ugljikohidrate. Ishrana bogata vlaknima pokazuje povećanje ekskrecije estrogena i njegovih metabolita stolicom i time smanjuje nivo cirkulišućeg estrogena (Adlercreutz, 2002). Bitnu ulogu igraju ukupan energetske unos, tjelesna aktivnost, dodatak antioksidan-

*corresponding author: pranicnurka@hotmail.com

ntnih tvari, kao i unos fitoestrogena u prehrani (Holmes i sur., 1999). Tradicionalna azijska ishrana sadrži takođe veću količinu prirodnih estrogena, fitoestrogena. Ovi slabi estrogeni, nađeni u soji, orasima, cijelom žitu kod odraslih žena i adolescentica mogu mijenjati efekte endogenog estrogena, izazivajući slanje signala jajnicima da reduciraju produkciju estrogena (Adlercreutz, 2002).

U prevenciji raka dojke predlaže se koristiti takozvane dobre masti, a ne loše. Dobre masti nalaze se u orašastim plodovima i sjemenkama, ribljoj masti, maslinovu ulju, lanenom ulju, ulju konoplje, kokosovom ulju ili ulju tamnog lisnatog povrća. Manje poželjne masnoće se nalaze u masti životinjskog porijekla, mesu i visokomasnim mliječnim proizvodima. Loše masti se obično nalaze u komercijalnim pekarskim proizvodima kao što su peciva, pite, krekeri, kolači, prženi krumpirići, krofne i procesirana hrana. Rafinirani proizvodi koji su česti u prehrani (na primjer, od bijelog brašna ili bijelog šećera), s malo vlakana, dovode do toga da nivo šećera u krvi padne prebrzo i mozak kao odgovor pokreće otpuštanje hormona stresa kako bi se oslobodile energetske rezerve u tijelu a da bi se povećala razina šećera u krvi (Prentice, 1996; Missmer i sur., 2002; Morimoto i sur., 2002). Unos nezasićenih masnih kiselina u maslinovom ulju, u kombinaciji sa prehranom bogatom povrćem i voćem, naročito zeljem, brokolima, keljom i kupusom, odnosno namirnicama bogatim vlaknima (najmanje 20 grama/dnevno), pšeničnih klica, raževog kruha, zobnih pahuljica i bijelog graha povezana je sa niskim rizikom za karcinom dojke (Freedman i sur., 1993).

Brokula, cvjetača i kupus mogu imati zaštitnu ulogu u nastanku raka dojke (Key i sar., 2003; Holmes i sur., 1999; Missmer i sur., 2002). Istraživanja su pokazala da žene s ranim stadijem karcinoma dojke preživljavaju duže ako im je ishrana bogata povrćem, cjelovitim žitaricama, voćem, smanjenim unosom masti mlijeka, mesnih namirnica rafiniranih namirnica i slatkiša. Uloga masti u razvoju karcinoma dojke je kontroverzna i još uvijek se

istražuje (Beth i sur.,1987; Gandini i sur., 2000). Nizak sadržaj karotinoida (ima ih u krompiru, mrkvi, dinji, špinatu, breskvi, kajisjama), vitamina A (ima ga naročito u jetri, iznutricama, jajima, maslacu, mlijeku) kao i folne kiseline siguran je rizični faktor za nastanak karcinoma dojke. Bitna uloga kao zaštitnom faktoru daje se još i vitaminu C, već u dozi od 300 mg/dan (Smith-Warner i sur., 2001).

Cilj rada je procijeniti povezanost navika, izbora i načina ishrane sa karcinomom dojke u oboljelih u Zeničko-Dobojskom kantonu.

Ispitanici i metode

Provedena je prospektivna kontrolna studija slučajeva metodom anketiranja. Instrument za istraživanje je bio samodizajnirani upitnik o ishrani i raku dojke načinjen prema saznanjima iz prethodnih istraživanja (Smith-Warner i sur., 2001; Cho i sur., 2003; Key i sur., 2003; Lundquist i sur., 2007; Dedić i Pranjić, 2008). Prvi dio upitnika sadrži pitanja o demografskim i individualnim podacima ispitanika (dob, obrazovanje, zanimanje, status zaposlenosti, financijsko stanje, zadovoljstvo s finansijskom situacijom, rutina bavljenja fizičkom aktivnošću, porodičnu istoriju oboljevanja od raka dojke, istoriju menarhe i dolazak menopauze, istoriju rađanja djece, dojenje, upotreba kontracepcije, hormonska nadomjesna terapija i jatrogena ekspoziciju rentgenskom zračenju u dijagnostičke svrhe). Drugi dio upitnika daje procjenu unosa hrane i podataka prehrani (vitamine, minerale, ljekovito bilje ili njihove ekstrakte). Kroz odgovore nikada, jedan put tjedno, 2-4 puta tjedno, 5-6 puta tjedno ili svaki dan prema Likertovoj skali je procijenjen unos voća i povrća, mesa, mlijeka, luka i ribe. Za unos vitaminima A, C i E u suplementu odgovori su se takođe odnosili na učestalost: nikada, dva puta godišnje, 5-6 puta godišnje, jednom mjesečno, dva puta mjesečno, ili svaki dan. Unos količine hrane je definiran sa: pola tanjura svježe, pržene ili kuhane mrkve; pola tanjura grejpfruta, banana, jabuka; pola zdjele

borovnice, kupina ili maline; pola tanjura: brokula, špinata, tikvica, patlidžana, zelene salate ili paprika; unos jedne zdjele graha, leće, graška ili druge hrane koja sadrži vlakna; 1-2 dcl prirodnog voćnog soka (limun, naranča, rajčica ili mrkva); 2-5 maslina. Upitnik je obuhvatio pitanja o redovnom jelovniku 13 vrsta nutritienata ili mikronutritienata, a od ispitanika se očekivao adekvatan samoodgovor na pitanja. Validnost upitnika za dosljednost podataka provjerena je preko koeficijenta Cronbach- alfa u uzorku i zadovoljavajuća je $> 75\%$ ($\alpha = 0.751$).

Eksperimentalnu skupinu su činile bolesnice sa karcinomom dojke koje se liječe u Domovima zdravlja u Zeničko-Dobojskom kantonu, a kod kojih je karcinom dojke dijagnosticiran u periodu od 1. januara 2003. godine do 31. decembra 2007. godine (100 ispitanica). Kontrolnu skupinu je činilo 100 ispitanica kod kojih nije dijagnosticiran karcinom dojke niti drugo maligno oboljenje. Ispitanice se nisu značajno razlikovale po dobi niti po drugim demografskim osobinama. Izbor ispitanica je zavisio od dobrovoljnog pristanka ispitanica na učestvovanje u studiji, kao i od opšteg stanja bolesnica koji je zavisio od težine kliničke slike oboljelih od karcinoma dojke. Ispitivanjem nisu bile obuhvaćene bolesnice sa benignim tumorima dojke i klinički nesigurne dijagnoze karcinoma dojke. Sve ispitanice su stratificirane prema dobi, obrazovanju, zanimanju, gojaznosti, primanjima i imovinskom statusu, mjestu stanovanja i socio-ekonomskom statusu. Uticaj prekomjerne težine na nastanak karcinoma dojke praćen je preko BMI (Body mass index). Korištene su sljedeće gradacije: 18.5-24.9 normalna težina, 25.0-29.9 prekomjerna težina i >30 pretilost. Prije pristupa istraživanju je provedena kratka edukacija ispitanica i pružene su informacije o ciljevima i svrsi istraživanja. Ispunjavanje upitnika je zadovoljilo etički uslov anonimnosti.

U statističkoj obradi rezultata su korištene standardne metode deskriptivne statistike (mjere centralne tendencije i mjere disperzije).

Za testiranje statističke značajnosti razlika među uzorcima su korišteni parametrijski i neparametrijski testovi signifikantnosti (χ^2 test, Studentov T-test, Z-test). Za multivarijantne korelacione analize korišteni su neparametrijski Spermanski test korelacije, Pearsonov-test korelacije i multivarijantne analize varijance standardnom regresionom analizom—ANOVA (linearna i logistična regresiona analiza), Multivarijantna regresiona analiza za koju su potencijalni protektor i prediktor- variable kao zavisne bile dihotomizirane, kao i demografski podaci (potencijalni pogoršavajući faktori). Statističke hipoteze su testirane na nivou signifikantnosti $p < 0.05$.

Rezultati

Najviše ispitanica je u starosnoj dobi od >45 godina i to u obje skupine; u eksperimentalnoj skupini ispitanica sa karcinomom 83 % i 79 % u kontrolnoj skupini bez karcinoma. Nije bilo značajnih razlika u distribuciji ispitanica prema dobi i prema skupinama ($\chi^2 = 0.57$; $P = 0.751$). Najčešće u našem uzorku od karcinoma dojke oboljevaju domaćice 52 % i penzionisane ispitanice 24%, a među zaposlenicama one iz uslužnih djelatnosti. Ispitanice eksperimentalne skupine najčešće pripadaju podskupinama sa prekomjernom težinom (pretjerana težina 50 % i gojaznost 21 %). Srednja vrijednost BMI je $M \pm$ standardna devijacija $SD = 29.09 \pm 4.024$ i prema WHO tablicama pripada kategoriji prekomjerne tjelesne težine svih ispitanica u našem uzorku. Pretilost je bila zastupljena u eksperimentalnoj skupini u 53.8 % u odnosu na 46,28 % u ispitanica kontrolne skupine. Ne otkriva se statistički značajna razlika za BMI u ispitanica obadvije skupine ($\chi^2 = 47.03$; $P = 0.125$). Dvadeset posto ispitanica oboljelih od karcinoma dojke su prethodno imali cistične promjene dojke za razliku od 12 % ispitanica kontrolne skupine. Ispitanice kontrolne skupine značajno su češće fizički aktivne i odnosu na od karcinoma dojke oboljele ispitanice ($\chi^2 = 13.88$; $P = 0.016$; Tabela 1).

Ispitanice kontrolne skupine i eksperimenta-

Tabela 1. Demografske i individualne karakteristike ispitanica prema skupinama

	Ispitanička skupina n= 100 (%)	Kontrolna skupina n= 100 (%)	p*
<i>Dobne podskupine (godine)</i>			$\chi^2 0.57, 0.751$
26-35	2 (2)	3 (3)	
36-45	15 (15)	18 (18)	
>45	83 (83)	79 (79)	
<i>Fizičko vježbanje kao rutina</i>			$\chi^2 13.88, 0.016$
nikad	37 (37)	20 (20)	
rijetko	33 (33)	49 (49)	
1X sedmično	8 (8)	9 (9)	
2 X sedmično	7 (7)	1 (1)	
3 X sedmično	2 (2)	2 (2)	
svaki dan	13 (13)	19 (19)	
<i>Indeks tjelesne mase (BMI)</i>			$\chi^2 47.03, 0.125$
pothranjenost	2 (2)	4 (4)	
idealna težina	27 (27)	33 (33)	
prekomjerna težina	50 (50)	43 (43)	
gojaznost	21 (21)	20 (20)	
<i>Status zapošljivosti</i>			$\chi^2 13.15, 0.004$
nezaposlena	46 (46)	35 (35)	
zaposlena	15 (15)	37 (37)	
penzioner	34 (34)	26 (26)	
drugo	5 (5)	2 (2)	
<i>Finansijsko stanje porodice</i>			$\chi^2 8.69, 0.192$
najbolje	1 (1)	1 (1)	
mного bolje nego u drugih	0 (0)	2 (2)	
bolje nego u drugih	10 (10)	13 (13)	
osrednje	58 (58)	68 (68)	
nešto malo lošije	18 (18)	11 (11)	
mного loše	6 (6)	2 (2)	
siromaštvo	7 (7)	4 (4)	
<i>Mjesto življenja</i>			$\chi^2 2.37, 0.306$
grad	36 (36)	47 (47)	
selo	58 (58)	46 (46)	
blizu industrijskih objekata	6 (6)	7 (7)	

Ine skupine konzumiraju tradicionalno istu vrstu hrane sa skoro podjednakom učestalošću unosa. Jedino su premorbidno pacijentice sa karcinomom pluća statistički značajno

češće uzimali preparate vitamina A, C i E u suplementu ($\chi^2 = 30.018$; $P = 0.001$; Tabela 2).

Tabela 2. Distribucija ispitanica prema učestalosti unosa određene vrste hrane sedmično po skupinama (ispitanička: oboljele od karcinoma dojke, kontrolna: nisu oboljele)

Učestalost unosa hrane sedmično	Ispitanička skupina n= 100 (%)	Kontrolna skupina n= 100 (%)	p*
<i>Pola tanjura mrkve</i>			χ^2 3.702, 0.593
nikad	2 (2)	1 (1)	
1-3X	19 (19)	17 (17)	
1X	53 (53)	57 (57)	
2-4X	15 (15)	15 (15)	
5-6X	4 (4)	1 (1)	
svaki dan	7 (7)	9 (9)	
<i>1-2 čaše cijeđenog prirodnog voćnog soka (limun, narandža, paradajz, mrkva)</i>			χ^2 8.741, 0.120
nikad	3 (3)	9 (9)	
1-3X	28 (28)	16 (16)	
1X	30 (30)	41 (41)	
2-4X	11(11)	12 (12)	
5-6X	5 (5)	4 (4)	
svaki dan	23 (23)	18 (18)	
<i>Voće i povrće</i>			χ^2 4.134, 0.530
nikad	0	1 (1)	
1-3X	6 (6)	6 (6)	
1X	13 (13)	6 (6)	
2-4X	18 (18)	22 (22)	
5-6X	7 (7)	6 (6)	
svaki dan	56 (56)	59 (59)	
<i>Pola tanjura brokola, tikvica, patlidžana, kupusa, špinata ili listova salate</i>			χ^2 9.999, 0.963
nikad	2 (2)	1 (1)	
1-3X	16 (16)	15 (15)	
1X	25 (25)	22 (22)	
2-4X	32 (32)	35 (35)	
5-6X	7 (7)	6 (6)	
svaki dan	18 (18)	21 (21)	
<i>Pola tanjura graška, leće ili buranije</i>			χ^2 2.640, 0.755
nikad	2 (2)	1 (1)	
1-3X	19 (19)	17 (17)	
1X	53 (53)	57 (57)	
2-4X	15 (15)	15 (15)	
5-6X	4 (4)	1 (1)	
svaki dan	7 (7)	9 (9)	
<i>2-5 masline</i>			χ^2 2.744, 0.602
nikad	76 (73)	73 (73)	
1-3X	12 (12)	14 (14)	
1X	10 (10)	7 (7)	
5-6X	1 (1)	3 (3)	
svaki dan	1 (1)	3 (3)	

<i>Pola tanjura borovnica, malina, brusnica, kupina</i>			χ^2 7.632, 0.178
nikad	10 (10)	21 (21)	
1-3X	47 (47)	41 (41)	
1X	27 (27)	23 (23)	
2-4X	10 (10)	10 (10)	
5-6X	0	2 (2)	
svaki dan	6 (6)	3 (3)	
<i>Pola tanjura grejpfruta, banana, jabuka</i>			χ^2 2.853, 0.723
nikad	5 (5)	4 (4)	
1-3X	11 (11)	14 (14)	
1X	19 (19)	22 (22)	
2-4X	34 (34)	24 (24)	
5-6X	5 (5)	5 (5)	
svaki dan	26 (26)	31 (31)	
<i>Riba</i>			χ^2 1.412, 0.842
nikad	9 (9)	10 (10)	
1-3X	39 (39)	39 (39)	
1X	42 (42)	42 (42)	
2-4X	8 (8)	5 (5)	
5-6X	2 (2)	4 (4)	
svaki dan	0	0	
<i>Bijeli luk</i>			χ^2 0.442, 0.994
nikad	19 (19)	19 (19)	
1-3X	20 (20)	19 (19)	
1X	26 (26)	23 (23)	
2-4X	15 (15)	16 (16)	
5-6X	3 (3)	2 (2)	
svaki dan	19 (19)	19 (19)	
<i>Vitamin A,C,E u suplementu</i>			χ^2 30.018, 0.001
nikad	29 (29)	66 (66)	
2X godišnje	15 (15)	10 (10)	
1-3X godišnje	14 (14)	5 (5)	
5-6X godišnje	3 (3)	2 (2)	
1X mjesečno	12 (12)	4 (4)	
2X mjesečno	9 (9)	2 (2)	
svaki dan	18 (18)	11 (11)	
<i>Meso (sedmični iznos)</i>			χ^2 4.197, 0.521
nikad	1 (1)	0	
1-3X	9 (9)	5 (5)	
1X	27 (27)	22 (22)	
2-4X	29 (29)	39 (39)	
5-6X	10 (10)	9 (9)	
svaki dan	24 (24)	25 (25)	
<i>Mlijeko (sedmični iznos)</i>			χ^2 8.375, 0.137
nikad	1 (1)	0	
1-3X	3 (3)	3 (3)	
1X	9 (9)	5 (5)	
2-4X	19 (19)	20 (20)	
5-6X	16 (16)	6 (6)	
svaki dan	52 (52)	66 (66)	

Upotrebom linearne regresione analize ANOVA utvrdili smo da češći unos borovnica, malina i kupina može biti značajan zaštitni faktor u razvoju karcinoma dojke (protektor;

$\beta = 0.165$, 95% CI:-0.001-0.143, P= 0.050), a unos vitamina A, C i E u suplementu značajan karcinogeni relativni rizik $\beta = 0.307$, 95% CI: 0.037-0.098, P= 0.050; Tabela 3).

Tabela 3. Povezanost između potencijalnih faktora rizika (nezavisne varijable) i karcinoma dojke (zavisne varijable) u ispitanica koje su oboljele od karcinoma dojke (n=100)

<i>Nezavisne varijable, potencijalni relativni faktori rizika i učestalost unosa određene vrste</i>	β and 95% Interval povjerenja (95%CI)*		
	β	P	95%CI
Mrkva	0.036	0.635	0.039- 0.063
Prirodni sok od voća	0.051	0.518	-0.034- 0.067
Voće i povrće	-0.033	0.682	-0.072- 0.047
Brokule ili: špinat, tikvice, patlidžani, kupus, paprike, zelena salata	-0.094	0.283	-0.099- 0.029
Grah ili: leća, grašak, buranija (vlakna u hrani)	0.028	0.713	-0.056- 0.082
Masline	-0.129	0.104	-0.146- 0.014
Borovnica, kupina, malina, brusnica	0.165	0.050	-0.001- 0.143
Grejpfrut, banana, jabuka	-0.019	0.815	-0.060- 0.047
Riba	-0.053	0.504	-0.108- 0.053
Bijeli luk	-0.002	0.976	-0.044- 0.042
Vitamin A,C,E u suplementu	0.307	0.001	0.037- 0.098
Meso	-0.084	0.256	-0.090- 0.024
Mlijeko	-0.094	0.191	-0.100- 0.020

Kad se ne prakticira fizička aktivnost protektori karcinoma dojke mogu biti učestaliji unos hrane bogate vlaknima ($\beta = 0.338$, 95 % CI:-0.225-0.015, P= 0.028), i česta konzumacija banana, grejpfruta i jabuka ($\beta = 0.523$, 95%CI:-0.051-0.298, P= 0.007). U vrijeme ekspozicije životnim i stresorima na radnom mjestu i kumuliranog distresa trebalo bi povećati unos slijedećih namirnica koji bi te osobe mogli za-

štititi od razvoja karcinoma dojke: unos mrkve, prirodnog voćnog soka, hrane bogate vlaknima i unosom malina, kupina i borovnice. S druge strane, pogoršavajući faktori rizika za karcinom su deficit unosa: maslina (0.001), unosa grejpfruta, banana i jabuka (P= 0.041), bijelog luka (P= 0.050), unos mesa (P= 0.032) i mlijeka (P= 0.021; rezultati nisu prikazani).

Tabela 4. Povezanost između potencijalnih faktora rizika (nezavisne varijable) i karcinoma dojke (zavisne varijable) u ispitanica koje trpe psihološki distres i koje su oboljele od karcinoma dojke (n=100)

Nezavisne varijable, potencijalni relativni faktori rizika i učestalost unosa određene vrste	β and 95% Interval povjerenja (95%CI)*		
	β	P	95%CI
Mrkva	0.463	0.021	-0.026- 0.275
Prirodni sok od voća	0.650	0.012	0.046- 0.319
Voće i povrće	-0.345	0.074	-0.250- 0.013
Brokule ili: špinat, tikvice, patlidžani, kupus, paprike, zelena salata	-0.093	0.646	-0.186- 0.119
Grah ili: leća, grašak, buranija (vlakna u hrani)	0.701	0.007	0.077- -0.414
Masline	-0.858	0.001	-0.539- 0.171
Borovnica, kupina, malina, brusnica	0.985	0.001	0.191- 0.535
Grejpfrut, banana, jabuka	-0.433	0.041	-0.256- 0.006
Riba	-0.204	0.235	-0.242- 0.065
Bijeli luk	-0.463	0.050	-0.250- 0.002
Vitamin A,C,E u suplementu	0.131	0.450	-0.046- 0.098
Meso	-0.427	0.032	-0.328- 0.017
Mlijeko	-0.532	0.021	-0.375- 0.036

*ANOVA Linerna regresiona analiza

Diskusija

Često pitanje koje žene postavljaju liječnicima i nutricionistima je kako one mogu spriječiti pojavu raka dojke ili kako bi trebale živjeti da do raka dojke ne dođe? Naravno, to je jedno od najtežih pitanja, ali i odgovora. Kako uskladiti rano rađanje i dugo dojenje, kako odrediti početak i kraj menstrualnog ciklusa, kako jesti samo zdravu hranu, kako izbjeći stres ili hormonsku terapiju, kako izbjeći ozračivanje i kako živjeti tamo gdje ima manje raka dojke? Poznato je da se žene koje jedu hranu bogatu vlaknima (grah, buraniju, grašak ili leća), najmanje dva put sedmično mogu zaštititi od nastanka raka (Cho i sur., 2003; van den Brandt i sur., 2000). To je također u skladu sa rezultatima našeg istraživanja. Nedostatak voća i povrća znači i nedostatak važnih antioksidanata, bez kojih će slobodni radikali u tijelu najaviti vojni udar i napraviti rizik od karcinoma. Osim prehrane, mnoge će iznenaditi da se vrlo visoko na ljestvici učinkovitih metoda zaštite od karcinoma nalazi i mediteranska navika kratkotrajnog dnevnog sna zvana „siesta“ (Mattison i sur., 2004; Terry i sur., 2002). Desetak minuta takve pauze bit će dovoljno za oslobađanje od

nakupljenog stresa, oporavak organizma i prikupljanje snage za ostatak dana (Terry i sur., 2001).

Njemački biolog Otto Heinrich Warburg dobio je Nobelovu nagradu za medicinu, za otkriće u vezi sa metabolizmom zloćudnih tumora koji velikim dijelom ovisi o potrošnji glukoze. Kad jedemo šećer ili bijelo brašno, razina glukoze u krvi naglo raste. Tijelo odmah proizvodi inzulin, ali i molekule koje potiču razvoj kanceroznih stanica. No prirodni zaslađivači poput agavina sirupa, stevije i ksilitola nemaju štetnih učinaka ili još bolje svjež voće (Bianchini i sur., 2002). Unos jednostavnih ugljikohidrata povećava rizik od raka dojke. Količina ugljikohidrata koje žena unosi, kao i glikemijskih opterećenja njezine prehrane, može povećavati rizik oboljevanja od raka dojke. Koncept glikemijskog opterećenja temelji se na činjenici da različiti ugljikohidrati imaju različite učinke na šećer u krvi. Bijeli hljeb i krompir imaju visok glikemijski indeks, što znači da oni imaju tendenciju da uzrokuje brz porast šećera u krvi. Ostali ugljikohidrati, kao što su visokovlaknaste žitarice ili grah mogu stvoriti postupnu promjenu jer imaju nizak glikemijski indeks (Cho i sur., 2005; Bianchini i sur., 2002; Mat-

tison i sur., 2004; Terry i sur., 2002). Dobar raspored dnevnih obaveza i kvalitetan odmor posebno su važni za uspješnu borbu protiv stresa, a povezanost stresa i karcinoma odavno je poznata. Nikako ne treba zanemariti tjelesnu aktivnost: tjelovježbom se rješava nagomilanih toksina, ali i potiče izlučivanje brojnih hormona, među kojima su mnogi odgovorni za smanjenje stresa i borbu protiv depresije, a sve to jača imunitet i samim time smanjuje šanse za sve bolesti, pa tako i za nastanak karcinoma (Cho i sur., 2003; van den Brandt i sur., 2000). Dugoročni stres uzrokuje potištenost i tjeskobu, a neki smatraju da može izazvati i rak, no za to još nema čvrstih dokaza. Ipak, stres može potaknuti nezdrava ponašanja kao što su pušenje, prejedanje i prekomjerno pijenje alkohola, te tako posredno povećava rizik od raka. Nijedan psihološki faktor dosad nije izdvojen kao uzrok raka, no toj bolesti najskloniji su ljudi koji postiskuju emocije i snažnije reaguju na stres (Cho i sur., 2005). Istraživanja su pokazala da hrana poput složenih ugljikohidrata (cjelovite žitarice, mahunarke, integralni kruh, orasi, sjemenke, voće i povrće) pomažu smanjiti stres, dok kafa, alkohol i rafinirani ugljikohidrati (bijeli kruh, bijela riža, tjestenina od bijelog brašna i krumpir) povećavaju nivo hormona stresa (Liu i sur., 2001; Toniolo i sur., 2001; Liu i sur., 2002). Naši rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora. Konzumacija mrkve, prirodnog voćnog soka i hrane bogate vlaknima smanjuju rizik oboljevanja od karcinoma dojke u uslovima distresa. Jedna od najbitnijih stvari je da si ne dopustite preveliku glad, jer to izaziva pad šećera u krvi koji pogoduje stresu. Niski nivoi šećera u krvi sami po sebi stvaraju stres na tijelo i doprinose tjelesnoj i emocionalnoj iscrpljenosti, sagorijevanju adrenalina i dominaciju kortizola odnosno hroničnom umoru. Jedući tri obroka dnevno i dva do tri mala (“snack”) zalogaja koji su dobro raspoređeni tijekom dana održavate ravnotežu šećera u krvi i smanjujete teret na adrenalinske žlijezde. Time će se izbjeći usponi i padovi šećera u krvi (Prentice, 1996; Frazier i sur., 2004)).

