

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)
ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 64

Broj 1

Beograd, 2014.

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

1/2014

SADRŽAJ – CONTENTS

Stručni radovi - Professional papers

- **Dušan Antić** 1
Upotreba diuretika kao doping u sportu
Use of diuretics as doping agents in sport

- **Katarina Nedeljković, Tatjana Kundaković** 15
Terapija opstipacije biljnim laksativima
The treatment of constipation with herbal laxatives

- **Jelena Prhal, Jela Milić, Danina Krajišnik, Gordana Vuleta** 26
Karakteristike i primena biljnih matičnih ćelija u kozmetičkim proizvodima
Properties and use of plant stem cells in cosmetic products

Prilozi – Contributions

- **Spisak recenzenata radova u 2013. godini** 38

Obaveštenja – Informations

- **Spisak studenata koji su završili diplomske osnovne studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2013. godini** 41
- **Spisak studenata koji su završili integrisane akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2013. godini** 48
- **Spisak studenata koji su završili specijalističke akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2013. godini** 57
- **Spisak studenata koji su završili specijalizaciju i užu specijalizaciju zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2013. godini** 64
- **Spisak studenata koji su završili doktorske akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2013. godini** 66
- **Spisak specijalista medicinske biohemije kojima je dodeljeno zvanje primarijus** 67

Upotreba diuretika kao doping u sportu

Antić Dušan*

GlaxoSmithKline Export Ltd, Omladinskih brigada 88, Novi Beograd

* adresa za korespondenciju: dulejdza@yahoo.com

Kratak sadržaj

Diuretici su lekovi koji se koriste u tretmanu hipertenzije, akutnih i hroničnih edema, srčane i bubrežne insuficijencije i drugim stanjima. Pored njihove upotrebe kao lekova, diuretici se često zloupotrebljavaju u sportu kao doping sredstvo. Na Listi zabranjenih supstanci u sportu diuretici se nalaze već više od 25 godina. Dva su razloga za njihovu upotrebu kao dopinga u sportu: da se za kratko vreme smanji težina sportiste u sportovima sa težinskim kategorijama ili da se ubrza izlučivanje iz organizma drugih doping supstanci (najčešće anaboličkih steroida). Poslednjih desetak godina diuretici su, prema podacima Svetske antidoping agencije, bili prisutni kod 5-8% svih dopingovanih sportista. Slična je situacija i u Srbiji, pri čemu je u 2010. godini od svih dopingovanih sportista čak 22,6% koristilo diuretike. Imajući u vidu efekte diuretika na organizam čoveka, potrebno je biti veoma obazriv sa njihovom upotrebom (zloupotrebom) jer posledice mogu biti fatalne.

Ključne reči: diuretici; sport; doping

Uvod

Još u antičko doba i doba starog Egipta ljudi su pokušavali naći način kako da povećaju izlučivanje vode i tako utiču na olakšavanje tegoba kod „vodene bolesti“ (eng. *dropsy*). U tim davnim periodima, kao i nešto kasnije, u velikoj meri su se koristile određene biljke koje imaju diuretički efekat (npr. kleka, sena, cimet, mirođija, pelin, zimzelen), kao i mešavine biljaka i minerala. Pored toga, za smanjenje količine vode u organizmu kod pacijenata sa vodenom bolešću koristile su se i fizičke metode (npr. pijavice ili mehaničko puštanje krvi). Tek u 16. veku dolazi do prve upotrebe leka koji je uticao na povećanje diureze, i to je bilo neorgansko jedinjenje žive, kalomel. Za taj početak istorije diuretika odgovoran je naučnik Paracelzijus. Živa se dugo koristila samo u neorganskom obliku, ali nakon podataka i dokaza o velikoj toksičnosti i visokoj smrtnosti od ovih jedinjenja, u 20. veku su se počela koristiti organska jedinjenja žive (ona su tada već našla svoju primenu u terapiji sifilisa). Nakon Prvog svetskog rata počinje upotreba različitih organskih jedinjenja koja su imala potencijalni diuretički efekat. U periodu kada je počinjao Drugi svetski rat bila su prihvaćena samo 4 diuretička leka kao efikasni u povećanju izlučivanja urina: kofein, digitalis, organska jedinjenja žive i agensi za zakišeljavanje urina (1).

Danas postoji veliki broj registrovanih diuretika, koji se mogu podeliti u više grupa. Diuretici se koriste kod različitih medicinskih stanja, mogu biti monoterapija ili se koriste u kombinaciji sa drugim grupama lekova. Pored njihove terapijske upotrebe, poslednjih godina je u porastu i njihova upotreba kao doping sredstva u sportu.

Farmakologija i podela diuretika

Diuretici su lekovi koji povećavaju izlučivanje jona Na i vode iz organizma putem bubrega. Njihovo primarno dejstvo je smanjenje reapsorpcije Na^+ i Cl^- iz filtrata, a sekundarno dejstvo povećanje izlučivanja vode, srazmerno povećanju ekskrecije NaCl. Ovi efekti se postižu na dva načina: direktnim dejstvom na ćelije nefrona ili indirektno, menjajući sastav filtrata (2).

Diuretici se najčešće primenjuju u stanjima poput hipertenzije, akutnih i hroničnih edema, insuficijencije bubrega, srčane insuficijencije. Osim toga, mogu se primenjivati i u slučajevima forsirane diureze radi eliminacije otrova kod trovanja, kao i kod dijabetesa insipidusa (tiazidni diuretici).