Brojna istraživanja su se bavila odnosom ishrane bogate mesom i mliječnim proizvodima i rizika za nastanak karcinoma dojke. Tretli i Gaard u svojim rezultatima nisu našli značajnu povezanost između ishrane bogate mesom, crvenim mesom, bijelim mesom, kao i mlijekom i mliječnim proizvodima i povećanog rizika za karcinom dojke (Tretli i Gaard). Mesa u ishrani se ne trebamo odreći, nego pokoji mesni obrok zamijeniti mahunarkama ili jednostavno smanjiti komade mesa u tanjuru, posebno crvenog. To je u skladu sa našim istraživanjem. To objašnjava i činjenicu da naše ispitanice u uslovima lošeg imovinskog statusa i nisu unosile raznovrsnu hranu te bi im stoga u uslovima distresa protektori mogli biti povećan unos mesa i mlijeka, bijelog luka, banana, grejpfruta i jabuka, a posebno kupina, malina, borovnica i maslina. Općenito, u današnjoj se kulturi odmor i san podcjenjuju, pa se zapadna kultura već godina naziva kulturom neispavanih. Nije važno samo koliko spavamo, nego i kada, pa su tako zdraviji oni koji imaju čvršću (pravilniju) strukturu dana, tj. svi koji barem pet dana u tjednu liježu između 23 sata i jedan poslije ponoći, a ustaju između šest i devet sati ujutro (Terry i sur., 2002). Možemo nastojati izbjegavati faktore rizika: ne pušiti, ne konzumirati veće količine alkohola, ne jesti masnu hranu, nemati višak kilograma, ne prekidati trudnoću, ne radati u poznijim godinama, izbjegavati stres, no na većinu negativnih faktora možemo malo ili nikako utjecati. Istraživanja u svijetu o vezi ishrane i karcinoma dojke pokazuju da određeni način ishrane koji podrazumijeva povećan unos životinjskih masti i mesa, kao i određeni način pripremanja hrane (roštiljanje, pečenje i kuhanje proteinskih namirnica) povećava rizik za nastanak karcinoma. Sa druge strane ishrana bogata vlaknima, nezasićenim masnim kiselinama, voćem i povrćem, kao i povećanom količinom vitamina A i C povezana je sa smanjenim rizikom za razvoj karcinoma dojke (Liu i sur., 2002; Elias i sur., 2004; Tretli i Gaard, 1996). Naše istraživanje djelimično je u skladu s tim rezultatima, a dijelom se razilazi sa njima. Tako je

po našim rezultatima smanjen unos borovnica, malina i kupina značajan faktor rizika za nastanak bolesti, a povećan unos može biti značajan zaštitni faktor. Povećan unos vitamina A, C i E u suplementu je značajan relativni rizik za karcinom dojke. Do sličnih rezultata došli su i autori koji su u Tuzlanskom kantonu istraživali riziko faktore za nastanak karcinoma pluća (Dedić i Pranjić, 2008).

Zaključak

Rak dojke može se spriječiti pravilnim izborom i unosom zaštitnih faktora u prehrani. Posebno se to odnosi na vlakna u grahu i grašku. Značajni protektori od raka dojke su banane, jabuka, borovnica, kupinai malina, ali ne i vitamini A, C, E u suplementu. Veliki broj ljekara često i lako pošalju pacijenticu na mamografiju, ali rjeđe odvoje vrijeme na unapređenje njenog zdravlja i savjet o načinu smanjivanja rizika od te opake bolesti. U pristupu primarnoj prevenciji karcinoma dojke za kojeg se vjeruje da je etiološki multifaktori-jalna bolest, cilj je smanjiti ili eliminisati rizik ili moguće faktore rizika.

Literatura

- Adlercreutz H (2002) Phyto-oestrogens and cancer. *The Lancet Oncology*. 3: 364-73.
- Beth M, Berger MR, Aksoy M, Schmahl D (1987) Comparison between the effects of dietary fat level and of calorie intake on methyl-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in female SD rats. *Int J Cancer*. 39:737-744.
- Bianchini F, Kaaks R, Vainio H (2002) Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obes Rev*. 3:5-8.
- Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC (2003) Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 95:1079-1085.
- Cho E, Spiegelman D, Hunter D, Chen WY, Willett WC (2003) Pre-menopausal Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, Glycemic Load, and Fiber in Relation to Risk of Breast Cancer. Toronto: American Association for Cancer Research.
- Dedić S, Pranjić N (2008) Dietary factors as protectors and predictors for lung cancer: survey control study. *HealthMed*. 4(2): 198-205.
- Elias SG, Peeters PH, Grobbee DE, van Noord PA (2004) Breast cancer risk after caloric restriction during the 1944-

1945 Dutch famine. *J Natl Cancer Inst*.96:539-546.

Frazier AL, Li L, Cho E, Willett WC, Colditz GA (2004) Adolescent diet and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control*. 15:73-82.

Freedman LS, Prentice RL, Clifford C (1993) Dietary fat and breast cancer: where we are. *J Natl Cancer Inst*.85:764-765.

Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P (2000) Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer*. 36 (5): 636-46.

Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Hankinson SE, Speizer FE, Rosner B, Willett WC (1999) Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA*. 281:914-920.

Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al (2003) Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 95:1218-1226.

Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, et al (2001) Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:560-566.

Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM (2002) Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 75:492-498.

Lundquist E, Kaprio J, Verkasalo PK, Pukkala E, Koskenyuo M, Soderberg KC, Feychting M (2007) Co-twin control and cohort analysis of body mass index and height in relation to breast, prostate, ovarian, corpus uteri, colon and rectal cancer among Swedish and Finnish twins. *Int J Cancer*. 121(4):810-8.

Mattisson I, Wirfalt E, Johansson U, Gullberg B, Olsson H, Berglund G (2004) Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer: a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer*. 90:122-127.

Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al (2002) Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*. 31(1): 78-85.

Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, et al (2002) Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States) Cancer Causes Control. 13:741-751.

Prentice R (1996) Measurement error and results from analytic epidemiology: dietary fat and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 88:1738-1747.

Smith- Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, et al (2001) Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer*.92:767-774.

Terry P, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE (2002) No association among total dietary fiber, fiber fractions, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 11:1507–1508.

Terry P, Suzuki R, Hu FB, Wolk A (2001) A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10:1281–1285.

Terry P, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE (2002) Dietary carotenoids and risk of breast cancer. *Am J Clin Nutr.* 76:883–888.

Toniolo P, Van Kappel AL, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Kato I, Shore RE, Riboli E (2001) Serum carotenoids and breast cancer. *Am J Epidemiol.* 153:1142–1147.

Tretli S, Gaard M (1996) Lifestyle changes during adolescence and risk of breast cancer: an ecologic study of the effect of World War II in Norway. *Cancer Causes Control.* 7:507–512.

van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, et al (2000) Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 152:514–527.

A CASE CONTROL STUDY OF DIET AND THE RISKS OF BREAST CANCER

Nurka Pranjić^{1*}, Ibrahim Gledo²

¹Department of Occupational Medicine, Medical faculty University of Tuzla, Univerzitetska 1, 75 000 Tuzla

²Department of Family medicine, Health Care Faculty University of Zenica, Crkvice 67, 72 000 Zenica

original scientific paper

Summary

Background: Numerous studies have observed dietary risk factors for breast cancer. We investigated the association between dietary intake factors as breast cancer risks or protectors in a case-control study in industrial Zenica- Doboj Canton in Bosnia and Herzegovina.

Methods: A case control study and family ambulatory based survey was completed by 200 female patients. New breast cancer among subjects of experimental groups (n=100) was diagnosed from 1. January 2003 to 31 December 2007 using institutional clinically procedure to breast cancer diagnosis. Data were obtained using a self-rated questionnaire on diet and various food intakes as breast cancer predictor or protector. Logistic regression was used to compute odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI) and a full assessment of confounding was included in analysis.

Results: There are significant differences between groups for physical activity (P=0.016), secure existence (P=0.004) and exposure to CT (0.014). Among nutritional factors, the one serving as predictor for development of breast carcinoma was deficiency of intake of blueberry, blackberry and raspberry ($\beta=0.165$, CI 95% -0.001-0.143, P=0.050) and intake Vitamine A, C, and E more than 2 times yearly in supplements ($\beta=0.307$, CI 95% 0.037-0.098, P=0.001). In case of reduced physical activity significant protectors can be fibers in food ($\beta= -0.338$, CI 95% -0.250-0.015, P=0.028) and often intake fruits as are grapefruit, banana or apple ($\beta=0.523$, CI 95% -0.051-0.298, P=0.007).

Conclusion: Breast cancer can be prevented by consumption of adequate (healthy) food intake rich for protective factors especially: fibers in food, fruit juice, olives, fruit and vegetable, carrots and garlic. But not recommend intake of Vitamin A,C, and E in supplement because it could be predictor of breast cancer.

Key words: breast cancer, dietary factors, protectors, predictors.

NUTRITIVNI TRETMAN GIHTA

Midhat Jašić^{1*}, Sanela Mureškić², Senada Selmanović³, Duška Bećirović⁴, Ramzija Cvrk¹

¹Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, BiH

²Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska 7, 75 000 Tuzla, BiH

³JZU Dom zdravlja Tuzla, A.Herljevića 1, 75 000 Tuzla, BiH

⁴JZU Dom zdravlja Živinice, 1. Ulica 57, 75 270 Živinice, BiH

originalni naučni rad

Sažetak

Urični arthritis (giht, uložni) je sistemska bolest, a najčešće se ispoljava na zglobovima. Nastaje kao posljedica povećane koncentracije urične kiseline u krvi koja kristalizira u formi mononatrijevog urata, akumulirajući se u zglobovima, tetivama, te u okolnim tkivima. Nastali kristali pokreću lokalne imunološki posredovane upalne procese u tkivima. Urična kiselina nastaje složenom endogenom enzimski posredovanom razgradnjom purina ali i drugih jednostavnih metabolita.

Purini su komponente nukleoproteina, a nalaze se u različitim količinama u većini vrsta hrane. Ograničenje egzogenog unosa purina sa hranom smanjuje mogućnosti stvaranja urične kiseline, reducira metabolički stres i nastanak upalnih procesa. Prema nivou sadržaja purina hrana se može podijeliti na hranu sa visokim sadržajem (100 do 1000 mg purina/100 g), hranu sa srednjim (10 do 100 mg purina /100 g) i hranu sa niskim sadržajem purina. Način ishrane samo dijelom može uticati na tretman bolesti. Tradicionalno, dijeta sa vrlo niskim egzogenim unosom purina preporučuje se u akutnim stanjima uz medicinski tretman.

Nutritivni tretman bolesti treba biti bazirana na smanjenju tjelesne mase, primjerenom unosu ugljičnih hidrata, smanjenom unosu zasićenih masnoća i holesterola, primjerenom u unosu proteina, povećanim unosom tekućine i eliminacijom konzumiranja alkohola. Nutritivni tretman može dati značajnu podršku medicinskom tretmanu bolesti.

Ključne riječi: urični arthritis, giht, purini, eliminacione i preporučene dijete.

Uvod

Purini su najrasprostranjenija jedinjenja u prirodi jer ulaze u sastav DNA i RNA svih stanica biljnog i životinjskog svijeta. Njihovu hemijsku strukturu čini pirimidinski i imidazolski prsten. Svakodnevno se unose u organizam sa većinom vrste hrane. Tokom probave nukleinske kiseline (DNA i RNA) iz hrane prolaze kiselu sredinu želudca i većinom se razgrađuju u duodenumu pod djelovanjem pankreasnih nukleaza (DNA-aze i RNA-aze) i intestinalnih fosfodiesteraza na nukleotide. Nukleotidi ne mogu proći ćelijsku membranu, pa se hidroliziraju do nukleozida uz pomoć nukleotidaza i nespecifičnih fosfataza. Nuk-

leozidi se mogu direktno apsorbovati u intestinalnoj mukozi ili se prvo razložiti na slobodne baze i ribozu ili ribozu-1-fosfat uz pomoć nukleozidaza i nukleozid-fosforilaza (Voet, 2004). Slobodne baze se mogu upotrijebiti za sintezu purina „spasilačkim putem“, mada je moguća i sinteza „de novo“. Biosinteza purina u organizmu je definisana metaboličkim putevima. Purini su značajni jer ulaze u sastav: DNA, RNA, koenzima (NAD⁺ i NADP⁺-vitamin B3, FAD-vitamin B2 i CoA-vitamin B5), cAMP (posrednik djelovanja brojnih hormona), ATP (univerzalni nosilac energije u biološkim sistemima).

Hrana može da sadrži različite količine purina. Najviše purina sadrže: iznutrice, džigerica,

sardina, neke vrste školjkaša, grah, karfiol itd. U hrani se mogu pojaviti i slobodni nukleotidi naročito u svježem kolo-strumu.

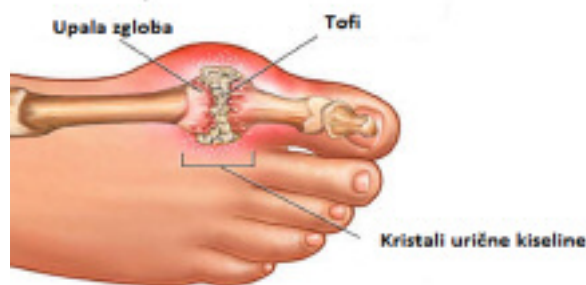
Purini se kod čovjeka razlažu do urične kiseline. Svi sisari osim primata izlučuju alantoin, koji nastaje oksidacijom urata. Normalna razina urične kiseline (*acidum uricum*) je oko 300 $\mu\text{mol/L}$. Najčešća bolest koja nastaje kao posljedica povećane koncentracije urične kiseline je giht, podagra, uložni ili urički artritis. Incidenca oboljelih od gihta je 1.9 za žene i 4.0 za muškarce na 1000 stanovnika, sa tendencijom rasta svake godine (Choi i sur., 2010).

Nutritivni tretman gihta

Uzroci i patofiziologija gihta

Giht, jedna od najstarijih bolesti u historiji, je poremećaj metabolizma purina u kojoj se nenormalno velike količine urične kiseline nakupljaju u krvi (hiperuricemija). Kao posljedica toga se formira mononatrijev urat i taloži u formi tofija u malim zglobovima i okolnom tkivu (slika 1). Giht je često praćen sa bubrežnom bolešću kao i nefrolitijazom, koju uzrokuje urična kiselina (Mahan i sur., 2004). U hroničnom gihtu, klasično mjesto deponovanja je uška, a još češće nožni palac ili lakat. Bolest, koja se najčešće javlja poslije tridesetipete godine života i pretežno kod muškaraca, karakteriše iznenadni i akutni napad lokalizirane artritične boli i obično počinje u nožnom palcu i nastavlja se uz nogu (Mahan i sur., 2004). Akutni napadaj uričnog artritisa traje 10 do 15 dana, najviše tri tjedna. Stanka između napadaja uričnog artritisa traje različito dugo, čak i dvadeset godina. U većine bolesnika napadaji se javljaju dva do tri puta godišnje, a kod nekih bolesnika i više puta na dan (Jajić, 1995). Ovi istaloženi urati mogu uništiti tkivo zgloba i dovesti do hroničnih simptoma artritisa (Mahan i sur., 2004). Oslobođeni kristali privlače ćelije, aktiviraju komple-ment i stvaranje C3a i C5a, što dovodi do akumulacija neutrofila i makrofaga u zglobu i sinovijalnoj membrani. Fagocitoza

kristala pokreće oslobađanje toksičnih slobodnih radikala i leukotriena B₄. Razgradnja neutrofila dovodi do oslobađanja destruktivnih lizozomnih enzima. Makrofagi također učestvuju u oštećenju zgloba. Poslije fagocitoze kristala urata oni sekretuju različite proin- flamatorne medijatore, kao što su IL-1, IL-6, IL-8, i TNF- α . Oni sa jedne strane, pojačavaju zapaljenski odgovor, a sa druge aktiviraju sinovците i ćelije hrskavice da oslobađaju proteaze (npr. kolagenazu) i izazivaju oštećenje tkiva (Djordjević-Denić, 2004).



Slika 1. Giht (Hollenstein, 2009)

Figure 1. Gout (Hollenstein, 2009)

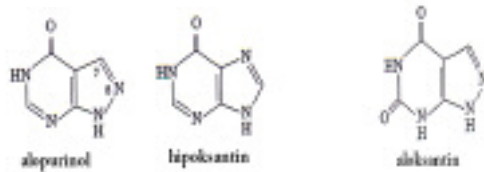
Jedna od pratećih bolesti gihta je pretilost (Schlesenger i Schumacher, 2001). Povećanje visceralnog masnog tkiva pogoršava rizik inzulinske rezistencije u gihtu i može imati za posljedicu povećan rizik za aterosklerozu (Takahaski i sur., 2001). Ketoza, povezana sa gladovanjem ili nisko-ukljikohidratne dijeta također može prouzrokovati napad. Kako bolest napreduje simptomi se javljaju češće i duži su. Površinske ozljede ili nenaviknuto naprezanje može izazvati epizode napada, kao i prekomjerna konzumacija hrane, pića i naporne vježbe (Mahan i sur., 2004).

Medicinski tretman gihta

Giht se liječi lijekovima koji povećavaju izlučivanje urične kiseline (urikozurici) ili lijekovima koji sprječavaju stvaranje urične kiseline (urikostatici). Urikozurici (probenecid i sulfipirazon) smanjuju nivo urične kiseline u krvi eliminacijom preko bubrega (Emmerson, 1996). Alopurinol (urikostatik)

inhibira produkciju urične kiseline. Alopurinol je strukturni izomer hipoksantina koji inhibiše enzim ksantin-oksidadazu pomoću koje se ksantin i hipoksantin oksidišu u uričnu kiselinu (Varagić i Milošević, 2005). Strukture alopurinola, hipoksantina i aloksantina prikazane su na slici 2.

Zanimljivo je da alopurinol najprije djeluje kao supstrat, a zatim kao inhibitor ksantin-oksidadaze. Taj enzim oksidira alopurinol u aloksantin, koji onda ostaje čvrsto vezan u aktivnom mjestu.



Slika 2. Hemijske strukture alopurinola, hipoksantina i aloksantina (Voet, 2004)

Figure 2. Chemical structure of alopurinol, hypoxanthine and alloxanthin (Voet, 2004)

Zbog vezanja aloksantina, atom molibdena u ksantin-oksidadazi ostaje u oksidacijskom broju +4, umjesto da se vrati u oksidacijski broj +6 (Stryer, 1991). Probenecid i sulfinpi-razon se često koriste u kombinaciji sa kolhicinom, lijekom koji nema veze sa metabolizmom purina, ali je dokazano da ublažava bol kod uričnog artritisa (Emmerson, 1996). Kolhicin je alkaloid izolovan iz biljke *Colchicum autumnale* (jesenji šafran). Kolhicin se vezuje za mikrotubularni protein tubulin, sprječava njegovu polimerizaciju, a time prouzrokuje inhibiciju migracije leukocita i fagocita. Kolhicin također inhibiše nastajanje leukotriena B₄. Istim ovim mehanizmom kolhicin inhibiše proces zapaljenja, ali prouzrokuje i neželjene efekte (Varagić i Milošević, 2005). Kolhicin je najdjelotvorniji kod akutnog gihta ali može biti koristan i kao prevencija ako se uzima u periodu bez simptoma. Drugi antiinflamatorni lijekovi, kao što su indometacin i fenilbutazon, se ponekad koriste u akutnom napadu gihta. NSAID se koriste ako nus-efekti nisu previše štetni (Emmerson, 1996).

Nutritivni tretman

Sadržaj purina u mnogim namirnicama je poznat, ali još uvijek nije tačno utvrđena njihova bioraspodjelivost koja je različita za različite vrste namirnica. Pošto postoje različite vrste purina, svaki od njih različito utiče na nivo urične kiseline u krvi (Konshim, 2009). Bolesnicima se preporučuje izbjegavanje hrane koja sadrži najveće koncentracije purina, a to su mesni proizvodi i riba. Sadržaj purina u pojedinim namirnicama je dat u tabelama 1 do 5 (Siegfried i sur., 2008).

Tabela 1. Sadržaj purina u mesu i ribi (Siegfried i sur., 2008)

Table 1. Purine content in meat and fish (Siegfried et al., 2008)

Namirnica	Purini (mg / 100 g)
Sardina	480
Teleća jetra	460
Pastrmka	334
Tuna	297
Pileća jetra	243
Piletina (prsa s kožom)	175
Losos	170
Teleći kotlet	140
Dagnje	120

Tabela 2. Sadržaj purina u povrću i žitaricama (Siegfried i sur., 2008)

Table 2. Purine content in vegetables and cereals (Siegfried et al., 2008)

Namirnica	Purini (mg/ 100g)
Grah	128
Grašak	109
Gljiva	92
Brokula	81
Prasa	74
Špinat	57
Karfiol	51
Raž	51
Pšenica	50
Kelj	48
Kupus	37

Iako se giht tradicionalno liječio dijetnom hranom bez purina, danas su lijekovi zamijenili

potrebu za strogim ograničenjem kod dijeta. Endogena urična kiselina, nastala u metabolizmu razlaganjem purina, obuhvata 85 % svih urata iz čega proizilazi da utjecaj dijete nije velik (Mahan i sur., 2004). Dije-tnom hranom bez purina u prosjeku se koncentracija urične kiseline u serumu redu-cira od 59,48 do 71,37 $\mu\text{mol/L}$. Zbog toga dijetna hrana siromašna purinima ima ograničenu vrijednost. No, bolesnicima ipak treba preporučiti hranu siromašnu purinima, uzimanje mnogo tekućine (vode) i izbjega-vanje alkohola (Jajić, 1995). Unos tekućine (3 litre na dan) pomaže u izlučivanju urične kiseline i smanjuje mogućnost formiranja uričnih kamenaca (Mahan i sur., 2004). Uzi-manjem tri litra tekućine (vode) postižu se optimalne pH vrijednosti i specifična težina mokraće, a na taj se način sprječava odlaga-nje urata u izvodne bubrežne puteve. Osobito je važno piti velike količine tekućine prvih deset do petnaest dana uzimanja i urtikozu-rika i urtikostatika (Jajić, 1995).