U Tabeli I prikazana je podela diuretika prema mehanizmu dejstva. Diuretici se mogu podeliti i na osnovu hemijske strukture, kao i na osnovu jačine dejstva (3).

Tabela I Podela diuretika i njihova najčešća klinička primena

Table I Classification of diuretics with their major clinical uses

grupa diuretika	primeri	najčešća klinička primena
Diuretici Henleove petlje	furosemid bumetanid torasemid	- hronična srčana insuficijencija - bubrežna insuficijencija - akutni plućni edem - refraktarni edemi
Tiazidi	hidrohlortiazid bendroflumetazid hlortalidon indapamid metolazon hlorotiazid	- hipertenzija - edemi - dijabetes insipidus
Diuretici koji štede kalijum	amilorid triamteren	- edemi - u kombinaciji sa diureticima Henleove petlje ili tiazidima za održavanje balansa kalijuma kod pacijenata sa hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom ili cirozom jetre sa ascitesom
	spironolakton	- primarni hiperaldosteronizam (Konov sindrom) - ciroza jetre sa edemima - umerena i teška srčana insuficijencija (sa drugim lekovima)
	eplerenon kanrenon	umerena srčana insuficijencija (u kombinaciji sa drugim lekovima)
Inhibitori karboanhidraze	acetazolamid dorzolamid brinzolamid	u terapiji glaukoma
Osmotski diuretici	manitol	- edem mozga - za smanjivanje intraokularnog pritiska
Živini diuretici		više se ne koriste, zbog izrazite nefrotoksičnosti

* adaptirano prema Varagić i Milošević (3) i British National Formulary (4)

Diuretici Henleove petlje su najjači diuretici, sposobni da spreče reapsorpciju i do 25 odsto natrijuma koji se nalazi u primarnom urinu. Glavni predstavnik ove grupe je furosemid, a tu spadaju i bumetanid, torasemid, piretanid i etakrinska kiselina. Deluju inhibicijom kotransporta $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ u ushodnom delu Henleove petlje. Pored toga, povećavaju gubitak K^+ , Ca^{2+} i Mg^{2+} . Svi diuretici Henleove petlje dobro se resorbuju iz digestivnog trakta, pa se uzimaju per os, a mogu se davati i intravenski kad je potrebno. Glavni neželjeni efekti ovih diuretika su hipokalijemija, gubitak magnezijuma, metabolička alkalozia i hipovolemija (2, 3).

Tiazidni diuretici, kao i tiazidima slični diuretici, derivati su sulfonamida i imaju slabiji diuretski potencijal nego diuretici Henleove petlje. Oni mogu da izluče do pet odsto natrijumovih jona iz primarnog urina. Tiazidi inhibiraju kotransport Na^+/Cl^- u distalnim tubulima. Oni povećavaju gubitak K^+ i smanjuju gubitak Ca^{2+} (što se suštinski razlikuje od diuretika Henleove petlje, koji povećavaju gubitak Ca^{2+}). Najvažniji predstavnik je hidrohlorotiazid, a među tiazidima sličnim diureticima indapamid. Glavni neželjeni efekti su hipokalijemija i metabolička alkalozia, kao i hiperurikemija (2, 3).

Najvažniji predstavnici diuretika koji štede kalijum su spironolakton i amilorid. Ovi lekovi imaju ograničen diuretski efekat. Spironolakton je antagonist mineralokortikoidnog hormona aldosterona i kompetitivno se vezuje za aldosteronske receptore u ćelijama distalnog tubula. Rezultat toga je inhibicija uticaja aldosterona na retenciju Na^+ i istovremeno smanjenje sekrecije K^+ . Amilorid inhibira reapsorpciju Na^+ i smanjuje ekskreciju K^+ tako što blokira luminalne natrijumske kanale preko kojih deluje aldosteron. Pored toga, i spironolakton i amilorid inhibiraju sekreciju H^+ u sabirnim kanalicima. U slučaju kombinovane primene spironolaktona sa tiazidima može nastupiti hiponatrijemija, a prilikom istovremene upotrebe leka sa drugim diureticima koji štede kalijum, nesteroidnim antiinflamatorima, ACE inhibitorima, antagonistima angiotenzin II receptora, ciklosporinom, može nastati hiperkalijemija koja može prouzrokovati aritmije opasne po život. Oprez u terapiji je potreban kod starijih ljudi, dijabetičara i kod pacijenata s renalnom i hepatičkom insuficijencijom. Treba izbegavati konzumiranje hrane bogate kalijumom i alkohola. Spironolakton može prouzrokovati akutni napad porfirije. Nefrotoksičnost može biti izražena pri kombinaciji spironolaktona s lekovima iz grupe NSAIL i ciklosporinom. Oprez je neophodan i kod pacijenata koji se podvrgavaju lokalnoj ili opštoj anesteziji (2, 3).

Acetazolamid i njemu slični lekovi spadaju u inhibitore karboanhidraze. Ovi diuretici inhibiraju enzim karboanhidrazu koji omogućava reapsorpciju bikarbonata, zbog čega oni zaostaju u lumenu tubula i povlače sa sobom jone natrijuma i molekule vode dovodeći do blagog povećanja diureze. Zbog slabog diuretičkog efekta, ovaj lek se više ne koristi kao diuretik. Indikovani su za terapiju glaukoma (smanjuje stvaranje očne vodice) i pankreatitisa (smanjuje stvaranje pankreasnog soka). (2, 3).