Pošto ekskreciju urične kiseline mogu smanjiti masti, a povećati ugljikohidrati, dijeta koja se primjenjuje bi trebala da sadrži dosta ugljikohidrata (40 % do 60 % kalorija), a da bude siromašna u mastima (ispod 30 % kalorija), ograničena sadržajem holesterola (< 300 mg na dan) i umjerena u sadržaju prote-ina. Tradicionalno, ograničenja u hrani koja sadrže purine je bila preporučivana u stanjima akutnog gihta kako bi se izbjeglo dodavanje egzogenih purina na već posto-jeći visok nivo urične kiseline. Kada je ograničen unos purina, u teškom gihtu, ograničenja bi trebala da budu od 100 do 150 mg na dan. Tofu (sojin sir) je predložen kao poželjan izvor proteina pacijen-tima sa gihtom. Dokazano je da tofu povisuje konce-ntraciju proteina plazme i povećava izluči-vanje urične kiseline (Mahan i sur., 2004). Etanol povećava produkciju urične kiseline ali ne izaziva uvijek napad gihta. Pacijentu se treba savjetovati da ne konzumira alkohol (Mahan i sur., 2004). Ako se pije alkohol (pivo, vino, žestoka pića), povećava se urična kiselina u serumu zbog oksidacije etanola u mliječnu kiselinu, koja smanjuje

izlučivanje urične kiseline bubrežima (Jajić, 1995).

Namirnice iz tabele 3 su eliminacione kod akutnog napada gihta (Mahan i sur., 2004), dok se namirnice iz tabele 4 se mogu konzumirati dnevno u periodu između napada i to u sljedećim količinama :

- jedna porcija (2 ili 3 oz, odnosno 56,7 g ili 85 g) mesa, ribe ili peradi ili

- jedna porcija (polu šolje) povrća (Mahan i sur., 2004).

Namirnice iz tabele 5 mogu se koristiti svaki dan (Mahan i sur., 2004).

Tabela 3. Namirnice sa visokim sadržajem purina (100 mg do 1000 mg/100 g hrane)

Table 3. Foods with high content of purine (100 mg to 1000 mg/100 g of food)

Srdela, sardina	Teleće iznutrice
Skuša	Sjeckano meso
Losos	Čorbe i bujoni od mesa
Svinjetina, govedina	Jarebica
Mozak	Školjke
Srce	Rakovi, škampi
Brizla	Alkohol, posebno PIVO
Bubrezi	Kvasac (pekarski i pivski)

Tabela 4. Namirnice sa umjerenim sadržajem purina (10 do 100 mg purina /100 g hrane)

Table 4. Foods with moderate content of purine (10 to 100 mg purine /100 g of food)

Meso i riba	Povrće
Riba (osim iz tabele 3)	Šparoga
Perad	Grah, sušeni
Meso (osim iz tabele 3)	Sočivo
	Gljive
	Grašak, sušeni
	Špinat

Tabela 5. Namirnice sa niskim sadržajem purina

Table 5. Foods with low content of purine

Povrće (osim u tabeli 2)	Riža
Maslac ili margarin (ograničeno)*	Sladoled
Šećer i Kolači	Mlijeko, jogurt
Jaja (1)	Salate
Žitarice i proizvodi od njih	Čaj (zeleni)
Sir	Ulje
Masti (ograničeno)*	Masline
Voće (jabuka, narandža,banana...)	Kikiriki

*Preporučena ograničena upotreba zbog sadržaja masti

Preporučeni dodaci prehrani

Nutritivnom tretmanu gihta preporučuje se i konzumacija dodataka prehrani u formi antioksidanasa, naročito vitamina C (Choi i sur., 2009). Iako sama urična kiselina u normalnim i blago povišenim vrijednostima ima antioksidantnu ulogu u krvnim sudovima (Ames i sur., 1981), u stanjima hiperuricemije se preporučuje upotreba antioksidanata kao dodataka prehrani, gdje vitamin C zauzima prvo mjesto. Unos 1500 mg vitamina C smanjuje rizik od gihta za oko 45 %, u odnosu na unos od 250 mg dnevno (Choi i sur., 2009). Zbog nastalih upalnih procesa u tkivima preporučuje se upotreba omega-3 masnih kiselina. U eksperimentu sa ljudskom i goveđom krvi, bolesnika sa artritisom je dokazano da upotreba EPA (eikozapentano-ična kiselina) smanjuje nivo mRNA i proteina neophodnih za sintezu ciklooksigenaze2 (COX2) (Hurst i sur., 2009). Ciklooksigenaza 2 (COX 2) je enzim odgovoran za nastajanje medijatora upale (Varagić i Milošević, 2005). Od minerala Se ulazi u sastav enzima glutation-peroksidaze, koji djeluje antioksidativno, preporučena doza je 77 µg. Zn ima ulogu u rastu i razvitku organizma, jačanju imunološkog sistema, te štiti stanicu od oštećenja (Jašić, 2006).

Biljna terapija

U liječenju akutnih napada gihta (podagre, uričkog artritisa), i danas se upotrebljavaju standardni preparati droga. Tradicionalno se koristilo sjeme i krtola mrazevca–jesenjeg šafrana (*Colchici semen et tuber*) koji sadrži već pomenuti alkaloid kolhicin. Međutim u većim dozama kolhicin je jak otrov pa mu je primjena ograničena (Lukić, 1985).

Učinkovite su i sve one droge koje djeluju diuretično jer na taj način pospješuju izlučivanje urične kiseline, a to su: preslica (*Equisetum arvense*) koja sadrži saponin ekvize-tonin, kopriva breza (*Betulla pendulla*), koja sadrži betulin, (*Urtica dioica*), bundeva (*Cucurbita pepo*) (Lukić, 1988). Bromelein iz ananasa (*Ananas comosus*) uziman na prazan

želudac u dozi od 125 do 250 mg također pomaže kod gihta (Integrative Medicine, 2000).

Materijali i metode

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je bio utvrditi utjecaj prehrane i drugih faktora na pacijente oboljele od gihta.

Ispitanici

Istraživanje je urađeno u Javnoj Ustanovi "Dom Zdravlja Tuzla" i Javnoj Ustanovi "Dom Zdravlja Srebrenik". Ispitanici su bile osobe oboljele od gihta na području Tuzlanskog kantona (TK). Istraživanje je urađeno na 13 ispitanika koji su prepoznati u 3 tima obiteljske/porodične medicine, što obuhvata oko 5000 pacijenata.

Metode

Za istraživanje je korišten upitnik, koji se sastojao od 14 pitanja. Upitnik je sastavljen na bazi kriterija medicinskog i nutritivnog tretmana gihta. Pitanja su se odnosila na osnovne podatke o bolesnicima, vjerovatnoći utjecaja nasljednog faktora te stepen fizičke aktivnosti oboljelih osoba. Najveći broj pitanja se odnosio na prehrambene navike, koje mogu pozitivno ili negativno utjecati na stanje oboljelih.

Rezultati i rasprava

Od ukupno obojelih od gihta svi oboljeli su bili u starosnoj dobi od 50 do 60 godina starosti (40 %) i od 60 do 70 godina starosti (60 %). Oboljeli su dominantno bili muškarci (90 %). Prosječna starosna dob ispitanika je 60,15 godina. Povećan indeks tjelesne mase (BMI) imalo je 90 % ispitanika i to: I-stupanj pretilosti 60 % ispitanika i II-stupanj pretilosti 30 % ispitanika, dok je svega 10 % ispitanika imalo normalnu uhranjenost (slika 3). Prosječan BMI ispitanika je 29,187.

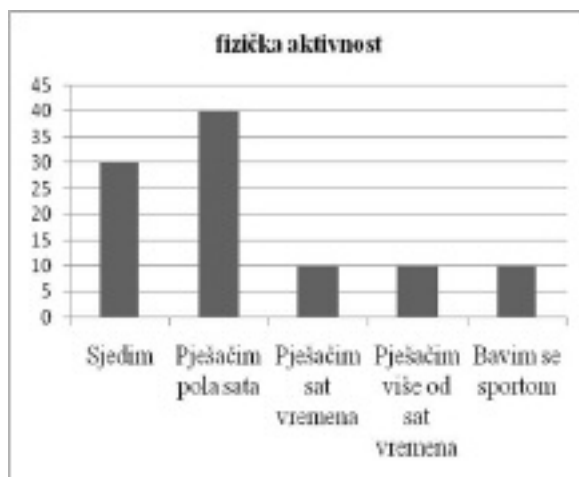
Postoji značajna korelacija između fizičke ak-

tivnosti i BMI. Fizička aktivnost, koja može biti od pomoći oboljelim od gihta, nije prisutna. Od ukupnog broja ispitanika, 30 % najčešće sjedi, a 40 % pješači svega pola sata dnevno (slika 4).



Slika 3. Distribucija indeksa tjelesne mase –BMI kod ispitanika

Figure 3. Distribution of Body Mass Indeks -BMI in patients



Slika 4. Distribucija odgovora o fizičkoj aktivnosti ispitanika

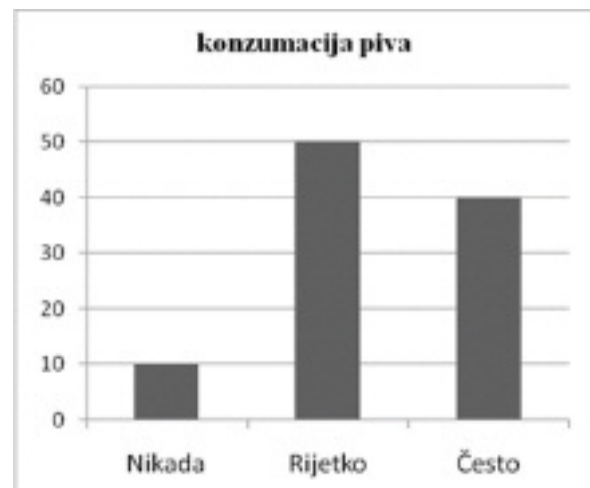
Figure 4. Distribution of answers on the physical activity of patients

Alkoholna pića konzumira 70 % ispitanika, a pivo konzumira 60 % ispitanika (slike 5 i 6). Etanol povećava produkciju urične kiseline ali ne izaziva uvijek napad gihta. Pacijentima treba savjetovati da ne konzumiraju alkohol (Mahan i sur., 2004).



Slika 5. Konzumacija alkoholnih pića

Figure 5. Consumption of alcoholic beverages



Slika 6. Konzumacija piva

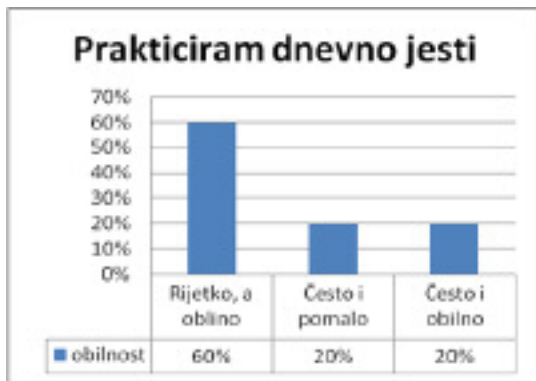
Figure 6. Consumption of beer

Prilikom provođenja ankete 80 % ispitanika je potvrdilo da poznaje pravila prehrane kod gihta, ali se na osnovu provedenog istraživanja može zaključiti da se ispitanici ne pridržavaju pravila prehrane kod gihta (slika 7).



Slika 7. Poznavanje pravila prehrane kod gihta

Figure 7. Knowing the rules of diet for gout



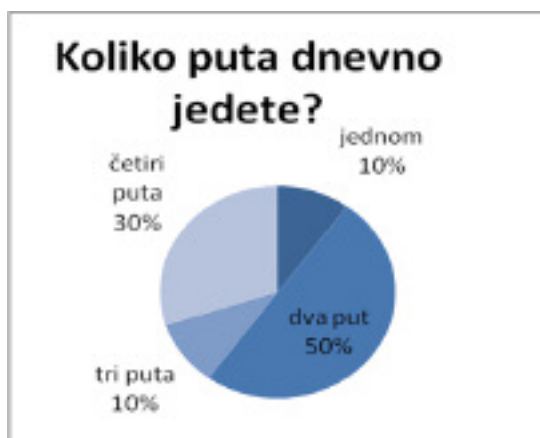
Slika 8. Rezultati o prehranbenim navikama ispitanika

Figure 8. Results of the dietary habits of patients



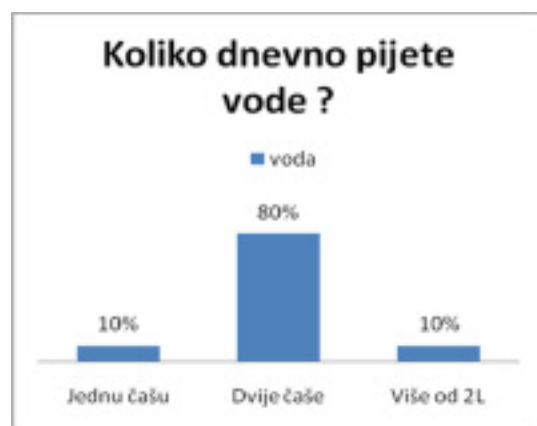
Slika10. Rezultati odgovora ispitanika o konzumiranju masne hrane

Figure 10. Results of answers patients about consuming fatty foods



Slika 9. Rezultati o učestalosti obroka ispitanika

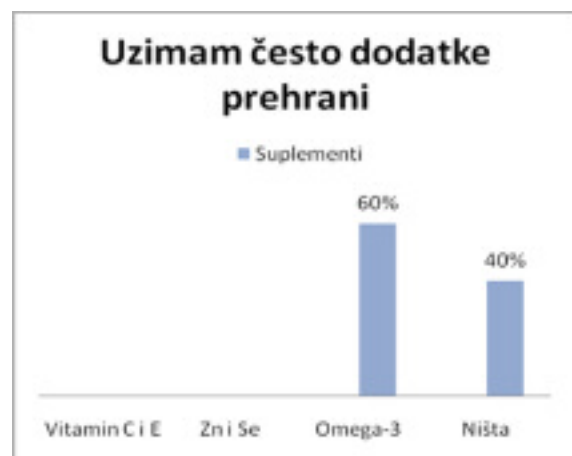
Figure 9. Results of the frequency of meals patients



Slika 11. Rezultati analize dnevnog unosa vode

Figure 11. Results of analysis daily water intake

Prema rezultatima dobijenim u istraživanju ispitanici najčešće jedu rijetko a obilno (60%), često i pomalo (20%), dok često i obilno hranu konumira također 20% ispitanika (slika 8). Rezultati istraživanja u pogledu učestalosti obroka (slika 9) pokazuju da 50% ispitanika jede dva puta na dan, što je nepovoljno. Rezultati su pokazali da većina ispitanika (80%) jede masnu hranu što nepovoljno utiče na stanje oboljelih (slika 10).

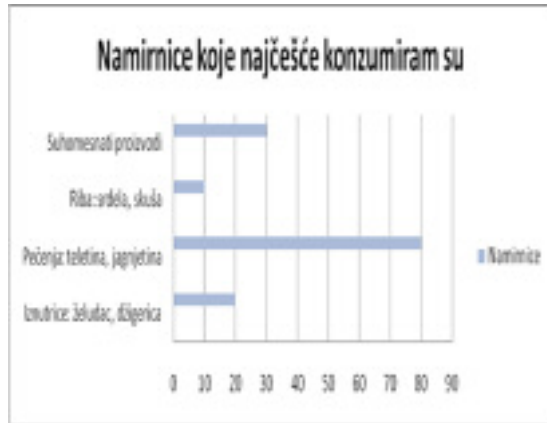


Slika 12. Rezultati analize unosa dodataka prehrani

Figure 12. Results of analysis of dietary supplements intake

Više od 2 litra vode pije svega 10% ispitanika (slika 11). Najviše ispitanika unosi po dvije čaše vode dnevno, a preporuka je više od dvije litre. Dodatke prehrani, u formi antioksidanasa

ne uzima niko, dok 60 % ispitanika uzima Omega-3 masnu kiselinu u liječenju drugih bolesti (slika 12). Također, rezultati istraživanja su pokazali da 80 % ispitanika najčešće konzumira pečena (teletina, jagnjetina) koja sadrže veće količine purina slika 13).



Slika 13. Distribucija odgovora o učestalosti konzumacije namirnica sa visokim sadržajem purina
Figure 13. Distribution of answers about frequency of consumption of foods high in purines



Slika 14. Distribucija odgovora o učestalosti konzumiranja voća
Figure 14. Distribution of answers on the frequency of consumption of fruit

Kada je u pitanju konzumacija voća, rezultati ispitivanja su pokazali da 80 % ispitanika konzumira šljivu, 40 % trešnju i 30 % ispitanika konzumira višnju (slika 14).

Rezultati istraživanja prisutnosti drugih

bolesti, osim gihta, pokazali su da 60 % ispitanika ima i hipertenziju, 30 % ispitanika ima povišenu masnoću u krvi i 30 % žučne bolesti. Dobijeni rezultati ukazuju na to da bolesnici od gihta ujedno pate i od metaboličkog sindroma (slika 15).



Slika 15. Distribucija odgovora na pitanje učestalosti drugih bolesti osim gihta
Slika 15. Distribution of answers to the question of the incidence of diseases other than gout

Zaključci

Purini su najrasprostranjenija jedinjenja u prirodi jer ulaze u sastav DNA i RNA.

DNA i RNA se razlažu u probavnom traktu uz pomoć enzima do slobodnih baza (adenin i guanin) i deoksiriboze (riboze) ili deoksiriboza-1-fosfat (riboza-1-fosfat).

Najčešće se kao posljedica poremećaja razgradnje purina u organizmu može pojaviti povećana koncentracija urične kiseline (hiperuricemija), što uzrokuje nastanak gihta.

Osobe sa gihtom imaju uglavnom povećan BMI, a često boluju i od drugih bolesti kao što je metabolički sindrom.

Hrana koja se koristi u podršci liječenja gihta klasificira se u tri grupe:

- hrana sa visokim sadržajem purina (100 do 1000 mg/100 g hrane),
- hrana sa umjerenim sadržajem purina (10 do 100 mg purina/100 g hrane), i
- hrana sa niskim sadržajem purina.

Bioraspoloživost purina je različita u razli-

čitim vrstama namirnica i nije dovoljno istražena.

Kod akutnog gihta neophodno je eliminisati iz prehrane prvu grupu namirnica, unositi veće količine vode (3 L), povećati fizičku aktivnost, smanjiti tjelesnu masu, te unositi antioksidanse koji djeluju protuupalno i imunostimulirajuće.

Dodaci prehrani u formi antioksidanasa naročito vitamina C i E, Se i Zn, te karotenoida i polifenola preporučuje se nutritivnom tretmanu gihta.

Konzumacija piva, alkohola i namirnica koje sadrže derivate ksantina i metilksantina se ne preporučuju.

Literatura

Ames B, Cahcan R, Schwiers E. Hochstein (1981) Uric acid provides an antioxidant defence in human agaits oxidant – an radical caused age and cancer : a hypotesis. Proc Nat Acad Sci USA 78 . (2) 6858-6862.

Begić L (2008) DNA, RNA, protein. Printcom Tuzla.

Buchnan O H , Christman A A, Black W D (1944) The metabolism of the Methylated Purines. Medical School Unversity of Michigen.

Djordjević-Denić G (2004) Specijalna patološka fiziologija. Beograd.

Emmerson BT (1996) The manegment of gout. N Engl J Med 334 : 445-451.

Jajic I (1995) Reumatologija. Medicinska knjiga. Zagreb.

Jašić M (2007) Biohemija hrane. Printcom Tuzla.

Karlson P, Doenckle D, Fuchs G et all (1993) Biohemija, 13 th edn. Zagreb.

Integrative Medicine (2000) Patient information conditions, herbs and supplements (quick access) ISBN 09670772 8 1.

Lukic P (1988) Farmakognozija. Savez Socijalističke omladine Farmaceutskog Fakulteta u Beogradu.

Mahan L K , Escott-Stump S (2004), Food, Nutrition & Diet therapy .11 th edn. Elsevier USA.

Pušeljić S i sur. (2009) Hiperuricemija i hipouricemija - klinički značaj, dijagnostički postupci. Pediatr Croat 53:(1) 178-185.

Rosemeyer H (2004) The Chemodiversity of purine as a constituent of Natural Products 1: (3) 361-401.

Savić M, Savić J (1989) Osnovi analitičke hemije, 2 nd edn. Sarajevo.

Schlesenger N and Schumacher H R (2001) Gout: can manegement be improved? Cure Open Rheumatol 13 : (3) 240-4.

Siegfried S W, Fachman W, Henrrich Kraut (2008) Food Composition and Nutritin Table, 7 th edn.

Spiller, Gene A (1998). Caffeine. Boca Raton: CRC Press. ISBN : 0-8493-2647-8.

Stryer L, (1991) Biohemija, 2 nd edn. WH Freeman and Company San Francisko.

Štraus B (1988) Medicinska biohemija. Zagreb.

Takasashi S, Marwah Y, Tsutsumi et all (2001) Increased visceral fat accumulation furter aggravates the risks of insulin resistance in gout.

Ulhas K. Patil, Kalyani Muskan (2009) Essentials of Biotechnology. New Delphy

Varagić V M , Milošević M P (2005) Farmakologija, 20 th edn.ELIT-Medica Beograd.

Voet D, Voet G J (2004) Biochemistry, 3 rd edn. John Wiley and sons, New York.

Vujić Z, Brborić J, Čudina O i sur (2004) Priručnik za praktičnu nastavu iz farmaceutske hemije II. Beograd.

Zjačić-Rotkvić V, Katalinić D, Berković M (2004) Metabolička insulinska rezistencija i metabolizam purina. Medicus 13 : (2) 187-192.

Zöllner N (1982) Purine and pyrimidine metabolism. Department of Medicine University of München

Web stranice

Ameh T (2009) Meat & the Gout Food Diet. http://www.ehow.com/facts_5438139_meat-gout-food-diet.html, pristupljeno 04.07.2011.

Chen L X, Schumacher H P (2008) Gout : An evidence based review. I Chn Rheumated 14 : (5) 55-62 doi: 10.381mg.2010.03.2133 PMID 20203467, pristupljeno 05.07.2011.

Choi H K, Atikson M D, Karlson E W et all (2000) Purine Rich Fods, Dairy and Protein Intake and the risk of Gout in Men. N Engl 350 : 103-103 <http://www.nejm.org/ooi/full/-10.1056/NEJMba035700>, pristupljeno 09.07.2011

Choi H, Bhole V, Vera M et all (2010) Epidemiology of Gout in Women: 52-year Followup of a Prospective Cohort. Arthritis&Rheumatism. Published Online March 30, 2010,<http://medicbest.com/mednews/gout-news/news-2011-06-27-06-58-02-240.html>

- Choi H K, Gao X, Curchan G (2009) Vitamin C intake and the risk of gout in men : a prospective study. Arch.Med 169 : (5) 502-7 doi : 2767211. PMID 19273781
<http://www.pubmedcentral.niv.gov/artcerender.fcgi?toul=pmcentez&artid=2767211>, pristupljeno 08.07.2011.
- Dubchak and Falasca (2003) New and improved strategies for treatment of gout # : 145-166.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108771/>, pristupljeno 06.07.2011.
- Hollenstein J (2009) Gout.
<http://medicine.med.nyu.edu/rheumatology/node/601>
<http://www.goutpal.com>
http://bmr.wisc.edu/metabolism/met_sumarry/?malName=uric_acid
http://en.wikipedia.org/wiki/Colchicum_autumnale
- Hurst S, Rees S E, Randirson P F (2009) Contrasting effects of n-3 and n-6 fatty acids on cyclooxygenase-2 in model systems for arthritis. 44 (10) 889-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19784684>, pristupljeno 29.06.2011.
- Laubsche T, Bumont Z, Regiere et all (2002) Taking the stress out of menagement gout. Can Fan Physician 55 . (12) 1209-12. PMC 2793228 PMID 20008601
<http://www.pubmedcentral.niv.gov/artcerender.fcgi?toul=pmcentez&artid=2793228>, pristupljeno 08.07.2011.
- Reader V (1930) The assay of vitamine B4.Bochem J24 (6) 1827-31 doi:10.1007/BF01581575.
- Richette P, Barden T (2010) Gout. Lancet 375 : (9711) 318-28 doi : 10.1016/s0140-6736(09)60883-7. PMID 19692116, pristupljeno 05.07.2011
- Shue (2009) Vitamin C may prevent Gout in Man.
<http://www.pharmas.co.uk/blog/vitamin-c-may-preventgout-in-men>, pristupljeno 24.06.2011
- Streyer L (2000) Biochemistry.
http://apbrwww5.apsu.edu/reedr/Red_Web_Pages/Chem_4320/Lecture_Outlines/purine_metabolism.htm
- Tereletaub P (2010) Update on gout : new therapeutic strategies and options. Nat Rev Rheumatel 6 : (1) 30-8, pristupljeno 04.07.2011.
- Thomas J (2009) Fish and Gout.
http://www.ehow.com/facts_5985595_fish-gout.html, pristupljeno 04.07.2011.
- Virsaladze D K, Tetradze L O, Dzhavashvelli L V et all (2007) Levels of uric acid in serum in patients with metabolic sndrome. Georgian Med News 146 : 35-7. PMID 17595458, pristupljeno 24.06.2011.

NUTRITIONAL TREATMENT OF GOUT

Midhat Jasic¹, Sanela Mureskic², Senada Selmanovic³, Duska Becirovic⁴, Ramzija Cvrk¹

¹Faculty of Technology, University of Tuzla, Univerzitetska 8,75000 Tuzla, B&H

²Faculty of Pharmacy,, University of Tuzla, Univerzitetska 7, 75 000 Tuzla, B&H

³The Public Institution Health Centre of Tuzla, Albina Herljevića 1,75 000 Tuzla, B&H

⁴The Public Institution Health Centre of Zivinice, 1. Ulica 57, 75 270 Zivinice, B&H

original scientific paper

Summary

Uric arthritis (gout) is a systemic disease, and usually manifests in the joints. Occurs as a result of increased concentrations of uric acid in the blood, which crystallizes in the form of mono sodium urate, accumulates in the joints, tendons, and in the surrounding tissues. The resulting crystals promote local immune-mediated inflammatory processes in tissues. Uric acid is formed by complex endogenous enzyme mediated degradation of purines and other simple metabolites.

Purines are components of the nucleoprotein, and are found in varying amounts in most foods. Restriction of dietary purine intake of food decreases the ability to create uric acid, reducing metabolic stress and the occurrence of inflammatory processes. According to the level of purine content foods can be divided into foods with a high content 100 to 1000 mg purine/100 g), food with medium (10 to 100 mg purine/100 g) and foods that are low in purine. Only part of the diet may affect the treatment of disease. Traditionally, diets with very low intake of exogenous purine is recommended in acute situations with medical treatment. Nutritional treatment of disease should be based on weight reduction, adequate intake of carbohydrates, reduced intake of saturated fat and cholesterol, the appropriate protein, increased intake of fluids and elimination of alcohol consumption. Nutritional treatment can provide significant support to the medical treatment of disease.

Key words: uric arthritis, gout, purines, and recommended the elimination diet.

FORMULATION AND EVALUATION OF ASCORBIC ACID EXTENDED RELEASE HYDROPHYLIC MATRIX TABLETS BY USING HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE AND POLYETHYLENE OXIDE AS MATRIX FORMING POLYMERS

Aleksandar Aleksovski^{1*}, Emilija Spaseska Aleksovska¹, Midhat Jasic²

¹ ZADA Pharmaceuticals, Bistarac Donji bb, Lukavac, B&H

² University of Tuzla, Faculty of pharmacy, Tuzla, B&H

original scientific paper

Summary

Aim: Developing extended release matrix tablets containing 350 mg ascorbic acid and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) or polyethylene oxide (PEO) as hydrophilic polymer/s which control the rate and degree of drug release through 12 hour period.

Materials and methods: Six batches of matrix tablets (P1, P2, P3, P4, P5, P6) were produced by direct compression. Ascorbic acid 97% was used as active compound. HPMC K4M, HPMC K15M, PEO 1105 and PEO 301 were used as hydrophilic polymers. Cellulose microcrystalline was used as diluent, copovidone was employed as binder, colloidal silica as flow-aid while magnesium stearate was used as lubricant. Before tableting powder mixtures were sieved and evaluated for bulk density, tapped density, angle of repose, compressibility index and Hausner ratio. Compressed tablets were evaluated for average mass, hardness, friability, average drug content and dissolution profile through 12 hours in phosphate buffer pH=7.2 . All test were conducted according pharmacopoeial standards (PhEur 7 and USP 35)

Results: All six batches of powder mixtures demonstrated good flow properties and didn't tend to make any problems during tableting process. Also all six batches of tablets complied the pharmacopoeial requirements concerning average mass, hardness, friability and drug content. Dissolution studies demonstrated that all six batches of tablets provided extended release of ascorbic acid through 12 hours period, but only tablets containing PEO 1105, PEO 301 and their 1:1 mixture liberated more than 80% active compound, which is generally due to the lower viscosity and higher erodability of these PEO-s compared with the used HPMC-s. It was also demonstrated that low viscosity PEO 1105 or HPMC K4M released higher percent of active compound compared with higher viscosity PEO 301 or HPMC K15M, while both PEO 1105/PEO 301 1:1 mixture and HPMC K4M/HPMC K15M 1:1 mixture gave intermediate drug release, which is connected to the intermediate viscosity obtained by mixing these polymers.

Conclusion: From the results received from all test it was concluded that tablets containing PEO 1105 as hydrophilic polymer (P1) are the most suitable choice for developing 12 hour extended release matrix tablets containing 350mg ascorbic acid as active compound.

Key words: ascorbic acid, extended release tablets, polymer, hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene oxide

Introduction

Ascorbic acid (Vitamin C) is a hydrosoluble essential vitamin. Because of the incapability to be produced by the body, humans must supply vitamin C via food (especially fruits and vegetables) and/or via health supplements. Ascorbic acid is best known by its antioxidant activity, and the free radical scavenging [Heber,2007]. Thereby it is very important for tissue recovery, collagen synthesis, and many oxidation-reduction reactions in the organism. Ascorbic acid also takes part in the metabolism of folic acid, tyrosine, phenylalanine, iron, histamine etc. It supports the immune system, it protects blood vessels, it increases the absorption of iron in the GUT. Deficiency of ascorbic acid in the human body may cause scurvy, anemia, atherosclerotic plaques, bleeding gums, muscle degeneration, neurotic disturbances, poor wound healing [Iqbal et al, 2004]. The required daily dose of ascorbic acid varies among the nutritional scientist from several mg up to 1-2 g. The absorption of the vitamin C from the GUT is up to 70% when smaller amounts are ingested (up to 180 mg). By increasing the dose the % of absorbed vitamin C decreases down to 50% - 15% [Iqbal et al,2004] Many countries have estimated 60 mg ascorbic acid as RDA and 350 mg ascorbic acid as MDA for a dietary/health supplement [Official gazzete of R.Macedonia]. Developing extended release dosage form of ascorbic acid will provide continuous supply of small amounts of the active moiety which could be easily absorbed from the human GUT.

Extended release drug formulations became very popular in the last two decades, since they overcame some of the disadvantages of conventional solid dosage forms (tablets and capsules) such as fluctuations of the drug concentration in the plasma and on the site of action, frequency of dosing, drug toxicity, costs etc [Aulton, 2007].After administration extended release dosage forms provide continuous supply of small but therapeutic amounts of active compound at rates sufficiently con-

trolled to provide maintaining therapeutic plasma concentration levels and prolonged therapeutic action (usually between 8-12 hours). The main goal of formulators working on extended release dosage forms in to achieve linear zero order release of the active moiety. There are several types of dosage forms which provide extended release of the active compound, and could be designed as mono- or multi-dose units. Those are:

- Matrix systems (hydrophilic and hydrophobic)

- Membrane controlled systems

- Osmotic systems

Hydrophilic matrix systems/tablets or also called swellable-soluble systems are the most investigated type of extended release dosage forms. They consist of mixture of active compound and a hydrophilic polymer, usually with added suitable diluent/s, binders, lubricants etc. These types of dosage forms may be produced by both direct compression or granulation methods [Wen et al, 2010].Hydrophilic matrix tablets, achieve extended release of an active compound in presence of water by rapid hydration and swelling of the polymer located on the outer surface of the tablet and formation of an outer porous gelatinous layer [Wen et al, 2010].This layer maintains tablet integrity and prevents rapid disintegration. It also controls the diffusion of the water medium inside the matrix, and this is the reason why the outer gel layer plays important role in controlling the rate of drug release. Fast formation of an outer gelatinous layer is crucial for obtaining suitable extended release matrix tablet.

Hydrophilic matrix tablets release the active compound via two main mechanisms: diffusion and erosion. By hydration and swelling the polymer content on the outer surface of the tablet forms a continuous porous gel layer which enables water to penetrate inside the hydrated and swelled part of the matrix and to dissolve the active compound. The dissolved substance leaves the matrix by diffusion through the gel layer. When the outer gel layer fully hydrates it starts to erode and it is continuously replaced by new hydrated polymeric

layer. By erosion of the matrix surface an amount of active compound is released in the outer media [Wen et al, 2010]. Therefore it could be concluded that the release of the drug from a hydrophilic matrix system depends mainly on polymer features such as: molecular weight, viscosity and swelling capacity, permeability and erosion of the outer gel layer but also it is connected with properties such as: drug solubility and matrix composition. [Salah et al, 2010] The higher the molecular weight and viscosity of the polymer are, longer time period is required for complete drug release. Usually hydrophilic matrix systems/tablets release the active compound by both diffusion and erosion.

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, Hypromellose) or METHOCEL™ (marketed by Dow and Colorcon) is most widely used hydrophilic water soluble polymer for preparation of hydrophilic matrix systems/tablets. It is compatible with many active compounds and with most of the excipients used in modern solid dosage forms, it is pH independent, it has good flowability and compressibility, and gives tablets with reproducible characteristics. HPMC appear in different molecular weights and with different viscosity grades, which makes it suitable for many pharmaceutical purposes (modified release, tablet coating, tablet binding etc)[Rowe et al, 2006]. High viscosity grade HPMC-s (Methocel K4M, Methocel K15M, Methocel K100M) are mostly used as a modified release polymers. They show quick hydration and formation of a continuous gel layer which provide controlled release of the active compound by both diffusion and erosion while maintaining tablet integrity during prolonged time periods [Tu et al, 2010]. An effort to formulate 100 mg ciprofloxacin hydrochloride with HPMC K100 LV, HPMC K4M, HPMC K15M and HPMC K100M was made by Rahman et al. The dissolution studies through 8 hours period showed that matrices containing HPMC K100 LV and HPMC K4M released more than 90 % of the active compound in 6 hours while matrices containing HPMC K15M and HPMC

K100M provided extended release through 8 hours (around 90% drug released).[Rahman et al, 2011]. These results demonstrated that drug release from HPMC matrix tablets depends mainly on polymer viscosity and molecular weight.

Polyethylene oxide-s (PEO) are water soluble resins commercially known as POLYOX™ (marketed by Dow and Colorcon) which in recent years has attracted great attention as a polymeric excipient that can be used in formulation of pH independent hydrophilic matrices. Due to their chemical structure, PEO-s are among various hydrophilic polymers that, in the presence of water, supply the active moiety in controlled fashion by swelling and forming a hydrogel, which lead to drug release by diffusion and/or erosion [Pinto et al, 2004]. All the attention paid to PEO-s is a consequence of their physical and chemical stability, compressibility, high swelling ability, and fast hydration. Thus, PEO-s have been proposed as alternatives to HPMC or other hydrophilic polymers in the production of extended release matrix tablets. PEO-s appear in different molecular weights and viscosity grades, from which the ones with high molecular weights and high viscosity values(POLYOX 1105, POLYOX 301, POLYOX 303) are the most suitable candidates for developing hydrophilic matrix tablets [Rowe et al, 2006]. Maggi et al. investigated the dissolution profile of diltiazem hydrochloride from matrices containing PEO 1105 and matrices containing PEO 301 made under stamp pressure of 10 kN and 30 kN [Maggi et al, 2002]. The obtained results showed that lower viscosity polymer PEO 1105 released approximately 100% active drug in period of 6 hours while matrices containing higher viscosity PEO 301 released around 75% of the incorporated diltiazem in the same time interval. The tablet hardness didn't affect the release of the active moiety in matrices containing the same polymer.

Mixing polymers from the same chemical entity but with different physical properties in different ratios provides modification of physical and chemical features of the matrix and

often leads to modification of the rate and extent of drug release [Wen et al, 2010]. This phenomenon is usually used for achieving specific release profile and site-specific activity of some active compounds. Kumar et al. studied gastro-retentive hydrophilic matrices of famotidine containing HPMC K4M and HPMC K15M, and a mixture of these two polymers in a 1:1 ratio [Kumar et al, 2009]. The obtained results showed that the formulation containing polymer blend decreased the % of drug released compared with formulations containing single polymer.

The aim of this work was to formulate hydrophilic matrix tablets containing 350 mg ascorbic acid as a model- active compound, by using two types of polymers HPMC-METHOCEL (subtypes K4M, K15M and their mixture in ratio 1:1) and PEO-POLYOX (subtypes 1105, 301 and their mixture in ratio 1:1), to compare the obtained products on the basis of physical features and drug release, and to conclude how different polymers affect the physic-chemical properties of hydrophilic extended release matrix systems.

Materials and methods

Materials

Ascorbic acid 97% DC was purchased from ALAND NUTRECEUTICAL CO. LTD. PEO-s (POLYOX 1105 and POLYOX 301) and HPMC-s (METHOCEL K4M and METHOCEL K15M) were obtained from COLORCON®, UK. Cellulose Microcryst-

alline (MCC) (VIVAPUR 102) was purchased from JRS PHARMA®, Germany, copovidone (Kollidon VA64) from BASF®, Germany, anhydrous colloidal silica (AEROSIL) from EVONIK®, Germany and magnesium stearate from DR.PAUL LOHMANN®, Germany.

Methods

Powder mixture treatment and evaluation

All powder compounds (except magnesium stearate) were accurately weighted, passed through standard 1.1mm sieve and thoroughly blended for 5 minutes in a PE bag. After being mixed powders were evaluated for bulk density and tapped density (PhEur 7), compressibility index (Carr's index), Housner ratio and angle of repose(standard funnel and petri dish with radius of 4.75cm).

Tablet formulation and preparation

After mixing powder compounds, Mg stearate was added to the powder mixture by passing it through a standard sieve 1.1mm. The obtained mixture was thoroughly mixed for period of 1 minute in a PE bag. Matrix tablets were prepared by direct compression using FETTE 1200 rotary tablet press. Six batches (P1, P2, P3, P4, P5, P6) of round white-yellowish tablets with average mass of 650 mg and diameter of 12 mm were obtained. Complete composition (mg) of the tablets and the role of each excipient is shown in table 1.

Table 1- Composition of P1, P2, P3, P4, P5, P6 batch of tablets and compound function

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	function
Ascorbic acid 97%	361	361	361	361	361	361	Active compound
PEO-POLYOX 1105	195	/	97.5	/	/	/	Hydrophilic polymer/resin
PEO-POLYOX 301	/	195	97.5	/	/	/	Hydrophilic polymer/resin
HPMC-METHOCEL K4M	/	/	/	195	/	97.5	Hydrophilic polymer
HPMC-METHOCEL K15M	/	/	/	/	195	97.5	Hydrophilic polymer
Cellulose microcrystalline	64.75	64.75	64.75	64.75	64.75	64.75	Insoluble filler
Copovidone	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	Binder
Colloidal silica	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	Flow aid
Mg stearate	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	Lubricant
Σ	650	650	650	650	650	650	

Table 2- Average viscosity of some hydrophilic polymers

	Viscosity(mPa-s) in 1% aqueous solution	Viscosity(mPa-s) in 2% aqueous solution	Viscosity(mPa-s) in 5% aqueous solution
PEO-POLYOX 1105	/	/	8800-17600
PEO-POLYOX 301	1650-5500	/	/
HPMC-METHOCEL K4M	/	3000-5600	/
HPMC-METHOCEL K15M	/	11250-21000	/

Standard tablet evaluation

Tablets were examined on the basis of weight uniformity (Mettler Toledo balance), friability (Varian dual roche type drums), resistance to crushing (Varian VK 200), estimation of drug content (HPLC-Agilent technology 1200 RRLC, VWD detector).

Dissolution test was made in accordance with USP (paddle apparatus Varian VK7025), 75rpm speed, at temperature of 37°C, in phosphate buffer pH= 7.2 at time interval from 2,4,6,8, 10 and 12 hours . Amount of drug release was measured in the intervals of 2, 4, 6, 8, 10 and 12 hours and determined by HPLC (Agilent technology 1200 RRLC, VWD detector). Our requirement was minimal 80 % drug release in 12 hours period.

All tests were made in accordance with the current edition of the European Pharmacopeia (PhEur 7) and the United States Pharmacopeia (USP 35)

Results and discussion*Powder properties*

Formulations containing HPMC had bulk den-

sity in range of 0.526 g/ml up to 0,540 g/ml and tapped density from 0.702 g/l up to 0.741 g/ml, while formulations containing PEO showed bulk density values from 0.541 g/ml up to 0.588 g/ml and tapped density values ranging from 0.678 g/ml up to 0.690 g/ml. By comparing the results obtained for Compressibility (Carr's) index, Hausner ratio and angle of repose it could be concluded that powder mixtures containing PEO (P4, P5, P6) show better flow properties compared with powder mixtures containing HPMC (P1, P2, P3). It is considered that powders having Carr's index value up to 30%, Hausner ratio value less than 1.20 and angle of repose smaller than 35° show good flow properties, and very often do not require addition of flow aid compounds [Zheng J, 2009]. However inclusion of colloidal anhydrous silica in all six formulations provided obtaining powder mixtures with good flowability, which was observed on sieving and on tableting processes [Rowe et al, 2006]. The physical properties of the powder blends are shown in Table 3.

Table 3- Physical characteristics of powder mixtures

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Bulk density (g/ml)	0,531	0,54	0,526	0,541	0,588	0,548
Tapped density (g/ml)	0,702	0,741	0,714	0,69	0,678	0,678
Carr's index (%)	24,36	27,12	26,33	21,59	13,27	19,17
Hausner ratio	1,32	1,37	1,36	1,27	1,15	1,24
Angle of repose	31,15	32,47	32,43	29,71	28,86	29,63

Tablet properties

By employing direct compression method on a rotary tablet press, six batches of shine white-yellowish tablets were produced. All six batches complied the pharmacopoeial require-

ments (PhEur 7, USP 35) concerning average mass, hardness, friability and drug content. The tableting process was continuous and provided obtaining tablets whose mass didn't tend to vary more of 1%. Tablets containing PEO showed slightly bigger hardness compared

with tablets containing HPMC. It could be also noted that tablets containing polymer with higher molecular weight (HPMC K15M, PEO 301) show higher hardness values compared to tablets composed of polymer with lower molecular weight (HPMC K4M, PEO 1105). The batches containing polymer blends tend to settle their hardness values between those shown by tablets composed of single polymers. This could be due to phenomenon of ob-

taining median molecular weight when mixing different polymers. It is very important to mention that all six batches of tablets had 0% mass loss after friability testing, which shows that they could withstand mechanical shock and are suitable for coating without the possibility to be physically damaged. The complete results for standard tablet properties are shown in table 4.

Table 4- Standard tablet characteristics

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Average mass (mg)	649,6	652,5	653,09	647,95	648,41	650,3
Hardness (kP)	10,42	10,93	10,56	10,81	11,04	11,51
Friability (%)	0	0	0	0	0	0
Drug content (%)	99,41	100,4	101,65	98,27	99,85	101,67

Release profile results

According to the results obtained from the *in vitro* dissolution studies in pH=7.2, it was noted that all formulations provided fast hydration and swelling which resulted in fast formation of an outer swelled gel layer and uniform extended release of the active compound over a period of 12 hours, by both diffusion and erosion pathways. Tablets containing HPMC showed lower levels of released active compound compared with tablets containing PEO as a matrix forming polymer, through the whole interval of 12 hours. PEO matrices provided higher burst release in the interval of 2 hours, and all of them at the end of 12 hours released more than 80% of ascorbic acid. After 2 hours HPMC matrices released 15,21%-16,63% and PEO matrices released 23,17%-28,31%, after 4 hours HPMC matrices released 25,37%-28,41% while PEO matrices released 40,12%-49,90%, after 6 hours HPMC matrices released 35,50%-36,67% and PEO matrices released 52,30%-60,63%, after 8 hours HPMC matrices released 41,51%-47,62%, while PEO matrices released 59,23%-71,14%, after 10 hours HPMC matrices released 53,17%-56,87% and PEO matrices released 70,12%-80,95%, after 12 hours HPMC matrices released 62,85%-68,21%,

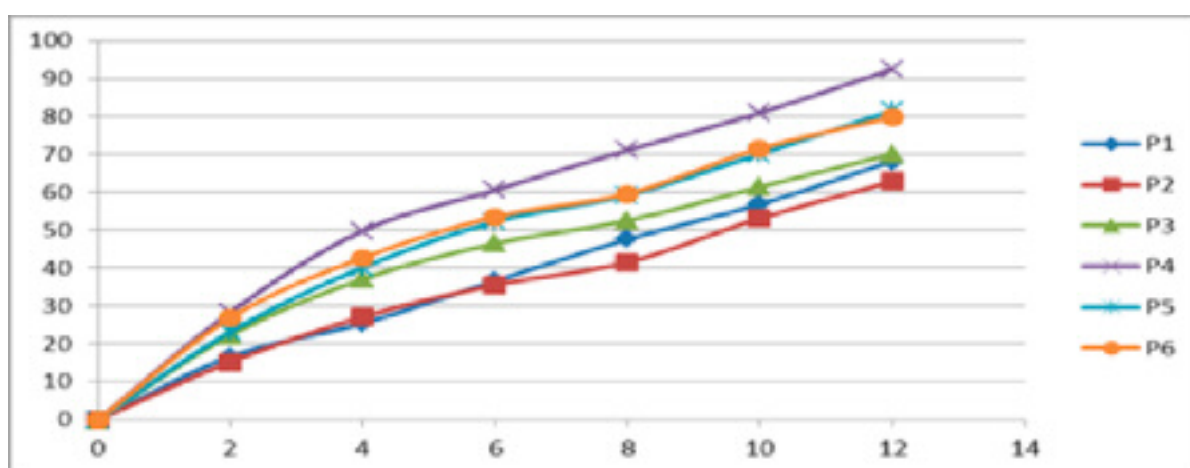
while PEO matrices released 81,57%-92,47%. All these results could be due to the lower viscosity of PEO1105 compared to HPMC K4M, the lower viscosity of PEO 301 compared to HPMC K15M, and the lower viscosity of PEO mixture compared with HPMC mixture, which lower viscosity of the polymer/s is connected with higher degree of drug diffusion through PEO matrices [Rowe et al, 2006]. Also the higher percentage of released compound in the case of PEO matrices could be connected with the higher portion of eroded polymer which was visually noted in the dissolution vessels where tablets containing PEO were placed. When comparing tablets consisting of HPMC as matrix forming polymer, it was seen that there were no significant differences in the release profiles of batch P1 (containing HPMC K4M) and batch P2 (containing HPMC K15M) up to 6 hours time period. In the intervals from 6 hours till 12 hours, tablets containing HPMC K4M released slightly higher percent of ascorbic acid compared with matrices made of HPMC K15M. This could be related with the lower molecular weight and viscosity of HPMC K4M compared with HPMC K15M which leads to higher degree of water penetration into the matrix and higher degree of polymer erosion in matrices made of HPMC K4M [ref]. Tablets containing HPMC K4M and

HPMC K15M mixture (P3) in a ratio 1:1 showed similar release profile as the matrices containing single HPMC in the 6 hour interval, while up to 12 hours the % of release vitamin C was somewhere between the % of drug released from tablets containing single HPMC K4M or HPMC K15M. PEO proved to be suitable polymer for developing extended release matrix tablets [Prajapati et al, 2011]. From the gained results it was shown that matrices containing PEO 1105 (P4) showed significantly higher release of active compound through the total period of dissolution testing compared with tablets containing PEO 301(P5). As mentioned before this is due to the lower molecular weight and viscosity of PEO 1105 compared with PEO 301, which leads to higher degree of active substance release by both diffusion and erosion mechanisms. Combining PEO 1105 and PEO 301 (ratio 1:1) in matrix tablets gave

very obvious preview of obtaining intermediate viscosity grade polymer mixture and intermediate modified release profile of the active compound. Through all 12 hours P6 batch gave drug release results somewhere between the dissolution results obtained for lower viscosity grade PEO 1105 matrices and higher viscosity PEO 301 matrices. From all the data obtained it could be concluded that tablets containing PEO 1105 as hydrophilic matrix forming polymer were the most suitable option for developing 12 hours extended release matrices of vitamin C treated as food supplement, while matrices containing HPMC are not suitable for this purpose, because of the lower amount (max 68%) of drug released. All results related to the dissolution studies and release profiles of the six batches hydrophilic matrix tablets are shown in table 5 and picture 1.