Osmotski diuretici su farmakološki inertne supstance. Pošto se profiltriraju kroz glomerule bubrega, ovi lekovi se ne reapsorbuju iz lumena bubrežnih tubula, pa tako povećavaju osmolarnost primarnog urina i sprečavaju reapsorpciju vode. Krajnji rezultat dejstva je izlučivanje velike količine razređenog urina. Najviše korišćen lek iz ove grupe je manitol, koji se primenjuje u vidu intravenske infuzije za smanjenje edema mozga i povišenog intraokularnog pritiska (2, 3).

Živini diuretici su efikasni, ali se danas uglavnom više ne koriste zbog izražene nefrotoksičnosti (4).

Diuretici kao doping u sportu

Sportisti su, kao i svi ljudi, podložni različitim bolestima i povredama. Sportista ima pravo da koristi bilo koju terapiju prepisanu od strane lekara, ali ukoliko je potrebno da koristi lek koji se nalazi na Listi zabranjenih supstanci u sportu (5), sportista je dužan da traži odobrenje za TUE (eng. *Therapeutic Use Exemption* - Izuzeće radi terapijske primene). U tom slučaju, ukoliko bude testiran na doping i pronađu mu u uzorku zabranjenu supstancu, neće biti kažnjen. Međutim, ukoliko sportista nema TUE i bude mu u uzorku koji se testira na doping otkriveno prisustvo zabranjene supstance, biće kažnjen čak i ako se lečio od određene akutne ili hronične bolesti. Diuretici se nalaze na Listi zabranjenih supstanci i metoda u sportu, u grupi S5. „Diuretici i drugi maskirajući agensi”. U Tabeli II je data Lista zabranjenih supstanci i metoda u sportu za 2014. godinu.

Na sledećem primeru se može videti povezanost diuretika kao leka i diuretika kao doping sredstva. Srpski rukometaš Miloš Milinić je 2010. na dva doping testa urađena u kratkom vremenskom periodu (jedan test je urađen u Francuskoj, a drugi u Srbiji) bio pozitivan na zabranjenu supstancu hidrohloriazid, koja se nalazi na Listi zabranjenih supstanci u grupi diuretika i drugih maskirajućih agenasa (6). Milinić se prethodne dve godine lečio od povišenog krvnog pritiska i smatrao je da bi ga doktor koji mu prepisuje terapiju obavestio da je supstanca u prepisanom leku zabranjena za upotrebu u sportu. Pošto mu je u uzorku pronađena zabranjena supstanca i nije imao TUE, smatralo se da je sportista zabranjenu supstancu koristio u svrhu poboljšanja rezultata i kažnjava se zabranom takmičenja. Ovo je posledica toga što je prema kodeksu Svetske antidoping agencije (eng. *World Anti-doping Agency - WADA*) sportista uvek kriv za učinjenu povredu antidoping pravila, bez obzira da li je znao za to ili je bilo iz neznanja (7). Disciplinska komisija Rukometnog saveza Srbije odlučila je da zbog neznanja sportiste da je prepisani lek za terapiju povišenog krvnog pritiska na Listi zabranjenih supstanci, umanjí kaznu Miliniću sa predviđene 4 godine (uobičajena kazna je 2 godine, ali je u ovom slučaju sportista imao 2 pozitivna uzorka, a to se prema WADA kodeksu tretira kao ponovljeni prekršaj antidoping pravila) na 10 meseci.

Tabela II Lista zabranjenih doping sredstava u 2014. godini (5)**Table II** The 2014 Prohibited List (5)

Supstance i metode koje su uvek zabranjene u sportu (na takmičenju i izvan takmičenja)	anabolički agensi	stanozolol, nandrolon, metandienon, boldenon, drostanolon, klenbuterol i dr.
	peptidni hormoni, faktori rasta i srodne supstance	gonadotropin, eritropoetin, darbepoetin, hormon rasta i dr.
	beta-2-agonisti	terbutalin, formoterol, fenoterol, bambuterol i dr.
	hormoni i metabolički modulatori	tamoksifen, raloksifen, klomifen, anastrozol, insulin i dr.
	diuretici i drugi maskirajući agensi	furosemid, hidrohloriazid, acetazolamid, amilorid, vaptani, spironolakton, probenecid i dr.
	zabranjene metode	- manipulacije krvlju i krvnim komponentama - hemijske i fizičke manipulacije - genski doping
Supstance i metode koje su zabranjene samo na takmičenju	stimulansi	metilheksanamin, amfetamin, kokain, efedrin, pseudoefedrin, sibutramin i dr.
	narkotici	morfin, metadon, oksikodon i dr.
	kanabinoidi	marihuana, kanabis, tetrahidrokanabinol i dr.
	glukokortikoidi (sistemska primenjeni)	deksametazon, betametazon, prednizolon i dr.
Supstance zabranjene u određenim sportovima	alkohol	
	beta blokatori	bisoprolol, metoprolol, propranolol, atenolol, karvedilol i dr.

Postavlja se pitanje koliko su i sami sportisti informisani i koliko znaju o svim aspektima dopinga i doping supstanci i da li postoji veza između znanja o doping u i doping pozitivnih slučajeva. Wiefferink i sar. su došli do podataka da znanje o doping u i upotreba dopinga koreliraju, ali nije presudno da se uzme doping (8), dok Lindstrom i sar., Anshel i Russel, kao i Conway i Morgan smatraju da znanje o doping u ne utiče na upotrebu dopinga od strane sportiste (9-11). Zloupotreba različitih supstanci u sportu je medicinski, moralni i etički problem. Prema WADA kodeksu, antidoping borba je zaštita osnovnog prava sportista da učestvuju u sportu bez dopinga i na taj način promoviraju zdravlje, pravičnost i jednakost za sportiste širom sveta (7). Pored toga, potrebno je i da sportisti budu upoznati sa svim potencijalnim neželjenim efektima svih doping supstanci, pa i diuretika, koje mogu biti i smrtonosne. U literaturi se mogu naći podaci koji ukazuju na iznenadne smrti sportista koje su povezane sa upotrebom doping sredstava (12-14), kao i podaci o smrtnim ishodima kod bivših sportista, najčešće izazvanim srčanim udarima, koji se dovode u vezu sa upotrebom dopinga tokom aktivnog bavljenja sportom (15).

Različiti su motivi sportista da posegnu za doping supstancama. Neki motivi daleko prevazilaze granice „sportskog duha“ i fer-pleja. Sportisti često ne znaju kakve posledice po zdravlje može imati doping, ali i kada su svesni toga ponekad ne prezaju od uzimanja nedozvoljene supstance. Još pre 40-ak godina dr Gabe Mirkin je u svojoj studiji pitao više od 100 američkih atletičara da li bi popili „magičnu pilulu“ ne bi li time osvojili zlatnu olimpijsku medalju, a nakon toga živeli još samo godinu dana, i dobio pozitivan odgovor od skoro polovine ispitanika (16). Slično tome, u studiji koja je rađena sa srpskim vrhunskim sportistima nađeno je da bi 5,6% njih uzelo doping sredstvo ukoliko bi to pomoglo u napredovanju u njihovim karijerama, čak i ako bi to imalo negativne efekte na njihovo zdravlje (17).

Diuretici su ušli na Listu zabranjenih supstanci Međunarodnog olimpijskog komiteta (MOK) 1985. godine (WADA je osnovana 1999. godine i od tada ona izdaje svake godine listu zabranjenih supstanci i metoda u sportu, pre nje to je činio MOK). Od 1985. godine veliki broj sportista je kažnjen zbog upotrebe diuretika. Mnogi poznati sportisti, osvajači medalja i na najvećim svetskim takmičenjima, bili su doping pozitivni na prisustvo diuretika, kao na primer Ben Džonson (kanadski sprinter), Šein Vorn (australijski igrač kriketa), Ivan Ivanov (bugarski dizač tegova), Deko (portugalski fudbaler) i drugi. Prema zvaničnim podacima WADA, u periodu 2003-2012. godine (Tabela III) diuretici su u velikom broju slučajeva bili prisutni kao doping i može se videti da je svake godine bilo puno sportista pozitivno na prisustvo diuretika. Najčešće je to bio furosemid, nakon koga je najviše zloupotrebljavan hidrohloriazid.

Tabela III Statistika Svetske antidoping agencije pozitivnih doping rezultata na diuretike u periodu 2003-2012. godine

Table III Statistics of positive findings of diuretics by World Anti-doping Agency in period 2003-2012

godina	% od ukupnog broja doping pozitivnih sportista	Broj doping pozitivnih sportista	Najčešće detektovan diuretik (broj sportista)	Drugi najčešće detektovan diuretik (broj sportista)
2003	5,2	142	furosemid (48)	hidrohlortiazid (42)
2004	4,8	157	furosemid (62)	hidrohlortiazid (44)
2005	5,7	246	furosemid (91)	hidrohlortiazid (67)
2006	6,7	290	furosemid (90)	hidrohlortiazid (88)
2007	7,4	359	furosemid (111)	hidrohlortiazid (103)
2008	7,9	436	hidrohlortiazid (137)	furosemid (104)
2009	5,4	273	furosemid (92)	hidrohlortiazid (90)
2010	7,1	396	furosemid (152)	hidrohlortiazid (120)
2011	6,6	368	furosemid (123)	hidrohlortiazid (123)
2012	7,2	322	furosemid (127)	hidrohlortiazid (101)

* podaci dobijeni iz zvanične statistike WADA (18)

U Srbiji je, prema zvaničnim podacima Antidoping agencije Republike Srbije (ADAS), u periodu 2006-2012. godine bilo ukupno 10 doping pozitivnih slučajeva na prisustvo diuretika (Tabela IV). To su bili furosemid (6 puta), hidrohlortiazid (2 puta), kanrenon (1 put) i amilorid (1 put).

Tabela IV Doping pozitivni slučajevi na diuretike u Srbiji u periodu 2006-2012. godine

Table IV Doping positive cases of diuretics in Serbia in period 2006-2012

Diuretik	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Ukupno
kanrenon					1			1
furosemid			1		4	1		6
hidrohlortiazid					2			2
amilorid							1	1
Ukupno	0	0	1	0	7	1	1	10

* podaci dobijeni iz zvanične statistike ADAS (19)

Od ukupnog broja korišćenih zabranjenih supstanci u tom periodu diuretici su činili 16,67% (Tabela V).