Table 5- Dissolution profile of all six batches matrix tablets

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
After 2 hours (%)	16,63	15,21	16,57	28,31	23,17	26,91
After 4 hours (%)	25,37	27,11	28,41	49,9	40,12	42,72
After 6 hours (%)	36,57	35,5	34,85	60,63	52,3	53,59
After 8 hours (%)	47,62	41,51	45,36	71,14	59,23	59,64
After 10 hours (%)	56,87	53,17	55,12	80,95	70,12	71,56
After 12 hours (%)	68,21	62,85	67,71	92,47	81,57	82,85



Picture 1- Cumulative drug release of all six batches matrix tablets

Conclusion

Ascorbic acid (Vitamin C) is essential compound for the human health and well-being. The conventional supply of oral vitamin C by standard 500 mg tablets, do not provide satisfactory pharmacological activity because of the high(almost complete) liberated amount of active compound in maximum 30 minutes (PhEur 7), which leads to lower absorption level of this moiety. Also 500 mg supplies of vitamin C are not considered as health supplements but as medicines. The purpose of this study was to develop extended release tablets which will provide slower release of ascorbic acid in smaller doses which could be easily absorbed by the GUT. We imagined and developed our product as direct compressible matrix tablet made from 30% hydrophilic polymer/s, which in contact with water or intestinal fluid will hydrate and swell, and will provide formation of outer gelatinous layer. This gelatinous layer acts as a barrier and modulates the release of the active compound from the matrices by two mechanisms: diffusion and erosion. Six batches of matrix tablets (P1-P6) were prepared and analysed for powder properties, tablet properties and dissolution profile. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) with different molecular weight and viscosity(HPMC K4M, HPMC K15M and HPMC K4M + HPMC K15M mixture in 1:1 ratio) was used for production of first three batches, while for the 4th ,5th and 6th batch a hydrophilic polymer-resin polyethylene oxide(PEO) was used. Two PEO's- PEO 1105 and PEO 301 with different molecular weight and viscosity, and their mixture in 1:1 ratio were used for preparing the last three batches. On the basis of powder properties, all six batches showed good flowing properties and didn't tend to make any problems during the tableting process. According the results obtained for Carr's index, Hausner ratio and angle of repose batches containing PEO showed better flowability compared with batches containing HPMC. Concerning the results obtained for tablet properties (average

mass, hardness, friability, average content), all six batches complied the pharmacopoeial demands. By observing the results gained from the dissolution studies for 12 hours in phosphate buffer pH=7.2, all six batches of matrix tablets hydrated and swelled fast enough, which provided rapid gel-layer formation and uniform continuous delivery of ascorbic acid through 12 hour period. Matrices made of HPMC didn't comply the requirement of min 80% drug liberation through total test period, while all three batches made of PEO released more than 80% of ascorbic acid. This could be due to the lower viscosity of PEO 1105 compared with HPMC K4M, PEO 301 compared with HPMC K15, and PEO mixture compared with HPMC mixture. The lower viscosity of PEO's leded in formation of weaker gel layer on the surface of the matrix tablets, which provide higher degree of drug release by both diffusion and erosion. By comparing all three batches of PEO matrices it was obviously noted that tablets containing low viscosity PEO 1105 released biggest amount of drug, tablets containing high viscosity PEO 301 released lowest amount of drug, while matrices containing 1:1 mixture of this two resins provided intermediate viscosity and drug release. According the obtained results and our requirements, batch P4 which contains PEO 1105 as matrix forming polymer was our choice for further development of commercially applicable product, because it gave uniform extended release of more than 90% of ascorbic acid in period of 12 hours, demonstrated good powder flowability and complied the pharmacopoeial requirement for tablet properties.

Literature

Heber D (2007), PDR for Herbal Medicines 4th edition. Thomson Healthcare, Montvale.

Iqbal K, Khan A, Muzaffar A (2004), Biological significance of ascorbic acid (Vitamin C) in human health- A review. Pakistan Journal of Nutrition 3 (1): 5-13.

Official gazette of R.Macedonia (2012) no.12.

Aulton M (2007), Aulton's pharmaceutics- The design and

manufacture of medicines, 3th edition. Elsevier, Edinburgh

Wen X, Nokhodochi A, Rajabi SA (2010), Oral extended release hydrophilic matrices: Formulation and design. In: Oral controlled release formulation design and drug delivery. Wiley, New Jersey

Salah A, Venkatesh N (2010) Generic oral controlled release product development: Formulation and process considerations. In: Oral controlled release formulation design and drug delivery. Wiley, New Jersey

Rowe CR, Sheskey PJ, Owen SC (2006), Handbook of pharmaceutical excipients, 5th edition. PhP, APhA, London

Tu J, Shen Y, Mahalingam R, Jasti B, Li X (2010), Polymers in oral modified release systems. . In: Oral controlled release formulation design and drug delivery. Wiley, New Jersey

Rahman M, Roy S, Das CS, Jha MK, Ashan Q, Reza S (2011), Formulation and evaluation of HPMC based matrix systems as oral sustained release drug delivery systems for ciprofloxacin HCl. International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research, 6(2): 34-41.

Pinto JF, Wunder KF, Okoloekwe A (2004), Evaluation of the

potential usage of polyethylene oxide as tablet- and extrudate forming material, AAPS PharmaSci, 6(2): 1-10.

Maggi L, Segale L, Torre ML, Machiste EO, Conte U (2002), Dissolution behavior of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEO-s) for the controlled release of water soluble drug. Dimensionality study. Biomaterials 23: 1113-1119.

Kumar R, Patil MB, Patil SR, Paschapur MS (2009) Formulation and evaluation of effervescent floating tablet of famotidine. International journal of PharmTech research 1(3):754-763.

Zheng J (2009), Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products. Wiley, New Jersey

Prajapati S, Patel L, Patel C (2011), Floating matrix tablets of domperidone formulation and optimization using simple lattice design. Iranian Journal of Pharmaceutical research, 10(3): 447-455.

European Pharmacopoeia No.7

United States Pharmacopoeia No.35

RAZVOJ I EVALUACIJA FORMULACIJA MATRIKS TABLETA ASKORBINSKE KISELINE SA PRODUŽENIM OSLOBADJANJEM IZRADJENIM SA HIDROFILNIM POLIMERIMA HIDROKSI-PROPILOMETIL CELULOZOM I POLIETILENOKSIDOM

Aleksandar Aleksovski^{1*}, Emilija Spaseska Aleksovska¹, Midhat Jasić²

¹ ZADA Pharmaceuticals, Bistarac Donji bb, Lukavac, BiH

² Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Tuzla, BiH

originalni naučni rad

Sažetak

Cilj: Cilj ovog rada je bio da se razvije formulacija tableta sa kontroliranim oslobadjanjem koje sadrže 350mg Askorbinske kiseline u hidrofilnom matriksu: Hidroksipropilmetil celuloze (HPMC) različitih viskoznosti i u u hidrofilnom matriksu Polietilen oksida različitih viskoznosti
Materijale i metode: Bile su proizvedene šest serija matriks tablet. Korištena je 97% Askorbinska kiselina za direktnu kompresiju kao aktivna supstanca. Kao hidrofilni polimeri koristili su se HPMC K4M, HPMC K15M (Colorcon) I PEO 1105 i PEO 301 (Colorcon).Direktna kompresija je bila izabrana kao postupak izrade. U formulacijama koristila se Mikrokristalna celuloza kao punilo, kopovidon kao sredstvo za vezivanje, koloidalni silicijum dioksid za poboljšanje protočnosti i magnezijum stearat kao lubrikans.

Prije tabletiranja mješavine aktivne i pomoćnih supstanci bile su prosijane i određena im je nasipna gustina, nasipni ugao, indeks kompresije i Hausner indeks. Dobijenim tabletama određivana je prosječna masa, otpornost na lom, habanje, sadržaj aktivne supstance i profil rastvorljivosti u intervalu od 12 sati u fosfatnom puferu. Svi testovi su sprovedeni suglasno

propisima i procedurama opisanim u PhEur7 i USP35.

Rezultati: Svih šest formulacija su imale dobru protočnost, process tabletiranja je protekao bez odstupanja. Dobile tablete od svih šest formulacija odgovarale su farmakopejskim zahtjevima u odnosu na prosječnu masu i variranje mase, otpornost na lom, habanje i sadržaj aktivne komponente. Ispitivanje profila oslobađanja aktivne supstance ukazalo je da svih šest formulacija pokazuju produženo oslobađanje Askorbinske kiseline u interval od 12 sati; kod formulacija izradjenih sa polietilen oksidima oslobađanje je bilo veće od 80%. Iz dobijenih rezultata može se konstatirati da polimeri sa nižom viskoznošću daju matrikse iz kojih se aktivna supstanca brže oslobađa u usporedbi sa viskoznijim polimerima, a mješavine polimera PEO 1105/PEO 301 1:1 i HPMC K4M/HPMC K15M 1:1 daju matrikse sa intermedijernim oslobađanjem što je u skladu sa intermedijernom viskoznošću mješavine polimera.

Zaključak: Od dobijenih rezultata može se zaključiti da tablete koje sadrže PEO 1105 su najpogodniji izbor za izradu tableta Askorbinske kiseline 350mg sa produženim oslobađanjem u interval od 12 sati.

Ključne riječi: Askorbinska kiselina, tablete sa produženim oslobađanjem, polimer, hidroksipropil metilceluloza, polietilen oksid

SASTOJCI KATUSOVOG PLODA (*OPUNTIA FICUS INDICA*) INKORPORIRANI U DIJETETSKE PROIZVODE KOJI SE KORISTE KAO SUPLEMENTI HRANI ILI OTC

Zagorka Blazevska^{1*}, Ramzija Cvrk², Aleksandar Aleksovski³

¹Vita Nova-ZA d.o.o. „Nikole Tesle 14/22,1000 Skopje, Makedonija

²Tehnološki fakultet Tuzla, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, BiH

³ZADA pharmaceutical, Bistarac bb, 75 000 oTuzla, BiH

pregledni rad

Sažetak

Opuntia ficus indica je vrsta kaktusa koja pripada porodici Cactaceae. Ova porodica kaktusa obuhvata oko 200 podvrsta kaktusa koji su rasprostranjeni najviše u Americi. Najčešću kulinarsku primjenu ima Indijska Fig *Opuntia (Opuntia ficus indica)*, jer se njeni listovi i plodovi koriste kao svježe salate. Plod kaktusa se konzumira zreo u ljetnom periodu. Najviše su rasprostranjeni na zapadnoj hemisferi (Meksiko) i zapadnim dijelovima Amerike, ali mogu se naći i u drugim dijelovima svijeta (Galapagos ostrva, Australija, Mediteran). Prva istraživanja *Opuntia ficus indica* započela su ispitivanjem sastava listova, a zatim i plodova u pogledu diuretskih efekata, a preliminarne studije su pokazale diuretska i antioksidativna svojstva koja su usko vezana za konzumaciju svježeg ploda.

Biološki aktivni sastojci preparata koji se koriste u suplementima hrane ili OTC dobiveni su postupnim tehnološkim procesom usitnjavanja, presovanja, klarifikacije i vakum evaporacije ploda *Opuntia ficus indica*. Dobivena praškasta forma ploda *Opuntia ficus indica* sadrži ukupno 65-85 % betalaina i to u obliku idiksantina i betanin.

Rezultati navedeni u literaturi, dobijeni u različitim studijama sprovedenim na pacovima, pokazali su pozitivan efekat primjene praškaste forme katusovog ploda (*Opuntia ficus indica*). Pozitivni rezultati dokazuju veoma značajan nutricionistički benefit ploda kaktusa *Opuntia ficus indica*, upravo zbog klinički dokazanih efekata. Sva otkrivena i dokazana svojstva ploda kaktusa *Opuntia ficus indica* zaslužuju značajnu pažnju primjene ovog ploda kod diuretskih bolesti, antioksidativne zaštite organizma kao i očuvanju normalne tjelesne težine.

Ključne riječi: plod kaktusa, *Opuntia Ficus Indica*, OTC.

Uvod

Plod kaktusa *Opuntia ficus indica* u svijetu se konzumira već vijekovima. Najčešće je jestiv u svježem obliku ali se u novije vrijeme konzumira i prerađen u džem te u praškastoj formi. *Opuntia ficus indica*, najviše poznata pod imenom „prickly pear”, potiče iz Meksika i prvi put je predstavljena u Mediteranskom regionu početkom XVI vijeka. Mali plod ovog kaktusa je ovalnog oblika sa pulpom ljubičasto-crvene boje ili žuto-narandžaste boje, što zavisi od regiona, tehnološke zrelosti ploda i kombinacije pig-

menata betanina i indiksantina (Bisson JF i sur., 2010; Piga A, 2004). Pulpa ovog kaktusa sadrži veliki broj jestivih crnih sjemenki, te se zbog toga plod lako identificira, a tradicionalno se konzumira svjež nakon odstranjivanja ljuske. Plod kaktusa *Opuntia ficus indica* je veoma sočan, prijatnog slatkog okusa, a prepoznatljiv je i po visokom sadržaju vitamina C, pigmenta i polifenola.

Nutritivne vrijednosti i hemijski sastav *Opuntia ficus indica*

Opuntia ficus indica je važan izvor prehran-

benih elemenata kao što su dijetalna vlakna, aminokiseline, te vitamini i minerali. Trenutno postoje informacije koje se odnose na razlike u sadržaju navedenih nutritijenata u ranoj fazi u odnosu na kasniju fazu zrelosti ploda (Hernández-Urbiola MI i sur., 2011).

Kaktusov plod zbog svog nutritivnog sadržaja, odnosno, zbog niskog sadržaja masti i ugljikohidrata, visokog sadržaja vode, te visokog udjela dijetalnih vlakana spada u niskokalorične plodove (tabela 1). Plod *Opuntia ficus indica* karakterističan je po visokom sadržaju dijetetskih vlakn, te se svrstava u jedan od najbogatijih izvora dijetetskih vlakana (Tabela 1). Većina prisutnih dijetetskih vlakana su nesolubilna vlakna, otporna na probavne enzime (celuloza, hemiceluloza, lignin) koja svojim prisustvom pomažu stabilizaciju disperzije sjemena u pulpi ploda. Sadržaj i vrsta dijetalnih vlakana u velikoj mjeri zavise od zrelosti i vrste ploda iz ove familije kaktusa (Hernández-Urbiola MI i sur., 2011)

Sadržaj vitamina i minerala u plodu *Opuntia ficus indica* je značajan pa konzumiranje svježeg ploda kaktusa daje dobar unos vitamina i minerala. Plod je bogat vitaminima C, B1 i B2 i provitaminom A, a najveći sadržaj ima vitamin C (tabela 1). Kada je u pitanju sadržaj minerala kalijum je najdominantniji u svježem plodu (S.Nebbache i sur., 2009) ali plod kaktusa *Opuntia ficus indica* je bogat i kalcijem, fosforom i magnezijem (tabela 1). Treba naglasiti da je u plodu kaktusa omjer kalcijum/fosfor uvijek veći od 1, što omogućava dobru asimilaciju kalcijuma.

Sadržaj polifenola u plodu *Opuntia ficus indica* zavisi od područja uzgoja i kultivacije kaktusa. Polifenoli pronađeni u plodu kaktusa su tipa flavonoida (kvercetin, rutin i izoamnetin), ali njihov sadržaj ostaje limitiran u odnosu na sadržaj betalaina. Sadržaj polifenola je najviše koncentrisan u pokožici ploda. Prema analizama, aadržaj polifenola u pulpi i pokožici ploda zajedno je 74,6 mg/100 g ploda (Galati EM, 2003), a u pulpi ploda od 24-66 mg/100 g ploda, zavisno od porijekla i

vrste ploda (Stintzing FC, 2005).

Tabela 1. Hemijski sastav ploda kaktusa *Opuntia ficus indica*

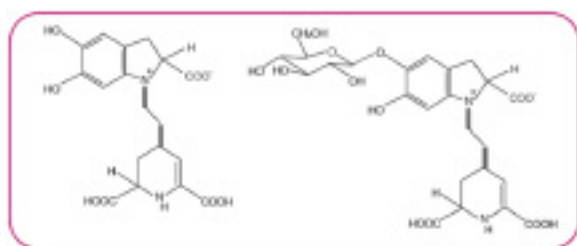
Table 1. Chemical composition of the fruit cactus (*Opuntia ficus indica*)

Hemijski sastav ploda kaktusa	Sadržaj/Content
<i>(Opuntia ficus indica)</i>	
<i>Chemical Composition of the fruit cactus (Opuntia ficus indica)</i>	
Voda/Water (%)	84-90
Proteini /Proteins (%)	0,2-1,6
Masti /Fats (%)	0,09-0,7
Vlakna/Fibre (%)	0,02-3,1
Pepeo/Ash (%)	0,3-1,0
Ukupni šećeri/Total sugars (%)	okt.17
Vitamina/Vitamins (mg/100g)	
Vitamin C/ Vitamin C	jan.41
Vitamin B1/ Vitamin B1	0-0,02
Vitamin B2/ Vitamin B2	0-0,03
Provitamin A/ProvitaminA	0-0,06
Minerali/Minerals (mg/100g)	
Ca	12,8-59
Mg	16,1-98,4
Fe	0,4-1,5
Na	0,6-1,1
K	90-217
P kao PO4	15-32,8
Aminokiseline/Aminoacids (max. mg/l)	
Prolin/Proline	1768,7
Glutamin/Glutamine	574,6
Taurin/Taurine	572,1
Serin/Serine	217,5
Alanin/Alanine	96,6
Glutaminska kiselina/Glutamic acid	83
Metionin/Methionine	76,9
Lizin/Lysine	53,3

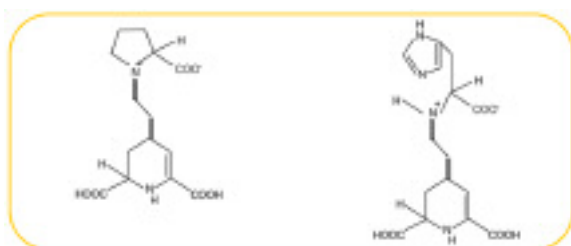
Izvor/Source ref.: Piga A, (2004); Nebbache S i sur.,(2009);

Sadržaj betalaina u plodu *Opuntia ficus indica* je također visok, što se jsko vidi i po njegovoj boji, zbog kombinacije dva betalain pigmenta, ljubičasto-crvenog betanina i žuto-narančastog indiksantina (Bisson JF i sur.,

2010). Ovi originalni pigmenti su betalaini, čija boja može varirati od tamno žute-naranžaste do intenzivno ljubičaste. Betalaini su rastvorljivi u vodi i stabilni na pH 4-7, a se dijele u dvije podgrupe jedinjenja: crveni betacijanini - betanin i izobetanin, i žuti betaksantini- indiksantin. Na slikama 1 i 2 prikazane su hemijske formule nekih formi betacijanina i betaksantina.



Slika 1. Dvije od ukupno pet formi betacijanina
Figure 1. Two of the five forms betacyanins



Slika 2. Dvije od ukupno pet formi betaksantina
Figure 2. Two of the five forms betaxantins

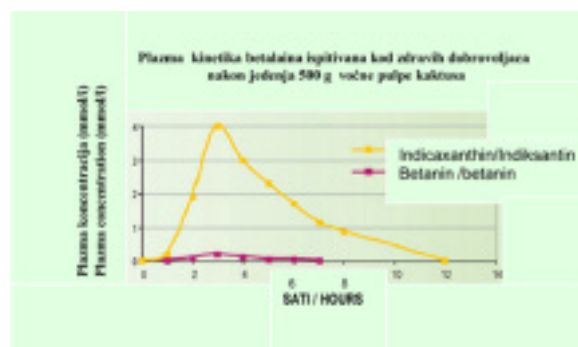
Specifični tehnološki postupak proizvodnje praškaste forme ploda kaktusa *Opuntia ficus indica* razvijen u kompaniji "BioSerae" omogućava da sadržaj betalaina u dobijenom proizvodu bude veoma visok. Sadržaj betalaina u praškastoj formi proizvoda je 0,05 % u odnosu na ukupnu suhu tvar, a 0,03 % od tog sadržaja je indiksantin.

Tesoriere L i sur. (2004) u istraživanju biorasploživosti betalaina pronašli su da se indiksantin apsorbira u tijelo 20 puta više nego betanin. Ovo je još jedan razlog zbog kojeg je bilo veoma važno razviti tehnološki postupak dobijanja prirodnog izvora indiksantina.

Specifični tehnološki postupak proizvodnje praškaste forme ploda kaktusa *Opuntia ficus indica* razvijen u kompaniji "BioSerae" omogućava da sadržaj betalaina u dobijenom proizvodu bude veoma visok. Sadržaj beta-

laina u praškastoj formi proizvoda je 0,05 % u odnosu na ukupnu suhu tvar, a 0,03 % od tog sadržaja je indiksantin.

Tesoriere L i sur. (2004) u istraživanju biorasploživosti betalaina pronašli su da se indiksantin apsorbira u tijelo 20 puta više nego betanin (slika 3). Ovo je još jedan razlog zbog kojeg je bilo veoma važno razviti tehnološki postupak dobijanja prirodnog izvora indiksantina.



Izvor/Source ref. Tesoriere L i sur.,2004b

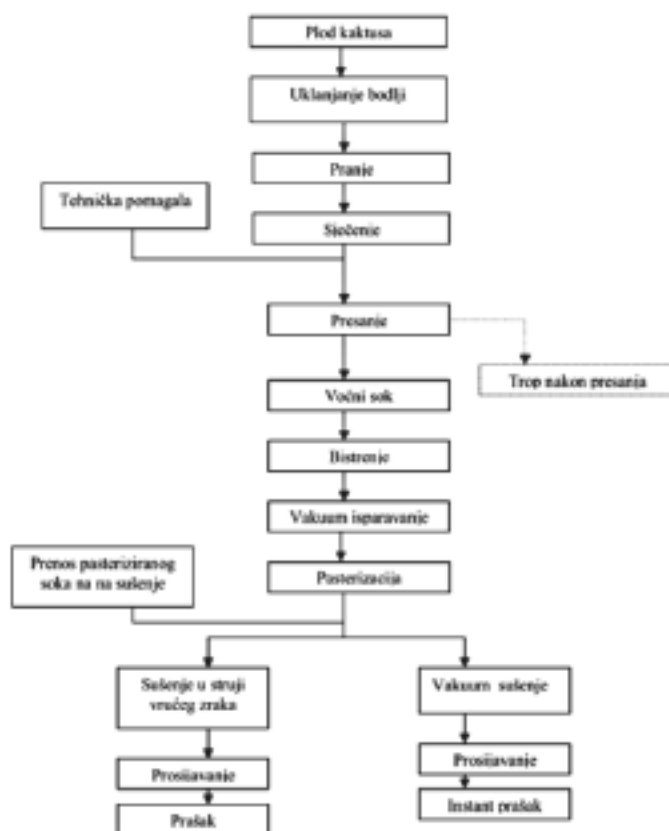
Slika 3. Plazma kinetika betalaina ispitivana kod zdravih dobrovoljaca nakon jedenja 500 g voćne pulpe kaktusa

Figure 3. Plasma kinetics of betalains studied in healthy volunteers after a single ingestion 500 g cactus pera fruit pulp (Tesoriere L i sur., 2004b)

Tehnološki postupak proizvodnje praškaste forme ploda kaktusa

Kompanija "Bio Serae" koja je razvila tehnološki postupak dobijanja praškaste forme ploda kaktusa *Opuntia ficus indica*, najviše je istraživala sorte jestivog ploda kaktusa koji sadrži visoke koncentracije biorasploživih betalaina, posebno indiksantina. Također, istraživane su i optimalne fiziološke faze uzgajanja ovog ploda i periodi kada je plod najbogatiji sa indiksantinom. Berba plodova je izvršena u punoj tehnološkoj zrelosti, isključivo rucno, a nakon toga je izvršena rigorozna selekcija ploda. Plodovi izabrani za postupak proizvodnje imali su potpuno očuvanu svježinu i mogućnost ljuštenja pokožice. Shema tehnološkog postupka dobijanja praškaste forme kaktusa *Opuntia ficus indica* prikazana je na slici 4, a tehnološki parametri značajni

za proces proizvodnje u tabeli 2.



Slika 4. Shema tehnološkog postupka dobijanja praškaste forme kaktusa
 Figure 4. The scheme of technological process of powder form of fruit cactus

Prašcasti proizvodi dobijeni ovim tehnološkim postupkom imaju finu purpurno-naranžastu boju, a agranule su u dimenzi-jama d50:75mikrona i d90:200 mikrona.

Također, proces proizvodnje je usavršen tako da je moguće dobiti još finiju praškastu strukturu, primenljivu za instant napitke i rastvorljivu u hladnoj vodi.