Tabela V Procenat zastupljenosti doping supstanci kod pozitivnih sportista u Srbiji u periodu 2006-2012. godine

Table V Percentage of prohibited substances in doping positive cases Serbia in period 2006-2012

supstance	% zastupljenosti
anabolički steroidni hormoni	50
kanabinoidi	16,67
diuretici	16,67
stimulansi	13,62
beta-2-agonisti	1,52
beta blokatori	1,52
Ukupno	100

* podaci dobijeni iz zvanične statistike ADAS (19)

Diuretici se u sportu koriste (zloupotrebljavaju) najčešće iz dva razloga:

1. da se brzo smanji težina sportiste u sportovima sa težinskim kategorijama, kao što su borilački sportovi, dizanje tegova, bodibilding, džokeji u konjskim trkama (20-23), ili
2. da se ubrza izlučivanje nekih drugih supstanci (najčešće zabranjenih) iz organizma (24).

Neki sportovi zahtevaju svrstavanje takmičara u težinske kategorije (unapred definisane), čime bi se obezbedio određen stepen jednakosti u fizičkim sposobnostima između sportista. Pojedini takmičari pokušavaju da ubrzanim gubitkom na težini pre takmičenja uđu u nižu težinsku kategoriju, čime bi stekli prednost u odnosu na protivnike koji se već nalaze u toj kategoriji (25). Ovi sportisti na sve načine forsiraju gubitak vode (saunom, fizičkim naporom bez unosa vode, diureticima, laksativima). Od diuretika, u te svrhe se najčešće koriste furosemid, bumetanid, spironolakton i etakrinska kiselina (26). Problemi koji se ovde mogu javiti su posledice prevelikih doza diuretika uzetih u kratkom vremenskom periodu. Zabeležene su lakše i teže posledice po zdravlje sportiste, pa čak i smrtni ishodi (14, 27-29).

Drugi razlog za zloupotrebu diuretika u sportu je da se ubrza i poveća izlučivanje zabranjenih supstanci iz organizma. Na taj način se pokušava organizam sportiste

„očistiti“ od upotrebljenih zabranjenih supstanci (najčešće anaboličkih steroida) pre takmičenja, čime bi se na eventualnoj doping kontroli dobio negativan rezultat. Pored toga, diuretici povećanjem zapremine urina utiču i na razblaživanje koncentracije doping supstanci i njihovih metabolita koji se nalaze u urinu. Na taj način se otežava detekcija ovih supstanci u urinu konvencionalnim antidoping analizama (30). To je razlog zašto se diuretici nalaze u grupi maskirajućih agenasa na Listi zabranjenih supstanci i metoda u sportu (5). Ovde, ipak, postoji rizik doping pozitivnog rezultata i to prvenstveno za vrhunske sportiste, jer oni mogu biti testirani na doping i van takmičenja, ne samo na takmičenju. Diuretici se u ove svrhe koriste među svim sportistima, bez obzira na vrstu sporta. S obzirom na to da su anabolički androgeni steroidi (AAS) supstance koje se najviše zloupotrebljavaju u sportu (31, 24), njihovu upotrebu često prati i upotreba diuretika (30, 32, 33). Zato ne iznenađuje veliki broj doping pozitivnih slučajeva na prisustvo diuretika u svetu, prikazano u Tabeli III (između 5% i 8% od ukupnog broja dopingovanih sportista). Ukoliko se u urinu sportiste nađe samo diuretik, a ne nađe neka druga supstanca, i pritom sportista nema odobrenje za TUE, smatraće se da je sportista dopingovan i biće kažnjen zabranom učešća u sportu od minimum dve godine. Pored toga, u Listi zabranjenih supstanci u odeljku o diureticima i drugim maskirajućim agensima se kaže: „Izuzeće za terapijsku upotrebu (TUE) za diuretike i maskirajuće agense ne važi ako urin sportiste sadrži navedene supstance uz istovremeno prisustvo neke egzogene zabranjene supstance na ili ispod nivoa graničnih vrednosti“ (5). To znači da prisustvo bilo koje supstance sa Liste zabranjenih supstanci čak i u malim tragovima u urinu, uz prisustvo diuretika, svakako dovodi do povrede antidoping pravila i kazne za sportistu, bez obzira na odobren TUE. Jedini slučaj u kojem sportista ne bi bio kažnjen na doping kontroli je da poseduje odobren TUE za diuretik, kao i za supstancu/supstance koje bi još eventualno bile detektovane doping kontrolom.

Uticaj diuretika na organizam

Ako izuzmemo neke od sportista koji se bave pojedinim sportovima (npr. bridž, boćanje, streljaštvo, šah), većina sportista su mladi ljudi. Treba razmotriti šta se događa prilikom zloupotrebe diuretika i njihovog korišćenja kod zdravog, mladog organizma i to još pri povećanom fizičkom naporu. Diuretici, kao i svi drugi lekovi, mogu izazvati različita neželjena dejstva prilikom upotrebe, kao i toksična dejstva, nastala usled predoziranja lekovima. S obzirom na to da ovde govorimo o upotrebi (zloupotrebi) lekova kao doping, ne može se govoriti niti o terapijskoj dozi, niti o dozi održavanja ili bilo čemu drugom vezanom za indikaciju za upotrebu ovih lekova. Sa aspekta korišćenja diuretika kao dopinga, može se očekivati da se ispolje sledeća neželjena dejstva na organizam sportiste:

- hiponatrijemija
- hipo- ili hiperkalijemija
- poremećaj kiselinsko-bazne ravnoteže
- poremećaji metabolizma kalcijuma i magnezijuma
- metabolički poremećaji, kao što su insulinska rezistencija, dislipidemija, hiperuricemija, androgeni efekti
- ototoksičnost
- alergijski intersticijalni nefritis i dr. (1,4)

Pored prethodno navedenog, postoji veza i između upotrebe diuretika i vežbanja, tj. povećane fizičke aktivnosti. Diuretici imaju različite efekte na fiziologiju vežbanja, i to na metabolizam (termoregulaciju, homeostazu kalijuma), kardiovaskularni sistem i respiratorni sistem (30). Većina ovih efekata je posledica smanjenja volumena krvi i ostalih tečnosti u organizmu, kao i smanjenja i poremećaja balansa elektrolita. I vežbanje i diuretici nezavisno jedno od drugog utiču na gubitak tečnosti i elektrolita iz organizma. Za vreme vežbanja temperatura skeletnih mišića za kratko vreme premaši temperaturu tela, nakon čega se aktivira termoregulatorni sistem. Zloupotreba diuretika u ovom slučaju i njihovo izazivanje dehidracije može negativno uticati na kardiovaskularni i termoregulatorni sistem tela tokom vežbanja i može dovesti do iscrpljenosti, poremećaja srčanog ritma, srčanog udara i smrti (34). Diuretici utiču i na homeostazu kalijuma u mišićima koji vežbaju (30). Svi diuretici, osim diuretika koji štede kalijum, povećavaju izlučivanje kalijuma i ubrzavaju gubitak intracelularnog kalijuma. Posledično se može javiti hipokalijemija koja može dovesti do grčeva u mišićima i do srčanih aritmija. Sa druge strane, zloupotreba diuretika koji štede kalijum može izazvati hiperkalijemiju, koja takođe može dovesti do aritmija (35). Pored toga, većina diuretika utiče i na metabolizam mokraćne kiseline, što može dovesti do napada gihta (36).

Zaključak

Diuretici su lekovi koji su u širokoj upotrebi, i to u stanjima kao što su hipertenzija, srčana insuficijencija, akutni i hronični edemi i bubrežna insuficijencija. Ali, pored svoje terapijske primene, oni se zloupotrebljavaju u sportu. Proteklih godina je bilo puno doping pozitivnih slučajeva na diuretike, kako u svetu, tako i u Srbiji. Sportisti često uzimaju doping supstance bez prethodnog znanja o njihovim neželjenim efektima. Imajući u vidu efekte diuretika na organizam čoveka i mogućnost pojave neželjenih efekata, potrebno je biti obazriv sa njihovom upotrebom. Još veći oprez je potreban prilikom zloupotrebe diuretika (i to u uslovima povećane fizičke aktivnosti), jer se to često čini bez kontrole, a posledice mogu biti fatalne.

Literatura

1. Seldin D, Giebisch G. Diuretic agents - clinical physiology and pharmacology. San Diego: Academic Press; 1997.
2. Rang HP, Dale MM. Pharmacology. 7th ed. Churchill Livingstone; 2012.
3. Varagić V, Milošević M. Farmakologija. 23. izdanje. Beograd: Elit-Medica; 2009.
4. British National Formulary (BNF) Number 66. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London; September 2013.
5. http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2014/WADA-prohibited-list-2014-EN.pdf
6. Dikić N, McNamee M, Gunter H, Samardžić Marković S, Vajagić B. Sports physicians, ethics and antidoping governance: between assistance and negligence. *Br J Sports Med* 2013; 47(11): 701-704.
7. http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-The-Code/WADA_Anti-Doping_CODE_2009_EN.pdf
8. Wiefferink CH, Detmar SB, Coumans B, Vogels T, Paulussen TGW. Social psychological determinants of the use of performance-enhancing drugs by gym users. *Health Educ Res* 2008; 23(1): 70-80.
9. Lindstrom M, Nilsson AL, Katzman PL, Janzon L, Dymling JF. Use of anabolic-androgenic steroids among bodybuilders - frequency and attitudes. *J Intern Med* 1990; 227: 407-411.
10. Anshel MH, Russel KG. Examining athletes' attitudes toward using anabolic steroids and their knowledge of the possible effects. *J Drug Educ* 1997; 27: 121-145.
11. Conway L, Morgan D. *Drugs in Sport: the Pressure to Perform*. London: BMA House, 2002.
12. Thiblin I, Mobini-Far H, Frisk M. Sudden unexpected death in a female fitness athlete, with a possible connection to the use of anabolic androgenic steroids (AAS) and ephedrine. *Foren Sci Int* 2009; 184 (1-3): e7-e11.
13. Fineschi V, Riezzo I, Centini F, Silingardi E, Licata M, Beduschi G et al. Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. *Int J Legal Med* 2007; 121: 48-53.
14. Hausmann R, Hammer S, Betz P. Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death – a case report and review of the literature. *Int J Legal Med* 1998; 111: 261-264.
15. Parssinen M, Seppala T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. *Sports Med* 2002; 32(2): 83-94.
16. Todd T. Anabolic Steroids: The Gremlins of Sport. *J Sport Hist* 1987; 14(1): 87-107.
17. Antić D, Ostojčić S. Evaluation of the information level on doping with high level Serbian athletes. *Gazz Med Ital - Arch Sci Med* 2012; 171(4): 425-436.
18. <http://www.wada-ama.org/en/Anti-Doping-Community/Anti-Doping-Laboratories/Laboratory-Statistics/>
19. <http://www.adas.org.rs/>