Tabela 2. Tehnološki parametri ploda kaktusa
 Table 2. Technological parameters of cactus fruit

Tehnološki parametri značajni za proces proizvodnje	Vrijednosti
Pulpa/Pulp (%)	43-57
Sjemenke /Seeds (%)	2.okt
Pokožica/Peel (%)	33-55
pH	5.3-7.1
Kiselost (% kao limunska kiselina)	0,05-0,18
Acidity (% of citric acid)	
°Brix	dec.17
Ukupne suhe tvari / Total solids	10-16,2

Izvor/Source ref.: Piga A, (2004)

Klinička ispitavanja ploda kaktusa *Opuntia ficus indica*

Studije provedene u novije vrijeme pokazale su da plod kaktusa (*Opuntia ficus indica*) ima dokazana diuretetska i antioksidativna svojstva. Studija autora E.M.Galati i sur. (2002) provedena u Siciliji i imala je za cilj da pokaže diuretsku aktivnost ploda *Opuntia ficus indica* u infuziji. U toku studije izvedena su različita naučna istraživanja samog ploda kaktusa., te je konkretno dokazan diuretski efekat nativnog ploda kaktusa.

Također, E.M.Galati i sur. (2003) proveli su studiju u kojoj su istraživali antioksidativna svojstva plod kaktusa (*Opuntia ficus indica*). Istraživanja antioksidativnih svojstava ploda kaktusa su veoma bitna upravo zbog visokog sadržaja betalaina u ovim plodovima. Postoje također veliki broj studija prodenih na ljudima, in vitro, i in vivo, nakon čega su jasno dokazani nutritivni benefiti prilikom su-

plemetacije ploda kaktusa.

BioSera Laboratories i autori Bisson JF i sur. su u toku 2008 godine proveli značajnu studiju (in vivo) na pacovima, kako bi procijenili diuretska i antioksidativna svojstva proizvedene praškaste forme ploda kaktusa. Oralnom primjenom 240mg/kg/dan ovog proizvoda na muške Wistar pacove dokazane su veoma značajna svojstva koja proizvođačima daju mogućnost implementacije ovog praškastog proizvoda u svoje OTC ili dijetetske suplemente sa dokazanim i relevantnim podacima.

Nakon 7 dana, oralne primjene, evaluirana su diuretska i antioksidativna svojstva analizom slijedećih parametra: tjelesna težina, urinarni volumen u 24h, koncentracija urinarnog natrijuma, koncentracija urinarnog kalijuma, koncentracija urične kiseline, i na kraju studije, koncentracija glutacion peroksidaze kao parametra oksidativnog statusa kod životinja.

Rezultati studije provedene na pacovima Bisson JF i sur., (2010) pokazali su da nije bilo pojave promjena u ponašanju niti mortalitet niti u jednoj grupi tretiranoj praškastom formom kaktusa. Također, zabilježeno je statistički značajno (za 20 %) smanjenje težine pacova kod grupa tretiranih sa praškastom formom ploda kaktusa u odnosu na kontrolnu grupu.

Testiranje urinarnog volumena u 24 h (*Kruskal-Wallis testom*) nije bilo statistički značajne razlike urinarnog volumena kod ispitivanih grupa, tretiranih praškastim plodom kaktusa niti tretiranih hidrohloriazidom.

Ovi rezultati demonstriraju da se diuretski efekat hidrohloriazida i praškastog ploda kaktusa pojavljuje nakon prvog dana primjene istih i povećavaju se tokom cijele studije. Nakon 7 dana studije, konstatovno je da grupe pacova tretirane hidrohloriazidom i praškom ploda kaktusa odstanjuju sve veću količinu vode u urinu, prevenirajući retenciju vode.

Nakon 7 dana primjene praškastog ploda kak-

tusa, urinarni volumen u periodu od 24 h je bio dvostruko veći u usporedbi sa kontrolnom grupom.

Prilikom provođenja ove studije autori nisu pronašli statistički značajne razlike u prosječnim koncentracijama urinarnog natrijuma, kalijuma i urične kiseline, u uzorcima urina uzetim u okviru 24 h kod svih testiranih grupa. Ovi rezultati također primjena praška ploda kaktusa ne dovodi do prekomjernog gubitka minerala. Mineralni balans je zadržan u organizmu ispitivanih pacova.

Također, nije pronađena ni statistički značajna razlika u koncentracijama urične kiseline. Dobijeni rezultati urične kiseline su isti kao standardne vrijednosti Wistar muskih pacova. Studija provedena na zdravim pacovima dokazala je da ne postoji signifikantna razlika u urinarnoj koncentraciji uricne kiseline kod ispitivanih grupa. Zbog toga se može sa sigurnošću tvrditi da prašak ploda kaktusa, kao i referentni hidrohloriazid nemaju kontraindikacije na zdravi metabolizam. Ovaj rezultat dokazuje da prašak ploda kaktusa ima pozitivan efekat na eliminaciju uricne kiseline i njenog viška u organizmu.

U toku studije također je mjerena globularna i plazma koncentracija glutacion peroksidaze sa ciljem da se vidi efekat praška ploda kaktusa na organizam i njegova antioksidativna zaštita organizma. Statistička analiza plazma koncentracije glutacion peroksidaze (*Kruskal-Wallis testom*) ne pokazuje nikakve drastične razlike u uzorcima krvi pacova iz svih ispitivanih grupa.

Nakon evaluacije glutacion- peroksidaze, vidi se da je koncentracija veća u globularnom, nego u plazmatskom nivou. Ovo se može objasniti činjenicom da je promjena antioksidativnog statusa prvo nastala u cirkulirajućem nivou, prije nego dospije u plazmatski dio nakon nekoliko dana konzumiranja. Studija koja bi trajala više od 7 dana, sigurno bi pokazala i veće promjene i signifikantno povećanje antioksidativne zaštite. Ova tvrdnja se može

poduprijeti činjenicom da, i pored toga, što je nakon samo sedam dana ispitivanja, povećanje koncentracije je bilo više nego dovoljno, posebno u globularnoj koncentraciji -eritrocitima.

Zaključci

Rezultati dobijeni u toku provedenih studija jasno pokazuju da konzumacija praškaste forme ploda kaktusa (*Opuntia ficus indica*), daje signifikantnu diuretsku aktivnost. Konzumacijom ovog proizvoda nije bilo nikakvih efekata na urinarnu koncentraciju natrijuma, kalijum i urične kiseline. Na osnovu tih saznanja može se konstatirati da zdravi model konzumacije ovog proizvoda ima efektivnu diuretsku aktivnost bez promjene homeostaze organizma.

Također, dostupni rezultati provedenih studija pokazuju, da konzumacija praškaste forme ploda kaktusa (*Opuntia ficus indica*) omogućava i kontrolu tjelesne težine, kao i antioksidativnu aktivnost koja je u toku studije bila zabilježena i nakon samo sedmodnevne konzumacije, pri čemu su dobijene povećane koncentracije globularne glutacione peroksidaze. Nakon studija provedenih na pacovima, aktivnost praška ploda kaktusa (*Opuntia ficus indica*) je uspješno dokazana u in vivo studijama kod ljudi.

Na osnovu analize do sada objavljenih studija, može se zaključiti da proizvođači dijetetskih suplemenata ili OTC koji inkorporiraju praškastu formu ploda kaktusa (*Opuntia ficus indica*) u svoje proizvode, treba da, jasno i marketinški opravdano pokažu sve nutricionističke benefite koje ovaj proizvod može imati, kako bi isti bio ispravno korišten. Pravilna primjena i fokus svojstava praška ploda kaktusa odnose se na regulaciju tjelesne težine, a zatim na diuretska svojstva i antioksidativnu zaštitu. Kombiniranjem praškaste forme ploda kaktusa (*Opuntia ficus indica*) sa različitim drugim prirodnim ekstraktima, moguće je dobiti još novije i povoljnije

proizvode koji služe isključivo kao benefit ljudskom zdravlju.

Literatura

Bio Serae Laboratories S.A.S., Original Nutraceutical Ingredients, C No 1, Avenue de la Preuilhe, Parc Technologique du Lauragis, 11 150 France, www.biosera.com; www.cacti-nea.com.

DeFelice MS. (2004): *prickly pear* cactus, *Opuntia* spp. A spinningling tale. *Weed Technol* 18: 869.877.

Feugang JM, Konarski P, Zou D, Stintzing FC, Zou C. (2006): Nutritional and medicinal use of Cactus pear (*Opuntia* spp.) cladodes and fruits. *Front Biosci* 11: 2574.2589.

Galati EM, Tripodo MM, Trovato A, Miceli N, Monforte MT. (2002): Biological effect of *Opuntia ficus indica* (L.).

Mill. (Cactaceae) waste matter. Note I: diuretic activity. *J Ethnopharmacol* 79: 17.21.

Galati EM, Mondello MR, Giuffrida D, Dugo G, Miceli N, Pergolizzi S, Taviano MF. (2003): Chemical characterization and biological effects of Sicilian *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. Fruit juice: antioxidant and antiulcerogenic activity. *J Agric Food Chem* 51: 4903.4908.

Hernández-Urbiola MI, Pérez-Torrero E, Rodríguez-García ME. (2011): Chemical Analysis of Nutritional Content of Prickly Pads (*Opuntia ficus indica*) at Varied Ages in an Organic Harvest, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 8, 1287-1295; doi:10.3390/ijerph8051287.

Nebbache S, Chibani A, Chadli R and Bouznad A.(2009): Chemical composition of *Opuntia ficus-indica* (L.) fruit, *African Journal of Biotechnology* Vol. 8 (8), pp. 1623-1624.

Piga A.(2004): Cactus Pear: A Fruit of Nutraceutical and Functional Importance, *J. PACD – 2004*, pp 9-22.

Stintzing FC, Herbach KM, Mosshammer MR, Carle R, Yi W, Sellappan S, Akoh CC, Bunch R, Felker P. (2005): Color, Betalain Pattern, and antioxidant of cactus pear (*Opuntia* spp.) Clones, *J.Agric.Food Chem.*, 26,53 (2),442-451.

Tesoriere L, Allegra M, Butera D, Livrea MA.(2004a): Absorption, excretion, and distribution of dietary antioxidant betalains in LDLs: potential health effects of betalains in humans. *Am J Clin Nutr* 80: 941.945.

Tesoriere L, Butera D, Pintaudi AM, Allegra M, Livrea MA. (2004b): Supplementation with cactus pear (*Opuntia ficus indica*) fruit decreases oxidative stress in healthy humans: a comparative study with vitamin C. Am J Clin Nutr 80: 391.395.

FRUIT CACTUS INGREDIENTS (*OPUNTIA FICUS INDICA*) INCORPORATED INTO THE DIETARY PRODUCTS USED AS FOOD SUPPLEMENTS OR OTC

Zagorka Blazevska^{1*}, Ramzija Cvrk², Aleksandar Aleksovski³

¹Vita Nova-ZA d.o.o. Nikole Tesle 14/22,1000 Skopje, Macedonija

²Faculty of Technology, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, B&H

³ ZADA pharmaceutical, Bistarac bb, 75 000 Tuzla, B&H

review

Summary

Opuntia ficus indica is a species of cactus that belongs to the family of Cactaceae. This family includes about 200 subspecies of cacti that are most abundant in America. The most common culinary use has Indian Fig *Opuntia (Opuntia ficus indica)*, because of its leaves and the possibility for useage as fresh salads. Cactus fruit is consumed ripened in the summer. Most are widespread in the Western Hemisphere (Mexico) and west parts of America, but can be found in other parts of the world (Galapagos Islands, Australia, Mediteran).

The first research *Opuntia ficus indica* have begun examining the composition of leaves and then fruit in terms of diuretic effects. Preliminary studies showed diuretic and antioxidant properties that are closely related to the consumption of fresh fruit.

Biologically active constituents of preparations used in food supplements and OTC were obtained by gradual technological process of chopping, pressing and clarification, and vacuum evaporation of fruit of *Opuntia ficus indica*. The resulting powder form of *Opuntia ficus indica* fruit contains a total of 65-85% betalaine in form and idixanthin betanin.

The results given in the literature, obtained in studies conducted on rats, showed a positive effect of powdered fruit (*Opuntia ficus indica*).

Positive results show a very significant benefit of nutrition of fruit cactus *Opuntia ficus indica*, precisely because of these clinically proven effects. All discovered and proven properties of cactus fruit deserve considerable attention to the application of this fruit in diuretic disease, antioxidant protection and preservation of the organism as a normal body weight.

Key words: fruit of cactus, *Opuntia ficus indica*, OTC.

ZNAČAJ I ULOGA ALTERNATIVNE MEDICINE U LIJEČENJU

Selma Dohranović^{1*}, Tamara Bosnić², Sanida Osmanović³

¹Zeni-lijek Apoteka "Dom zdravlja" Gazi-Husrefbegova 25, Zavidovići, BiH,

² Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH, Kontrolni laboratorij, Titova 9, Sarajevo, BiH,

³Univerzitet u Tuzli, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitetska ⁴, Tuzla, BiH

pregledni rad

Sažetak

U ovom radu navedeni su razlozi zašto se ljudi sve više okreću alternativnoj i komplementarnoj medicini, prednost ovih metoda u odnosu na konvencionalnu medicinu i farmaceutsko-hemijske preparate, kao i istraživanja i statistike o korištenju alternativne medicine. Da bi se bolje shvatili značaj i uloga alternativne medicine u liječenju, osim podjele opšte medicine, objašnjene su i grane alternativne medicine sa posebnim osvrtom na metode liječenja vezane za farmaceutsku struku, a to su homeopatija, fitoterapija i aromaterapija. U poglavlju o homeopatiji navedeni su oblici i primjena homeopatskih lijekova, kao i njihova prednost u odnosu na klasične lijekove. Fitoterapija kao najstariji oblik medicine koristi se ne samo u liječenju, već i u prevenciji mnogih bolesti. Biljne lijekove podržala je i Svjetska zdravstvena organizacija koja pruža pomoć nastojanjima nerazvijenih zemalja da povećaju upotrebu biljnih lijekova i time troše manje ionako ograničenih sredstava na gotove tvorničke lijekove. Aromaterapija kao sastavni dio fitoterapije polako zauzima svoje zasluženo mjesto u savremenoj medicini. Eterična ulja ostvaruju svoje dejstvo na sve ćelije organizma i tako ga vraćaju u ravnotežu. Opisani su načini primjene kao i djelovanje na organizam. Navedeni su razlozi vraćanja prirodnom liječenju i smanjenju bolničkih troškova i upotrebe sintetskih lijekova koji ponekad nanose više štete nego koristi.

Ključne riječi: alternativna medicina, prirodni način liječenja, homeopatija, fitoterapija, aromaterapija.

Uvod

U vrijeme savremene tehnologije, čudesnih otkrića hemije i biologije i novih lijekova koji, po liječnicima moderne medicine i farmaceutskoj industriji liječe mnoštvo tegoba i bolesti, sve više ljudi privlači prirodna medicina. Ljudi uviđaju da konvencionalna medicina nije u mogućnosti riješiti sve probleme, a da je izlječenje koje se zasniva na prirodnim lijekovima i prikladnom načinu života neagresivno i znatno pristupačnije nego uzimanje jakih sintetskih lijekova. Možda je u svemu najvažnije to što je takav način usmjeren na održavanje zdravlja cjelovite osobe, a ne usredotočuje se samo na simptome bolesti, te pokušava spriječiti bolest, umjesto da je samo liječi kao što to radi konvencionalna medicina.

Prirodna medicina nudi trajno dobro zdravstveno stanje zato što vodi računa o pojedinčevu načinu života i bavi se cijelom osobom- njezinim tijelom, umom i duhom, a ne samo simptomima lošeg zdravlja.

Znanstvenici kažu da je alternativna medicina pseudoznanost koja nalikuje alhemiji, a da pacijenti potpadaju pod placebo efekat. Ali, da li je to tako? Ako su biljni i homeopatski preparati samo placebo, šta onda dovodi do izlječenja tokom njihovog korištenja? Ako su samo placebo, zbog čega se stotine monografija biljnih droga nalazi u Farmakopeji, zvaničnoj i najvažnijoj knjizi farmaceutske struke i savremene medicine? Zašto su homeopatski preparati uvršteni u najnovije izdanje Evropske Farmakopeje? Izlječenje i poboljšanje stanja organizma su očigledni,

iako tačan mehanizam djelovanja ovih preparata nije poznat. Ali, tačan mehanizam djelovanja nije poznat ni za ciklosporin, bretilijum i mnoge druge lijekove koji se uveliko koriste. Onda, ako su fitoterapija i homeopatija pseudoznanost, zašto su u savremenim udžbenicima farmakologije toliko puta upotrijebljeni izrazi vjerovatno, najvjerovatnije i smatra se. Tim riječima ne bi trebalo biti mjesto među činjenicama i dokazima. Konvencionalna medicina ne priznaje određene oblike alternativne terapije, jer ne postoje potpuna i dobro organizovana klinička ispitivanja koja bi pokazala i dokazala njihovu djelotvornost. Ali i kada postoje određena klinička ispitivanja, kao što je slučaj sa homeopatskim preparatima gdje su čak i dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja dokazala uspješnost, pa čak i prednost u odnosu na klasične sintetske lijekove, konvencionalna medicina se odnosi sa podcjenjivanjem i nepoštovanjem. A zašto? Pa jedan od razloga je i taj što je konvencionalna medicina postala unosan posao.

Dok pokušavamo osvojiti znanja budućnosti i proizvesti lijekove koji bi iskorijenili mnoge, još i danas neizlječive bolesti, sve je više istraživača okrenutih proučavanju iskustva prošlosti o liječenju prirodnim sredstvima, u prvom redu ljekovitim biljem. Proučavaju se stari zapisi, nastoje se identificirati biljke skrivene iza različitih imena i otkriti što više starih narodnih receptura. Mnoge fondacije izdvajaju velika sredstva i organiziraju znanstvene ekspedicije u dubine južnoameričkih prašuma i na afrički kontinent pokušavajući od domorodaca saznati njihova znanja o liječenju različitih bolesti prirodnim sredstvima. Nije rijedak slučaj kada neki moderni lijek izađe na tržište da izazove pravu revoluciju, a da se kasnije pouzdano utvrdi da ga je narodna medicina poznavala već stoljećima. Nepogrešiva industrija prirode sintetizira i one spojeve do kojih moderna biologija i hemija nisu još stigle. (Gursky,1989)

Brojni su razlozi zašto ljudi traže alternativne tretmane. Primarni razlog je što tradicionalna medicina ne može ponuditi rješenje ili dos-

tupne opcije kao što su operacija, zračenje ili hemoterapija nisu prihvatljive od strane pacijenata. Neki traže alternativno liječenje da bi zadovoljili svoju znatiželju, a mnogi zbog nezadovoljstva konvencionalnom medicinom traže vlastiti put ka zdravlju (Larson, 2007).

Podjela medicine

Upotreba sintetičkih lijekova i hirurški zahvati radi tretiranja zdravstvenog stanja pacijenta prije samo nekoliko decenija bili su poznati pod pojmom medicina. Danas se takav sistem liječenja sve više naziva konvencionalna medicina i najčešće se primjenjuje u bolnicama i klinikama. Iako je takav vid liječenja često skup i invazivan, ali veoma dobar za hitne slučajeve, nikada ne bi trebalo zanemarivati niti podcjenjivati prednosti konvencionalne medicine. S druge strane, svaki ljekarski tretman koji nije iz oblasti konvencionalne medicine, a pacijenti ga koriste umjesto nje, poznat je kao alternativna medicina. To je zajednički naziv za stotine starih i novih vještina od namještanja kostiju ekstremiteta, uklještenja, liječenja travama i homeopatije, do akupunkture, kineske medicine, ajurvede... Sve alternativne metode koje se upotrebljavaju sa konvencionalnim meto-dama poznate su pod nazivom komple-mentarna medicina. WHO (Svjetska zdravstvena organizacija) koristi nazive i podjelu na *tradicionalnu medicinu* vezanu uz specifičnu kulturu nekog naroda, *komplementarnu* koja nadopunjuje službenu medicinu, *integrativnu* koja uzima najbolje od svih naučno potvrđenih terapija i *alternativnu medicinu* koja je tema ovog rada.

Vrste alternativne terapije

Fitoterapija

Upotreba biljnih lijekova za jačanje oslabljenog tjelesnog sistema, za obuzdavanje simptoma i poticanje vlastite iscjeliteljske snage u tijelu možda je najstariji oblik medicine. Zahvaljujući prirodnoj uravnoteženosti sastojaka u pojedinim biljkama znatno

djelotvornije se može izaći na kraj s neura-vnoteženošću u tijelu i postići obnova zdravlja, nego uz pomoć sintetiziranih li-jekova, načinjenih od jednog jedinog sastojka, kakve propisuje službena medicina.

Prema definiciji, fitoterapija je metoda liječenja, ublažavanja te sprječavanja bolesti i tegoba upotrebom cijelih ljekovitih biljaka ili njihovih dijelova (cvjetova, listova, korijena, itd.), te upotrebom sastojaka (eteričnih ulja, ekstrakata i drugih izolata) kao i gotovih pripravaka (čajeve, tinktura, masti, kapsula). Danas mnoge znanstvene discipline hemijski, biodinamički i farmakološki dokazuju opravdanost primjene ljekovitog bilja i pripravaka, pa ponekad i prednost u odnosu na hemijske preparate kod raznih tegoba i poremećaja organizma. Savremena fitoterapija nije samo alternativna medicina, već i dio znanstvene medicine i čini osnovnu prevenciju i pomoć pri izlječenju raznih bolesti (Tanović, 2004). Samo promišljen i adekvatan spoj konvencionalne i alternativne medicine pruža mogućnost i valjane primjene ljekovitog bilja u zaštiti vlastitog zdravlja i ukupnog okruženja. (6)

Biljne lijekove podržala je i Svjetska zdravstvena organizacija koja pruža pomoć nastojanjima nerazvijenih zemalja da povećaju upotrebu biljnih lijekova i time troše manje ionako ograničenih sredstava na gotove tvorničke lijekove (Inglis i West 1986). S ljekovitim biljkama ne može se sve izliječiti, ali se s njima unose u organizam vrlo vrijedne tvari (eterična ulja, vitamini, prirodni antioksidansi, flavonoidi, minerali, enzimi, ...) te ga jačaju i čine otpornijim, poboljšavaju metaboličke procese i odstranjuju štetne tvari iz organizma. Ukoliko se upotrebljava na ispravan način, gotovo da i nema neželjene učinke, a ako ih i ima, tada su oni svedeni na najmanju moguću mjeru.

Svaki biljni lijek sadrži malu količinu određenog broja djelatnih sastojaka od kojih svaki teži uravnoteženju s djelovanjem ostalih. To je potpuna suprotnost načinu na koji djeluje većina lijekova koji se propisuju na recept, a koji redovito sadrže veliku dozu jedne jedine

tvari pa prema tome mogu dovesti do međusobne neravnoteže tjelesnih hemijskih sastojaka i izazvati nove probleme koji će pak zahtijevati daljnje liječenje (Gursky, 1989).

Aromaterapija

Prema definiciji *Internacionalne organizacije profesionalnih aromaterapeuta*, aromaterapija je kontrolisano korištenje eteričnih ulja da bi se uravnotežilo i unaprijedilo zdravlje tijela, uma i duha. Doslovan prijevod aromaterapije (grčki *aroma* – miris, *therapeia* – liječenje) znači liječenje mirisom. Aromaterapija ima utjecaja na emocije, čula, saniranje simptoma. Osnovni princip je holističko djelovanje, što znači da eterična ulja ostvaruju svoje dejstvo na sve ćelije našeg organizma i tako ga vraćaju u ravnotežu. Kupke, masaže, inhalacije, aroma lampice djeluju pozitivno na zdravlje tako što opuštaju i doprinose osjećaju blagostanja. Posljednjih godina za aromaterapiju vlada sve veće interesovanje u svijetu. Ona se često koristi u kući, na klinikama i u bolnicama, na primjer za olakšavanje bola prilikom porođaja, za olakšavanje simptoma neželjenih reakcija na hemoterapiju kod onkoloških bolesnika ili za olakšavanje oporavka srčanih bolesnika.

Eterična ulja odabranih biljaka koriste se u aromaterapiji za poticanje tjelesne, duševne i duhovne ravnoteže i sklada. Misli se da djelotvoran terapijski učinak tih ulja proizlazi iz njihova djelovanja na hormone i druge nositelje hemijskih poruka u tijelu i mozgu.

Zbog vrlo velikog broja hemijskih spojeva sadržanih u eteričnim uljima, postoji široki spektar njihova djelovanja. Najvažnija djelovanja eteričnih ulja su hiperemizirajuće djelovanje, ekspektorirajuće djelovanje, karminativno djelovanje, poticanje lučenja žuči, diuretičko djelovanje, antiflogističko, spazmolitičko i među ostalima najvažnije djelovanje je djelovanje na različite mikroorganizme. Eterična ulja poznata su po svom antibakterijskom, antimikotičnom i antivirusnom djelovanju.