20. Artioli G, Iglesias R, Franchini E, Gualano B, Kashiwagura DB, Solis MY et al. Rapid weight loss followed by recovery time does not affect judo-related performance. *J Sports Sci* 2010; 28(1): 21-32.
21. Fleming S, Costarelli V. Eating behaviours and general practices used by Taekwondo players in order to make weight before competition. *Nutrition & Food Science* 2009; 39(1): 16-23.
22. Kiningham RB, Gorenflo DW. Weight loss methods of high school wrestlers. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(5): 810-813.
23. Moore JM, Timperio AF, Crawford DA, Burns CM, Cameron-Smith D. Weight management and weight loss strategies of professional jockeys. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2002; 12(1): 1-13.
24. Sjöqvist F, Garle M, Rane A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. *Lancet* 2008; 371: 1872-1882.
25. Mottram DR. *Drugs in sport*. 5th ed. London and New York: Routledge; 2011.
26. Dawson RT. *Drugs in sport - the role of physician*. *J Endocrinology* 2001; 170: 55-61.
27. Mueller FO, Cantu RC. National Center for Catastrophic Sports Injury Research: fourteenth annual report — Fall 1982-Spring 1996. Chapel Hill, North Carolina: National Center for Catastrophic Sports Injury Research, 1996.
28. Blast from the past! Diuretics – bodybuilding’s most dangerous drugs! *Muscle Media* 2000, 1996; 48:112–115.
29. Marijon E, Tafflet M, Celermajer D, Dumas F, Perier MC, Mustafić H et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011; 124: 672-681.
30. Cadwallader AB, de la Torre X, Tieri A, Botre F. The abuse of diuretics as performance-enhancing and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. *Br J Pharmacol* 2010; 161: 1-16
31. Müller RK. History of doping and doping control. *Handb Exp Pharmacol* 2010; 195: 1-23.
32. Acevedo P, Jorge JC, Cruz-Sanchez A, Amy E, Barreto-Estrada JL. A ten-year assessment of anabolic steroid misuse among competitive athletes in Puerto Rico. *West Indian Med J* 2011; 60(5): 531-535.
33. Overbye M. Pharmacology, doping and sports: a scientific guide for athletes, coaches, physicians, scientists and administrators (review). *J Sport Hist* 2010; 37(1): 166-167.
34. Takamata A. Modification of thermoregulatory response to heat stress by body fluid regulation. *J Phys Fit Sports Med* 2012; 1(3): 479-489.
35. Appleby M, Fisher M, Martin M. Myocardial infarction, hyperkalaemia and ventricular tachycardia in a young male body-builder. *Int J Cardiol* 1994; 44: 171–174.
36. Koutlianos N, Kouidi E. Renal disorders and electrolyte metabolism. In: Sarikaya H, Peters C, Schulz T, Schonfelder M, Michna H (eds). *Congress Manual: Biomedical Side Effects of Doping*. A Project of the European Union: Munich, 2006. pp. 112–118.

Use of diuretics as doping agents in sport

Antić Dušan*

GlaxoSmithKline Export Ltd, Omladinskih brigada 88, Novi Beograd

* Corresponding author: dulejdza@yahoo.com

Summary

Diuretics are drugs used to treat hypertension, acute and chronic edema, cardiac and renal failure and other conditions. In addition to their use as drugs, diuretics are often abused in sports as doping agents. On the list of prohibited substances in sport diuretics can be found for more than 25 years. There are two possible reasons for their use as doping: to reduce in the short term weight of athletes in sports with weight categories, or to accelerate the excretion in urine of other doping substances (mostly anabolic steroids). According to the World Anti-Doping Agency, in the past ten years diuretics were present in 5-8% of all doping positive cases. Almost the same situation is in Serbia. What is more, in Serbia in 2010 even 22.6% of all punished athletes used diuretics. Considering the effects of diuretics on human body, it is necessary to be very cautious with their use (abuse) due to the fact that consequences could be fatal.

Keywords: diuretics; sport; doping

Terapija opstipacije biljnim laksativima

Katarina Nedeljković¹, Tatjana Kundaković^{1*}

¹Katedra za farmakognoziju, Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Ime i adresa autora za prepisku:

Dr Tatjana Kundaković, Farmaceutski fakultet-Univerzitet u Beogradu PO Box 146, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija. Tel: +381.11.3951.351
e-mail: ktatjana@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Opstipacija je čest zdravstveni problem koji pogađa skoro četvrtinu populacije. Lečenje opstipacije i dalje ostaje izazov s obzirom na različite uzroke nastanka poremećaja funkcije varenja, ali sa otklanjanjem problema opstipacije značajno se poboljšava kvalitet života pacijenata. Postoji širok spektar biljnih lekovitih proizvoda koji se mogu koristiti u terapiji opstipacije.

U ovom radu je dat pregled biljnih droga i njihovih preparata, kao i drugih biljnih proizvoda koji se mogu koristiti u terapiji opstipacije, kontraindikacije, neželjena delovanja i druga ograničenja za njihovu primenu.

U terapiji opstipacije prvo treba preporučiti ishranu koja sadrži nesvarljiva vlakna uz adekvatan unos tečnosti i podsticati telesnu aktivnost. Za lečenje problema opstipacije koriste se laksativi sintetskog ili biljnog porekla. Laksative biljnog porekla možemo podeliti u tri grupe: zapreminske, osmotske i stimulatívne. Najznačajniji zapreminski laksativi su seme lana (*Lini semen*), seme i semenjača ispagule (*Plantaginis ovatae semen* i *Plantaginis ovatae seminis tegumentum*) i seme psiliuma (*Psyllii semen*). U grupu stimulatívnih laksativa svrstavaju se sve antrahinonske droge. Zbog neželjenih efekata stimulatívne laksative treba koristiti kratkotrajno, najduže 1-2 nedelje. U terapiji hronične opstipacije tradicionalno se najčešće koriste osmotski laksativi kao što su osušen plod šljive, plodovi crnog dudu, smokve, tamarindusa i mana. Svi biljni laksativi su efikasni, ali se njihova neželjena delovanja bitno razlikuju.