Zna se da hemijski sastojci eteričnih ulja far-

makološki djeluju na tkiva i organe, te hormonski i živčani sistem. Eterična ulja svojim mirisom djeluju i na raspoloženje i emocije, putem receptora u nosu informacija koju nosi miris direktno odlazi u mozak, a postoji još i skriveno feromonsko djelovanje. Također, svako ulje ima svoju energiju, kojom možemo djelovati na ljudsko energetsko polje. Upravo zbog te sposobnosti djelovanja na nekoliko različitih nivoa istovremeno, eterična ulja idealno služe holističkom pristupu koji pokušava dovesti u ravnotežu sve aspekte osobnosti i time djelovati na očuvanje zdravlja pojedinca. Eterična ulja se najčešće upotrebljavaju u masaži. Pacijentu koristi i ulje koje prodiere kroz kožu i pare što ih istovremeno inhalira. Ulja se mogu primijeniti i u kremama (obično u kozmetičke svrhe), mastima i losionima, pa i u napicima (Inglis i West 1986)

Korištenje nekih eteričnih ulja u obliku tečnih preparata za inhalaciju, primjenu na kožu ili per os primjenu poznato je i proučeno, pa je sastavni dio farmakoterapije. Na primjer, inhalacija eteričnog ulja eukaliptusa, kamilice ili nane olakšava disanje kod prehlade, smanjuje otok i sekreciju nosne sluznice. Smatra se da udisanje pare mješavine ulja nane i matičnjaka, u jednakim odnosima, može olakšati tegobe kod upale sinusa. Utrljavanjem preparata koji sadrže terpentinsko ulje, ulje ružmarina, lavande ili borova poboljšava se cirkulacija zbog lokalnog podraživanja kože i izazivanja hiperemije, opuštaju se mišići i smanjuju bolovi kod reumatizma i sličnih oboljenja. Ispiranjem sluznice usta toplom vodom sa dodatkom ulja žalfije, majčine dušice ili kamilice, smanjuje se upalni proces i sprečava infekcija. Eterično ulje karanfilića je poznati zubarski antiseptik, blagi analgetik i još blaži anestetik. Napici ili sirupi sa dodatkom eteričnog ulja timijana, morača i anisa povoljno djeluju kod produktivnog kašlja, olakšavaju iskašljavanje i sprečavaju spazmički kašalj. Poznato je da eterično ulje nane ima klinički potvrđeno pozitivno terapijsko djelovanje kod iritabilnog kolona. Eterična ulja djeluju na kožu tako što prodiru u dermalni sloj kože u kome se razvijaju nove

stanice, potiču i obnavljaju stvaranje zdravih stanica kože nakon oštećenja uslijed djelovanja sunca, opekotina, bora, smanjuju bakterijske i gljivične infekcije, reguliraju lučenje loja uravnotežujući preaktivnu ili nedovoljno aktivnu kožu, te potpomažu oslobađanje i uklanjanje otpadnih metaboličkih produkata. Danas se znanstveno ispituje i utjecaj eteričnog ulja putem kupki (fitobaloneologija). Aromatične kupke pomažu kod bolova u mišićima, kod problema s kožom, cirkulacijom, kod istegnuća tetiva, otklanjaju umor i nesanicu, djeluju umirujuće. Oblozi ili aromakomprese ublažavaju probleme kože, bolove u mišićima i zglobovima. Za reumatske bolove, bolove u mišićima, uganuća upotrebljavaju se tople komprese, za svježja uganuća, opekline, otekline i glavobolja primjenjuju se hladne komprese.

Zanimljiv podatak je da je u 2009.godini vrijednost uvoza eteričnih ulja samo u Kanton Sarajevo iznosila 128,7 miliona KM što dovoljno govori o prepoznavanju njihovog značaja u liječenju mnogih tegoba i bolesti.

Cvjetne esencije

Metoda potiče od doktora Edwarda Bacha, a lijekovi se propisuju za liječenje glavnog uzroka svakog tjelesnog poremećaja-lošeg emocionalnog stanja. Bach je tvrdio da će, ako utječemo na pacijentovu tjeskobu, depresiju, žučljivost ili ogorčenje, nestati fizički simptomi povezani sa tim tegobama. Bach je studirao patologiju i bakteriologiju, diplomirao je u Londonu neposredno prije Prvog svjetskog rata. Budući da je postao nezadovoljan službenom medicinom, prebacio se na homeopatiju, eksperimentirao s homeopatskim lijekovima i u toku rada došao je do zaključka da bi se homeopatsko vjerovanje u važnost pacijenta, a ne u prirodu pacijentovih simptoma, moglo djelotvornije iskoristiti propisivanjem lijekova na osnovi pacijentova emocionalnog stanja. Bach je odabrao 38 vrsta divljeg cvijeća iz kojih je pripremio lijekove. Pri tom je inzistirao da se oni moraju pripremiti po metodi koju je razvio, trebalo je "staviti cv-

jetne glavice na površinu vode, u običnu staklenu zdjelu, i izlagati ih punoj sunčanoj svjetlosti tri sata" prije stavljanja u bocu (Inglis i West, 1986).

Homeopatija

U bukvalnom prijevodu, homeopatija (grč. *homioios* i *pathos*) znači sličnost bolesti. Terapija se zasniva na principu "*slično se sličnim liječi*" (klin se klinom izbija). Homeopati vjeruju da ukoliko neka tvar uzeta u velikoj dozi može izazvati simptome bolesti, onda ista ta tvar, u maloj dozi, može i liječiti istu tu bolest (Kent, 2005)).

Temelj homeopatije je postavio njemački doktor Samuel Christian Friedrich Hahnemann u 18. stoljeću. Homeopati smatraju da homeopatski pripravak (*remedija*) djeluje kao impuls koji stimulira samoiscjeljujuće snage organizma, potiče imunološki sistem i djeluje na mentalnim, emocionalnim i fizičkim razinama osobe. Prednost homeopatije je sto se u liječenju koriste male doze lijeka, zbog čega su rjeđe nuspojave. Rijetke su pojave ovisnosti o homeopatskim pripravcima. Homeopatski su lijekovi, zbog njihove velike razrijeđenosti, potpuno sigurni i ne izazivaju nikakve štetne popratne pojave. Prednost im je i to da se mogu probati bez opasnosti od komplikacija; ako izaberete krivi lijek, on jednostavno neće djelovati. Argumentu da je ovakvo liječenje prvenstveno placebo efekt, suprotstavlja se niz ozbiljnih znanstvenih kliničkih medicinskih ispitivanja. Homeopatski se lijekovi mogu potpuno sigurno uzimati kako s konvencionalnim lijekovima, tako i sa drugim homeopatskim pripravcima. Najčešći oblik uzimanja homeopatskih remedija su granule, ali postoje i lijekovi u obliku tableta, sirupa, kapi, supozitorija, praška, masti i injekcija.

Homeopatski lijekovi liječe isti široki spektar bolesti kao i konvencionalni: gripa, bolesti dišnih putova, alergija, PMS, menopauzne tegobe, gljivične infekcije i kandidijaza, regulacija tjelesne težine, glavobolja, migrena, artritis, uhobolja, probavne smetnje i nadutost, opstipacija, akne, ekcemi, umor, tjeskoba, ne-

sanica, nedostatak koncentracije, odvikavanje od pušenja i mnoge druge. U mnogim zapadnim razvijenim zemljama homeopatija je zakonski priznata i općenito prihvaćena kao sigurna alternativa konvencionalnom liječenju. Homeopatski pripravci, zbog svoje prirode, nemaju prag toksičnosti, ni letalnu dozu. Neke zemlje (Njemačka, Francuska, Velika Britanija, SAD...) imaju homeopatske farmakopeje, a u izradi je homeopatska farmakopeja EU.

Najveća popularnost homeopatije je u Evropi i Aziji, pa tek onda u Americi. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije u odnosu na broj ljudi koji koristi ovu metodu liječenja, homeopatija se nalazi na drugom mjestu, odmah poslije kineske medicine, a iza nje se nalazi fitoterapija, dok je alopatski način liječenja, poznatiji kao klasična medicina, tek na četvrtom mjestu. Stopa rasta korištenja homeopatskih pripravaka se u razvijenim zemljama kreće od 18-30% godišnje. Britanska kraljevska porodica koristi homeopatsku medicinu kao glavni način terapije još od 1830.g.,a Od prije par godina, homeopatija se integrirala u zdravstveni sistem zemlje. Postoji i pet homeopatskih bolnica, kao i bolnice u kojima se nudi čitav niz drugih prirodnih (alternativnih) terapija. Liječenje se može refundirati iz zdravstvenog osiguranja. Homeopatija je u Njemačkoj službeno priznata i zakonski ravnopravna s klasičnom medicinom. U Indiji ima preko 100.000 homeopata, preko 100 koledža, a homeopatija ima najpovoljniji zakonski status, isto kao u Njemačkoj. Država financira istraživanja, bolnice i specijalizirane klinike. Majka Tereza uključila je homeopatiju u svoju misiju i sama otvorila četiri dobrotvorna homeopatska dispanzera u Kalkuti. Belgijski je parlament službeno priznao homeopatsku praksu. Homeopatski su pripravci službeno priznati u evropskoj zajednici prema aktu broj 92/73/CEE (Kleijnen i sur., 1991). Od 105 kontroliranih ispitivanja, 81 je pokazalo pozitivne rezultate liječenja homeopatijom. Sistematski pregled rezultata 93 neovisnih, nasumice odabranih, kliničkih ispitivanja pokazao je da homeopatija ima pozi-

tivne rezultate kod tretiranja dječjeg proljeva, fibrozitisa, peludne hunjavice, gripe, bolova, popratnih pojava kemoterapije ili radioterapije, iščašenja i infekcija gornjih dišnih puteva (Kleijnen i sur., 1991).

U obliku dvostruko-slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja uspješnost homeopatije je dokazana u sljedećim slučajevima: hiperaktivnost i nedostatak pažnje kod djece (Frei i sur., 2005), fibromijalgija (Bell i sur., 2004), reumatoidni artritis (Gibson i sur., 1980), gripa (Kleijnen i sur., 1991), hronična opstruktivna plućna bolest (Papp i sur., 1998), astma i višegodišnji rinitis (Kim i sur., 2005), osteoartritis (Papp i sur., 1998), tegobe u menopauzi (Sevar, 2000) i mnogim drugim.

Refleksologija

Ova prirodna terapija zasniva se na teoriji da na šakama i stopalima postoje refleksne tačke, koje odgovaraju pojedinim organima. Smatra se da pritisak na te tačke može vrlo djelotvorno utjecati na organizam.

Naturopatija

Naturopatija je alternativni medicinski sistem koji se fokusira na prirodne lijekove i vitalnu sposobnost da tijelo ozdravi samo. Naturopatska filozofija favorizira holistički pristup i minimalnu upotrebu operacija i lijekova. Naturopatija se praktikuje u mnogim zemljama, posebno u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi, i podliježe različitim standardima regulacije i prihvatanja. Naturopat je zdravstveni stručnjak koji primjenjuje prirodne terapije. Spektar djelovanja obuhvata daleko više od posta, prehrane, vode i vježbe, on uključuje i prirodne terapije kao što su homeopatija, akupunktura i biljni lijekovi, kao i korištenje modernih metoda. Bolesti koje naturopati liječe ili ublažavaju uzroke su: alergije, upale, astma, bol u leđima, sindrom hroničnog umora, opstipacija, depresije, sindrom iritabilnog kolona i čirevi, hipertenzija, menstrualni problemi, migrene, ekcem.

Ayurvedska medicina

Ayurvedska medicina je tradicionalni sistem liječenja koji je nastao prije oko 5000 godina u Indiji. Ayurveda je u Indiji tradicionalni oblik liječenja, dok se van Indije ona svrstava u oblast alternativne i komplementarne medicine. Ayurveda i drugi alternativni oblici liječenja prema bolesti se odnose na holistički način, idući čak do zaključka da svaka bolest ima ne samo svoj uzrok već i više značenje. Prehrana, tjelesna aktivnost, vježbe joge, disanja, akupresura, masaža, razni prirodni biljni proizvodi ili lijekovi prakse su koje koriste pobornici alternativne medicine kako bi došlo do ublažavanja bolesti ili pak izlječenja. Akupresura i shiatsu

Objee ove terapije zasnivaju se na pretpostavci da kroz tijelo protiče određena vrsta energije, šireći se kroz kanale koji se nazivaju meridijanima. Smatra se da se pritiskanjem određenih tačaka na tijelu regulira protok energije meridijanima i time poboljšava zdravlje. Akupresura se bavi pritiskivanjem tih tačaka, dok je shiatsu obuhvatniji, pa osim akupresure koristi i brojne druge tehnike.

Akupunktura

To je tradicionalna kineska medicina, stara hiljadama godina. Danas je ona stavljena u kontekst modernog doba i prilagođena zapadnjačkom načinu života. Akupunktura je starokineska metoda liječenja uz pomoć igala koje se zabadaju u određene tačke na koži. Sama riječ je latinskog porijekla (acus-igla, pungere-zabadati). Metoda je dobila ime od evropskih misionara koji su posjetili Kinu krajem 16.st. i prvi donijeli glas u Evropu o liječenju na kineski način. (3)

Istraživanja i statistike

U vrijeme brzog razvoja tehnologije i znanosti, kada su ljekarne prepune lijekova, a u medijima se govori o napredovanju medicine, sve se više ljudi okreće alternativnom načinu liječenja. Usprkos vjerovanju, da ljudi

većinom koriste klasičnu medicinu, istraživanja pokazuju obratno. Statistika govori, da većina ljudi u svom životu kombinira alternativnu i klasičnu medicinu. Korištenje alternativne medicine među odraslim u SAD-u 2002.:55% odraslih koristi CAM jer vjeruju da će im pomoći ako se kombinuje sa konvencionalnom medicinom, 50% smatra da je CAM zanimljivo probati, 26% je koristilo CAM po preporuci konvencionalnih liječnika, 13% je koristilo CAM jer su mislili da je konvencionalna medicina preskupa (Larson, 2007).

Medical Journal of Australia (Australijski medicinski časopis) tvrdi, da otprilike polovica stanovništva razvijenih zemalja koristi alternativnu medicinu. Rezultati ankete Nacionalnog Instituta Zdravlja SAD-a 2004 godine: 36 % Amerikanaca obratilo se alternativnoj medicini u proteklih 12 mjeseci, 50 % je koristilo alternativnu medicinu bar 1 put u životu, 26 % obratilo se alternativnom tretmanu po preporuci svoga liječnika, 74% Amerikanaca želi prirodniji način liječenja, 84% Amerikanaca, koji su koristili alternativne metode kažu, da će se ponovo obratiti alternativni. I ostale studije pokazuju slične brojeke. Ankete napravljene u Britaniji govore da se oko 40 % Britanaca bar jednom obratilo alternativni, a 20 % njih koristilo je alternativne tretmane u proteklih 12 mjeseci. Prema CNN-u, polovica svih medicinskih škola sada nudi tečajeve alternativne medicine. Svjetska Zdravstvena Organizacija procjenjuje, da se 80% stanovništva oslanja na alternativnu medicinu kao osnovni način brige o zdravlju. U 1993. godini Amerikanci su potrošili oko 1,5 milijardu dolara na biljne lijekove. U zadnjih desetak godina vlada SAD-a potrošila je više od 22 milijuna dolara na istraživanja u području alternativne medicine. Svjetska Zdravstvena Organizacija izabrala je tradicionalnu kinesku medicinu za propagiranje zdravog načina života u 21 stoljeću. Vlada Velike Britanije otvorila je pet homeopatskih klinika. Trećina Američkih medicinskih fakulteta, među njima Harvard, Yale, John's Hopkins, Georgetown, sada nude doktorate na

temu alternativne medicine (Papp i sur., 1998). Interesantan podatak, ali ne iznenađujući je da samo 12% odraslih koristi CAM uz konsultacije sa stručnjacima za komplementarnu i alternativnu medicinu, a 88% uzima odgovornost za vlastito zdravlje i koristi alternativnu terapiju bez konsultacija za stručnjacima. Najčešće korišteni prirodni proizvodi u SAD-u su ehinacea 40,3%, ginseng 24,1%, ginkgo biloba 21,1 %, glukozamin 14,9 % , nadomjesci češnjaka 19,9%, riblje ulje i omega masne kiseline 11, 7%, đumbir 10,5 %, soja 9,4 % (Larson, 2007).

Zaključci

Alternativna medicina je rastući trend u svijetu jer je jeftinija, pristupačnija i manje agresivna prema organizmu nego što su to metode konvencionalne medicine koje osim sintetskih preparata uključuju hirurške zahvate i hemoterapiju.

Prirodna medicina nudi trajno dobro zdravstveno stanje zato što vodi računa o pojedinčevu načinu života i bavi se cijelom osobom, tijelom, umom i duhom, a ne samo simptomima lošeg zdravlja.

Usprkos vjerovanju, da ljudi većinom koriste klasičnu medicinu, istraživanja pokazuju obratno. Statistika govori, da većina ljudi u svom životu kombinira alternativnu i klasičnu medicinu.

Zbog sve češćeg korištenja alternativnih metoda liječenja, u SAD-u je 1998. osnovan „Nacionalni Centar za Dopunsku i Alternativnu Medicinu“.

Alternativna medicina postaje rastuća industrija, bilo kao rezultat ograničenja konvencionalne medicine, bilo zbog njene neefektivnosti i postaje veoma unosan posao.

Homeopati u liječenju koriste male doze lijeka, zbog čega su rjeđe nuspojave kao i pojave ovisnosti o homeopatskim pripravcima.

Homeopatski lijekovi liječe isti široki spektar bolesti kao i konvencionalni: gripa, bolesti dišnih putova, alergija, PMS, menopauzne tegobe, gljivične infekcije i kandidijaza, regulacija tjelesne težine, glavobolja, migrena, artritis, uhololja, probavne smetnje i nadutost, opstipacija, akne, ekcemi, umor, tjeskoba, nesanica, nedostatak koncentracije, odvikavanje od pušenja i mnoge druge.

Zahvaljujući prirodnoj uravnoteženosti sastojaka u pojedinim biljkama, znatno djelotvornije se može izaći na kraj s neuravnoteženošću u tijelu i postići obnova zdravlja, nego uz pomoć sintetiziranih lijekova, načinjenih od jednog jedinog sastojka, kakve propisuje službena medicina.

Aromaterapija ima utjecaja na emocije, čula, saniranje simptoma, a osnovni princip je holističko djelovanje, što znači da eterična ulja ostvaruju svoje dejstvo na sve ćelije našeg organizma i tako ga vraćaju u ravnotežu.

Literatura

Gursky Z (1989) Zlatna knjiga ljekovitog bilja, Nakladni zavod Matice Hrvatske, Zagreb.

Larson C, Alternative medicine, Health and medical issues today (2007) Greenwood Press, London 43-63.

<http://www.kekomedico.users.t-com.me/>

Prirodno liječenje bolesti i tegoba (2005) Mozaik knjiga, Zagreb.

<http://www.mymarisa.org/tag/fitoterapija>

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

Inglis B, West R (1986) Alternativna medicina, Grafički zavod Hrvatske, Zagreb.

<http://www.naturprodukt.hr/>

<http://www.farmakon.rs>

<http://www.aromaterria.hr/aromaterapija/aromaterapija.html>

<http://www.mojevijesti.ba/novost/26908/>

Kent JT (2005) Predavanja o homeopatskoj filozofiji, Draslar partner, Beograd

<http://www.homeopatija.com/>

<http://www.mojezdravlje.net/Bolesti/309/vijesti/Homeopatija.aspx>

Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy (1991) British Medical Journal 302:316-23.

<http://www.b92.net/zdravlje>

Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy (1991) British Medical Journal 302:316-23.

Frei H, Everts R et al. (2005) Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double blind, placebo controlled crossover trial. European Journal of Pediatrics 164:12.

Bell IR, Lewis DA 2nd et al. (2004) Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. Rheumatology 43: 577-582.

Gibson RG, Gibson SLM, MacNeill AD, Buchanan WW. (1980) Homeopathic therapy in rheumatoid arthritis: evaluation by double-blind clinical therapeutic trial. British Journal of Clinical Pharmacology 9(5): 453-9.

Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy (1991) British Medical Journal 302:316-23.

Papp R, Schuback G, Beck E. (1998) Oscillococinum in patients with influenza-like syndromes: A placebo-controlled double-blind evaluation. The British Homeopathic Journal 87(2):69-76.

Kim LS, Riedlinger JE, et al. (2005) Treatment of seasonal allergic rhinitis using homeopathic preparation of common allergens in the southwest region of the US: a randomized, controlled clinical trial. Ann Pharmacother 39(4):617-24.

Shealy CN, Thomlinson RP, Borgmeyer V. Osteoarthritic pain (1998): A comparison of homeopathy and acetaminophen. American Journal of Pain Management 8:89-91.

Sevar, R. (2000) Audit of outcome in 829 consecutive patients treated with homeopathic medicine. British Homeopathic Journal 89:4.

<http://savremena.me/alternativna-medicina/sta-je-naturopatija.html>

<http://ayurveda-za-vas.com/>

SIGNIFICANCE AND ROLE OF ALTERNATIVE MEDICINE IN TREATMENT

Selma Dohranović^{1*}, Tamara Bosnić², Sanida Osmanović³

¹"Zeni-lijek" Pharmacy, Gazi Husrefbegova 25, Zavidovići, B&H

²Agency for Medicines and Medical Devices, Control Laboratory, Titova 9, Sarajevo, B&H

³University of Tuzla, Faculty of Science, Univerzitetska 4, Tuzla, B&H

e-mail: selma_dohranovic@live.com

review

Summary

In this work the reasons have been brought as to why people turn more and more to alternative medicine, the advantages of these methods in comparison to the conventional medicine and pharmaceutical-chemical products, as well as the research and statistics about the uses of alternative medicine. In order to understand better the meaning and role of the alternative medicine in curing, other than division of general medicine, other branches of alternative medicine are explained with a special turn to methods of treatment on the methods related to pharmaceutical branch, and those are homeopathy, fitotherapy and aromatherapy.

In the chapter about homeopathy various shapes of the homeopathic drugs are described as well as their advantage to the old drugs.

Fitotherapy as the oldest form of medicine is used not only in treatment but also in prevention of many diseases. Herbal drugs have been supported by the World Health Organisation who gives help to efforts of undeveloped countries to increase the use of herbal drugs and therefore spend less already limited funds on fabricated drugs. Aromatherapy is the fundamental part of fitotherapy and is slowly taking its well earned place in the contemporary medicine. Eteric oils make their way to all cells in our body and therefore bring it into ballance. The ways of applying it as well as the effects on the body are described here.

The reasons for returning to natural treatment and decreasing of hospital expenses and the use of synthetic drugs which sometimes make more harm than use are also displayed.

Key words: alternative medicine, natural way of healing, homeopathy, fitotherapy, aromatherapy.

BIOLOŠKA AKTIVNOST SAPONINA NA PRIMJERU ZLATICE

Selma Šošević

JU "Apoteke Sarajevo", Maršala Tita 1, 71 000 Sarajevo, BiH

pregledni rad

Sažetak

Ljekovite supstance u biljkama nastaju izmjenom tvari u razvoju i životu biljke, te se pohranjuju u njezinim različitim dijelovima. Ipak, nisu sve tvari koje nastaju na taj način i ljekovite. U ovom radu je predstavljena skupina saponina koji se s obzirom na aglikonski dio, dijele na triterpenske, steroidne i steroid-alkaloidne. To su bipolarna jedinjenja koja posjeduju osobine emulgatora, te vrlo značajnu hemolitičku(membransku) aktivnost čime dovode do oštećenja membrane crvenih krvnih zrnaca. Ukoliko veća količina saponina dospije u ljudski ili životinjski organizam, usljed hemolize i citolize endotela krvnih sudova, dolazi do različitih manifestacija trovanja. Brojne ljekovite biljke koje sadrže saponine pospješuju izlučivanje vode iz tijela, utiču na smanjenje oteklina i djeluju protiv raznih vidova upala.

Naučna istraživanja pokazuju da saponini iz biljke *Solidago gigantea* (zlatice) imaju izrazito diuretsko i antiinflamatorno, te nešto blaže spazmolitično djelovanje. Droga se u obliku čaja primjenjuje za ispiranje kod upala mokraćnih kanala, kamenca, kao i bubrežnog kamenca, te za sprječavanje nastajanja istih.

Ključne riječi: saponini, hemolitička aktivnost, *Solidago gigantea*, ljekovito bilje, diuretik.

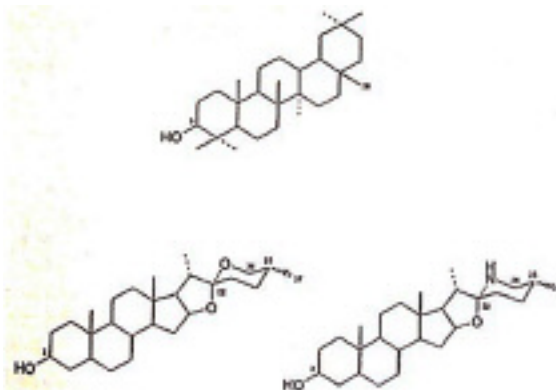
UVOD

Saponini (saponinglikozidi) su posebna grupa glikozida koja u svom sastavu pored lanca šećera imaju policikličnu terpenesku (najčešće triterpenska), steroidna i steroid-alkaloidna jedinjenja. Kada se njihovi rastvori mute ili miješaju stvaraju pjenu, po čemu su u 19. vijeku i dobili naziv. Sadrže lipofilni i hidrofilni dio molekula i kao takvi predstavljaju bipolarna jedinjenja koja posjeduju osobine emulgatora. Topivi su u vodi i nakon direktne ili parcijalne hidrolize nastupa membranska aktivnost, što znači da su u stanju da oštete i djeluju na ćelijsku membranu (hemolitička aktivnost)¹.

Osnovnu strukturu saponina čine aglikon koji je preko hidroksilne grupe najčešće na poziciji atoma C-3 povezan sa lancem šećera.

S obzirom na vrstu aglikona razlikujemo triterpenske, steroidne i steroidne-alkaloid saponine. Lanac šećera može da sadrži od dva do

pet monosaharida, čiji su predstavnici: D-glukoza, D-galaktoza, D-ksiloza, D-fukoza, L-ramnoza i L-arabinoza, te kod triterpenskisaponina D-glukuronska kiselina.



Slika 1. Triterpenski, steroidni i steroid-alkaloidni saponini

Figure 1. Triterpen, Steroid and Steroid-alkaloid saponins

Biogeneza i rasprostranjenost saponina

Biogeneza steroidnih saponina potiče od holesterina koji se hidroksilira pri čemu na kraju reakcije dolazi do izgradnje kondenziranog

¹Hemolitička aktivnost - sposobnost razlaganja ćelija krvi, tačnije crvenih krvnih zrnaca.

furanovog prstena.

Triterpenski saponini nastaju usljed cikli-ziranja skvalena koji zatim kroz otvaranje prstena prelazi preko oleananskog u ursanski derivat.

U biljkama saponini dolaze najčešće u obliku fiziološki inertnih furostanol-glikozida odnosno triterpenskih saponina. Ukoliko dođe do oštećenja ćelijske membrane, kroz različite vanjske uticaje, saponini prelaze u veoma aktivne spirostanol-glikozide. Relativno visoka koncentracija saponina u biljkama, oko 30%, ukazuje na činjenicu da isti ne posjeduju samo ekološku funkciju, nego da imaju i karakter depoa. Steroidni saponini najčešće dolaze u mono-kotiledonim, dok triterpenski preovladavaju u dikotiledonim biljkama.

Farmakologija

Usljed izraženog afiniteta saponina prema holesterinu lako dolazi do stvaranja agregata koji se teško resorbiraju krvi, i na taj način utiču na smanjenje holesterina u krvnoj plazmi;

- Posjeduju membransku aktivnost, odnosno hemolitičku aktivnost, što znači da mogu da dovedu do oštećenja i cijepanja ćelijske membrane crvenih krvnih zrnaca. Ukoliko veća količina saponina dospije u ljudski ili životinjski organizam, usljed hemolize i citolize endotela krvnih sudova, dolazi do različitih manifestacija trovanja;

- Sekretolitičko dejstvo saponina omogućava razrjeđivanje tvrdokornog šljajma u bronhijama i time olakšava njegovo izbacivanje i iskašljavanje istog;

- Neki saponini posjeduju diuretsko i antiinflamatorno dejstvo.

- Saponini djeluju toksično na ribe, gljive i insekte.

Način primjene, standardiziranje i određivanje vrijednosti

Primjena saponina u terapiji najčešće je u formi tinkture, ekstrakta, čaja ili nekog gotovog preparata sa prečišćenim ekstraktom. U galenskoj i kozmetičkoj proizvodnji imaju

veoma važnu ulogu kao emulgatori i tvari koje stvaraju pjenu.

Kvalitativni dokaz saponina se izvodi uz pomoć metode koja detektira stvaranje pjene ili metodom kojom se određuje hemolitička aktivnost. Određivanje hemolitičkog indeksa se vrši tako što se vodeni, izotonični rastvor ekstrakta droge (odnosno njegovog razrjeđenja) pomiješa sa rastvorom razrijeđene goveđe krvi. Nakon određenog vremena (obično nakon šest sati) se provjerava koja proba, odnosno koji stupanj razrjeđenja ekstrakta droge izaziva hemolizu. Dobivena vrijednost pokazuje koji stupanj razrjeđenja ekstrakta od jednog grama droge može izvršiti hemolizu probe goveđe krvi (sa fosfatnim puferom). Putem opisane metode moguće je približno odrediti vrijednost saponina, ali cjelokupno kvantitativno određivanje koncentracije saponina moguće je uz primjenu HPLC² analize.

Solidagogigantea, velika zlatica (zlatna šiba, zlatošipka)

Solidagogigantea (velika zlatica) i *solidagocanadensis* (kanadska zlatica) pripadaju skupini glavočika (asteracea) (Usher G. 1966). To je biljna skupina koju karakteriziraju sitni i mnogobrojni cvjetovi skupljeni u glavičaste cvatove. Zlatica je višegodišnja, zeljasta biljka visoka od 20-120 cm, uspravne, najčešće nerazgranate stabljike koja je okrugla i blago uzduž izbrazdana.

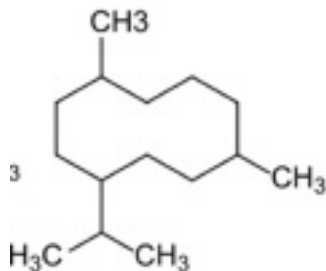
Hemijski sastav droge

Kao droga upotrebljava se vršni dio biljke u cvatu. Osim u ljekovite svrhe kultivirane vrste zlatice se koriste kao ukrasne biljke, a cvjetovi potopljeni u vodi kao sredstvo za bojenje vune i svile. Farmakološki važne ljekovite supstance su saponini, flavonoidi, tanini, gorke materije, organske kiseline i eterična ulja. Koncentracija saponina iznosi 0,8 do 1,9% i najviše su zastupljeni triterpenski saponini u formi bis-dezmozida³. Na poziciji atoma C-3 vezani dio lanca šećera se sastoji od dva ili tri

²HPLC -HighPressureLiquidChromatography

³Bis-dezmozid- dva lanca šećera

monosaharida (pretežno glukoze), dok se na poziciji C-28 nalaze šest ili sedam monosaharida vezani esterskom vezom. Sadržaj flavonoida iznosi od 2,5% do 3,8% i pretežno prevladavaju glikozidi kvercetina, rutin i ramnetin. Eterična ulja su rasprostranjena u iznosu od 0,5% i to dominiraju seskviterpeni (oko



25% u kanadskoj zlatici), germakran, te Y-kadinen (ReznicekG 1989).

Slika 2. Germakran
Figure 2. Germacran

Djelovanje i primjena droge

Naučna istraživanja pokazuju da ekstrakt zlatice ima izrazito diuretsko i antiinflamaciono, te nešto blaže spasmolitično djelovanje. Ekstrakt se uspješno klinički primjenjuje kod uklanja sitnih kamenčića i njihovih dijelova, u bubregu, nakon laserske litotripsije.

Novija farmakološka istraživanja upućuju i na analgetsko, antimikotičko i spermicidno djelovanje ekstrakta, dok čitav niz *in-vitro*⁴ i *in-vivo*⁵ testova ukazuje i na antitumorsku aktivnost, međutim, u ovom segmentu još nedostaje detaljnijih kliničkih ispitivanja. (Hiller K i sur 1991).

Droga se u obliku čaja primjenjuje za ispiranje kod upalnih tegoba mokraćnih kanala, kamenca, kao i bubrežnog kamenca, te za sprječavanje nastajanja istih.

Konзумiranje nije dozvoljeno kod osoba sa ograničenom funkcijom bubrega i srčanog mišića, kao i za vrijeme trudnoće, dojenja i djeci ispod 12 godina.

Zaključak

Saponini su biljne tvari koje u vodi jako pjene,

⁴In – vitro - organski procesi koji se odvijaju izvan živućeg organizma

⁵In – vivo - eksperimenti koji se odvijaju u živom organizmu

uzrokuju stvaranje uljne emulzije i djeluju hemolitički (oštećuju crvena krvna zrnca, tako da se iz njih izdvaja hemoglobin).

Ljekovite biljke sa saponinima nerijetko upotrebljavamo za odstranjivanje sluzi iz dišnih organa kod upornog kašlja. Zbog sposobnosti promjene napetosti površine, saponini djeluju da čvrsta sluz postane tekuća, tako da dolazi do lakšeg iskašljavanja šljama. Brojne ljekovite biljke koje sadrže saponine pospješuju izlučivanje vode iz tijela, pa se često koriste u takozvanim kurama za čišćenje krvi. Pomažu i u liječenju raznih kožnih promjena (»nečiste kože«) i reuma-tičnih tegoba, a neke saponinske biljke utječu i na smanjenje otekline i djeluju protiv upalno.

Saponini utiču i na prihvaćanje (resorpciju) drugih ljekovitih tvari iz ljekovitih pripravaka, pa je ponekad i manja količina određene ljekovite tvari u zajednici sa saponinima vrlo djelotvorna.

Literatura

Hiller K, Bader G, Reznicek G, Jurenitsch J, Kubelka W (1991), Diehauptsaponine der arzneilichgenutzten Arten der Gattung Solidago, Pharmazie 46;

Jančić R (2004) Botanika farmaceutika, Službeni list SCG, Beograd;

Kojić M i Janjić Vaskrsija (1991) Otravne biljke, Naučna knjiga, Beograd;

Reznicek G (1989) Dissertation, Universität Wien;

Schimmel K, Schilcher H(1995) Klinische Prüfung von zwei Goldrutenkraut-Teesbeim statischen Odem sowie auf diuretische Wirksamkeit;

Usher G(1966) A dictionary of botany, including terms used in bio-chemistry, soil science, and statistics. LCCN 66 0 25447.

Online dokumenti

<http://de.wikipedia.org/wiki/Saponine>

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1964/lynen-lecture.pdf

<http://e-collection.library.ethz.ch/eserv/eth:20259/eth-20259-01.pdf>

BIOLOGIC ACTIVITY OF SAPONINS – CASE STUDY OF THE GOLDENROD

Selma Sosevic

JU "Apoteke Sarajevo", Maršala Tita 1, 71 000 Sarajevo, BiH

review

Summary

Herbal substances are developed by conversion of the substance themselves in the course of the plant growth process. They are stored in different parts of the plant. Nevertheless, not all substances created in this way possess healing character. In this Paper it has been presented a group of saponins which, in regard to aglycone part, are divided into triterpen, steroid and steroid-alkaloid. Saponins are bipolar compounds possessing characteristics of emulsifier and hemolytic (membrane) activity which might lead to damage of the red blood cells membrane. In case that larger amount of saponins comes to human or animal organism, through hemolysis, different types of poisoning may occur. Number of herbal medicines containing saponins foster diuretic activity, stimulates reduction of edemas and have anti-inflammatory effects.

Scientific researches show that saponins from the plant *Solidago gigantea* (goldenrod), in comparison to the other plants, have very accentuated diuretic, anti-inflammatory and spasmolytic effects. Drug is being prepared in the form of tea and it is mostly used in case of inflammation of urinary tract, presence of kidney stones, and as preventive tool against creation of the later.

Keywords: saponins, hemolytic activity, *Solidago gigantea*, herbal medicine, diuretic.

UPUTE AUTORIMA INSTRUCTION TO AUTHORS

Mole se autori radova za objavljivanje u znanstveno-stručnom časopisu za nutricionizam i dijetetiku „HRANA U ZDRAVLJU I BOLESTI“ da se prilikom pisanja drže slijedećih naputaka. Časopis objavljuje radove koji spadaju u slijedeće kategorije:

- izvorne znanstvene radove,
- prethodna priopćenja,
- znanstvene bilješke,
- revijalne radove,
- stručni radove i

napisane na jednom od jezika naroda BiH (bosanski, hrvatski ili srpski) i engleskom jeziku. Svi pristigli rukopisi podliježu recenziji.

Razlika između znanstvenih i stručnih radova je u originalnosti metoda, rezultata i zaključaka. Iako stručni rad može sadržavati više prihvatljivih aplikacija, općenito ne mora značiti da rad daje novi znanstveni doprinos.

Izvorni znanstveni radovi prikazuju neobjavljene rezultate izvornih istraživanja. Oni moraju sadržavati značajna i originalna zapažanja koja će biti kritički vrednovana. Eksperimentalni podaci trebaju biti prezentirani na način koji omogućava reprodukciju i provjeru analiza na kojima se temelje zaključci.

Prethodno priopćenje sadrži jedan ili više novih znanstvenih podataka, ali bez dovoljno pojedinosti koje bi omogućavale provjeru kao kod izvornih znanstvenih radova. U priopćenju se mogu dati rezultati eksperimentalnog istraživanja, odnosno istraživanja koje je još u tijeku, rezultati koji, zbog aktualnosti, traže brzo objavljivanje.

Znanstveni zabilješke uključuju izvješća kraćih, ali kompletnih istraživanja ili opise izvornih laboratorijskih tehnika (metoda, aparata i dr.) i trebali bi biti napisani sažeto.

Pregledni rad sadrži cjelovit prikaz stanja i tendencija razvoja određenog područja teorije, metodologije ili primjene u području bromatologije i nutricionizma s kritičkim osvrtom ili procjenom. Citirana literatura mora biti dovoljno cjelovita da omogućuje dobar uvid i uključivanje u prikazano područje. Revijalni (pregledni) radovi su originalni, kritični i aktualni pregledi iz područja u kojem je, po mogućnosti, i sam/a autor/ica aktivan/a. Oni bi trebali uključivati najnovije reference iz međunarodnih publikacija.

Stručni radovi predstavljaju nove mogućnosti poboljšanja u području bromatologije i nutricionizma. Naglasak je na primjeni poznatih metoda i činjenica, kao i na širenju znanja u određenom području. Stečena znanja primjenjuju se na objekt istraživanja. Stručni rad ne mora biti vezan uz originalna istraživanja već sadrži doprinos primjeni poznatih znanstvenih rezultata i teorija, prikaz teorijskih koncepcija i znanstvenih istraživanja, te njihove primjene u praksi.

Procedura prihvatanja rada

Svi prispjeli rukopisi se razmatranju i prihvataju od strane Uredništva časopisa, te se šalju na recenziju najmanje dva recenzenta. Na temelju mišljenja recenzenata, glavni i odgovorni urednik časopisa i urednički Odbor časopisa donose odluku o prihvaćanju rukopisa. Rukopis može biti odbijen bez pregleda, ako Uredništvo smatra sadržaj rukopisa neprikladnim za časopis. Svi rukopisi se ocjenjuju prema kriterijima originalnosti i kvalitete njihovih znanstvenih i stručnih sadržaja.

Autorsko pravo

Autori snose isključivu odgovornost za sadržaj rukopisa. Uredništvo pretpostavlja da podnošenjem svojih radove autori nisu prekršili bilo kakva interna pravila i propise svojih institucija vezanih za sadržaj priloga i da nisu poslali rad i negdje drugdje. Prihvaćanje rada obvezuje au-

tora da ne objavljuje isti rukopis drugdje.

Dostavljanje rukopisa

Rukopisi se mogu predati putem e-maila, kao dokument u prilogu, i/ili putem pošte, na CD-ROM-u u Uredništvo časopisa. Rukopisi se šalju na sljedeću adresu:

Tehnološki fakultet Tuzla
Univerzitet u Tuzli
Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, BiH
Tel: +387 35 320 745; fax: +387 35 320 740; e-mail: midhat.jasic@untz.ba
(Glavni i odgovorni urednik časopisa: Prof.dr.sc. Midhat Jašić)

Priprema rukopisa

Rukopis treba biti napisan na najviše 10 stranica, uključujući tablice, grafikone, sheme i fotografije, sa proredom 1,0 na jednoj strani papira i sa marginama 2,5 cm. Za tekst bi trebao biti korišten font Times New Roman, veličina fonta 12. Naslov rukopisa i naslov poglavlja trebaju biti kratki, pisane u boldu, a podnaslovi trebaju biti napisani u *kurzivu*.

Ispod naslova treba biti napisano ime/imena i prezime/prezimana autora. Rukopis mora sadržavati puno ime i prezime autora, sa zvjezdicom pored imena autora za korespondenciju. Fusnota na dnu prve stranice treba da sadrži podatke o odgovarajućim autoru (adresa i e-mail). Pripadnosti za sve autore treba navesti u sljedećim redoslijedom: Univerzitet/ Institucija, fakultet/department, poštanska adresa, grad, država. Kada su autori iz različitih institucija, potrebno je koristiti superscript arapskim brojevima nakon prezimena autora.

Rukopis treba biti napisan bez pravopisnih pogrešaka, bezličan, te izbjegavati pasivna vremena. Autor je odgovoran da rukopisi budu napisani na jasnom i razumljivom engleskom jeziku. Autorima čiji maternji jezik nije engleski, preporučuje se da, prije slanja, provjere svoje rukopise sa kolegama sa engleskog govornog područja.

Prva riječ u stvku rukopisa ne smije biti uvučena. Stavovi moraju biti odvojeni klikom na tipku Enter. Stranice moraju biti numerisane (na dnu desno). Za decimalne brojevi u tekstu i tablicama, na engleskom jeziku treba koristiti tačku.

Latinske riječi, fraze i kratice, uključujući generičke i specifične nazive, treba biti napisan u *kurzivu*.

Struktura rada

Kod pisanja znanstvenih radova, a radi jasnoće rad treba biti podijeljen u sljedeće sekcije: Sažetak, Ključne riječi, Uvod, Materijali i metode, Rezultati i rasprava, Zaključci i Literatura. Sličan pristup treba koristiti i kod ostalih vrsta radova.

Sažetak

Sažetak treba biti napisan na jednom od jezika naroda BiH (bosanskom, hrvatskom ili srpskom) uz engleski prijevod.

Tekst sažetka se piše u Word-u na A4 formatu, fontom Times New Roman 12, jednostrukim proredom. Ukupan tekst sažetka ne smije prelaziti 300 riječi.

Elementi sažetka su: naslov, ime autora i koautora, naziv ustanove, uvod, cilj rada, materijal i metode, rezultati sa diskusijom i zaključak.

Naslov treba biti boldiran i središnje centriran te pisan velikim slovima.

Imena i prezimena autora trebaju biti smještena ispod naslova, razdvojena zarezima, dok ime i prezime autora-izlagača rada treba biti napisano podvučenim stilom.

Naziv institucije, adresa, grad i država trebaju biti napisani ispod imena autora.

Preporuka ja da tekst sažetka bude struktuiran i da sadrži: uvod (definiran problem), cilj rada, upotrijebljeni materijal i metode, rezultate i zaključke.

Ključne riječi

Na kraju sažetka pišu se ključne riječi. Ključne riječi uključuju glavnu temu rada i ne smiju sadržavati više od 5 riječi ili fraza, koje treba odvojiti zarezima.

Popis kratica

Popis kratica najviše 50 riječi.

Uvod

Uvod treba dati prikaz nekih predhodnih rezultata istraživanja iz te oblasti i objasniti svrhu istraživanja prikazanih u rukpisu.

Materijal i metode

Eksperimentalni dio bi trebao biti napisan jasno sa dovoljno pojedinosti kako bi se omogućilo ponavljanje eksperimentalnog dijela rada. Materijal i metode trebaju opisivati instrumente, uzorke, predmete, kemikalije, itd., dajući dovoljno detalja samo ako je u eksperimentalnom dijelu rada korištena nova metoda i/ili postupak ispitivanja. Za poznate metode i tehnike treba navesti odgovarajuće reference i citate.

Rezultati i rasprava

Informacije date u tablicama i grafovima ne treba ponavljati, a samo relevantne podatke treba diskutirati i objasniti. Kombiniranjem rezultata i rasprave mogu se pojednostavniti prezentacije podataka.

Tablice i slike trebaju biti potpuno razumljive bez čitanja teksta. Iz razloga objavljivanja, moraju biti dostavljene u grafičkim formatima (*.xls, *.tif ili *.jpg) i na kraju rada. Sve ilustracije (grafovi, sheme, dijagrami, slike, itd.) trebaju biti imenovane kao slike. U raspravi se pozivati na slike brojem i kraticom "sl.". Sve tablice i grafikoni trebaju biti navedeni u tekstu i numerisane sukcesivno. Poželjan program za izradu slika i tablica je Microsoft Office Excel.

Kod pisanja, autori trebaju biti sigurni da koriste slova, podatke i simbole dovoljne veličine i debljine koji će biti jasno čitljivi pri objavljivanju. U grafikonima i dijagramima, krivulje treba identificirati pomoću različitih simbola (•, ◇, ○, □, ■, ▲, itd.), a ne širinom linije ili bojom. Nekoliko slika treba biti grupirane na jednoj stranici. Slike ne treba ograničiti okvirom. Naslov slika i legende treba smjestiti na dnu svake slike, dok naslove tablica treba staviti iznad tablice. Tekst u tablicama i grafikonima treba pisati istim jezikom kao i glavni dio teksta. Naslove, naslove tablica i slika, opise i legende tablica i slika treba pisati na engleskom jeziku, ako je cjelokupan rukopis na engleskom jeziku, a na jednom od jezika naroda BiH i na engleskom jeziku, ako je cjelokupan rukopis pisan na jednom od jezika naroda BiH (bosanski, hrvatski ili srpski).

Kad god je moguće formule i jednadžbe treba pisati u jednom retku, centrirane na stranici, a uzastopno numerisane arapskim brojevima između okruglih zagrada na desnoj margini papira. U raspravi se pozivati na jednadžbe brojem i kraticom "jed."

Kod obilježavanja jedinica treba koristiti SI (System International). Samo simbole (ne njihove indekse, eksponente ili opis u zagradama) fizikalnih veličina treba biti pisati u *kurzivu*. Sve fizičke količine date u kolonama i redovima tabela i odgovarajućim naslovima tabela sa jedinicama, odnosno kao grafički dijagrami i odgovarajući naslovi dijagrama s jedinicama, ili odgovarajuće oznake osi dijagrama trebaju biti u skladu sa algebarskim pravilima, tj.

fizička količina / jedinica = numerička vrijednost.

Poželjno je napisati mjerne jedinice kao "kg/m³".

Zaključci

Zaključci trebaju ukratko objasniti značaj rezultata istraživanja.

Zahvale

Zahvale na kraju najviše 50 riječi.

Literaturni izvori u tekstu

U tekstu rada navodi se u zagradi ime autora i godina izdanja u zagradi. Primjer:

jedan autor: (Miller, 1991),
dva autora: (Miller i Smith, 1994),
tri autora ili više: (Miller i sur., 1995).

Primjeri citiranja referenci

Na popisu literature autori moraju biti navedeni abecednim redom. Pravila unosa po abecednom redu su:

radovi jednog autora, poredani kronološki po godini izdanja,
radovi autora sa jednim koautorom, poredano abecednim redom po koautoru,
radovi autora sa više koautora, poredani kronološki prema godini izdanja.
Stil popisa literature ovisi o temi rukopisa.

Rad u časopisu

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

Knjiga

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

Poglavlje u knjizi

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York

Online dokument (DOI nije na raspolaganju)

Marshall TG, Marshall FE (2003) New treatments emerge as sarcoidosis yields up its secrets. *ClinMed NetPrints*. <http://clinmed.netprints.org/cgi/content/full/2003010001v1>. Accessed 24 June 2004

Ne treba stavljati zareze između imena i inicijala, a također ne stavljati razmak nakon inicijala ili skraćenica.

Treba uvijek koristiti standardne kratice naziva časopisa prema ISSN popisu -*Title Word Abbreviations*, pogledati na <http://www.issn.org/en/node/344>.