Ključne reči: opstipacija, antrahinonske droge, osmotski laksativi, zapreminski laksativi.

Uvod

Opstipacija je čest funkcionalni poremećaj i obično se odnosi na otežano i retko pražnjenje creva sa utiskom nepotpune ispražnjenosti [1]. Poznato je da oko 27% stanovništva ima problem sa opstipacijom koja se češće javlja kod žena i starije populacije [2]. Iako retko prouzrokuje komplikacije, opstipacija značajno utiče na kvalitet života [3].

Mogući uzroci opstipacije su nedovoljan unos dijetnih vlakana, lekovi (opioidi), bolesti GIT-a (iritabilni sindrom creva, divertikulitis, tumori), hormonski poremećaji (hipotireoidizam, dijabetes, hiperkalcijemija), neurogene ili sistemske bolesti. Međutim, kod većine pacijenata uzrok opstipacije može ostati nepoznat [1]. Prema *Roma III* kriterijumima za postavljanje dijagnoze opstipacije, opstipacija se definiše kao postojanje najmanje dva od sledećih nekoliko simptoma: manje od tri pražnjenja nedeljno, osećaj anorektalne opstrukcije/blokade, osećaj nepotpune defekacije, suva ili tvrda stolica, pokušaji regulisanja defekacije na različite načine, pri čemu se simptomi javljaju tokom tri meseca, a prvi simptomi su uočeni 6 meseci pre postavljanja dijagnoze [4].

Terapija opstipacije

Veliki je broj biljnih droga, odnosno preparata biljnih droga, koje nalaze primenu u terapiji opstipacije. Mogu se primenjivati kroz samomedikaciju (na osnovu sopstvene odluke pacijenta) ili po preporuci lekara i farmaceuta [4,5].

Ključ za lečenje opstipacije je promena načina ishrane odnosno primena namirnica bogatih vlaknima: voća, povrća, cerealija, kao i uzimanje veće količine tečnosti (4-6 čaša vode tokom jutarnjih časova) i povećana fizička aktivnost. Ukoliko primena nefarmakoloških mera nakon mesec dana ne dovede do željenih rezultata treba primeniti lekove sa laksativnim dejstvom [1]. Upotreba lekova sa laksativnim dejstvom opravdana je i za otklanjanje kratkotrajne opstipacije kod osoba koje boluju od hemoroida ili kod srčanih bolesnika, odnosno u svim stanjima kad je potrebno omogućiti defekaciju bez napora. Laksative treba primeniti u najmanjoj efikasnoj dozi i u što kraćem vremenskom periodu, jer nekontrolisana upotreba lekova sa laksativnim dejstvom prouzrokuje iscrpljivanje fizioloških mehanizama za pokretanje refleksa defekacije. Na taj način stvara se navika jer posle ovog iscrpljivanja postoji potreba za unošenjem sve većih količina lekova sa laksativnim dejstvom. Zavisnost o laksativima inicijalno je samo psihička, ali se tokom vremena može razviti prava fizička zavisnost [6,7].

U zavisnosti od načina delovanja, biljne droge koje se koriste u terapiji opstipacije mogu se podeliti u tri grupe: zapreminski, osmotski i stimulatívni laksativi.

U Republici Srbiji su registrovani biljni lekovi na bazi standardizovanog lista sene (*Sennae folium*), standardizovanih suvih ekstrakata ploda sene (*Sennae fructus*) i rizoma rabarbare (*Rhei rhizoma*), kao i na bazi semenjače sa semena ispagule (*Plantaginis ovatae seminis tegumentum*) [8].

Zapreminski laksativi

Zapreminski laksativi vezuju vodu, povećavaju lumen creva i stimulišu peristaltiku. Povećanje zapremine crevnog sadržaja usled prisustva nesvarljivih biljnih vlakana u ishrani je fiziološki stimulus za nastajanje peristaltike. Što je više biljnih vlakana, to je i rastezanje creva veće, pa je i peristaltika jača. Pod pojmom biljna vlakna podrazumevaju se delovi zida biljne ćelije koji ne podležu varenju, a sastoje se od lignina i polisaharida (npr. celuloza, hemiceluloza, pektin, gume i sluzi). Najpoznatiji izvori vlakana su mekinje, žitarice, voće i povrće. Za terapijsku primenu izrađeni su preparati biljnih vlakana koji predstavljaju koncentrate komponenti koje se nalaze u prirodnim izvorima (hidrofilni koloid iz semena biljaka *P. psyllium* ili *P. indica*, karboksimetil-celuloza i metil-celuloza, kao i polikarbofil i kalcijum-polikarbofil) [6].

Biljne droge i preparati biljnih droga koje možemo svrstati u grupu zapreminskih laksativa su: *Lini semen* (seme lana), *Plantaginis ovatae semen* (seme ispagule ili azijske bokvice), *Plantaginis ovatae seminis tegumentum* (semenjača semena azijske bokvice ili ispagule), *Psyllii semen* (seme buačka), *Agar* (agar), *Gummi tragacantha* (tragakanta), *Hibisci flos* (cvet hibiskusa), *Cucumi semen extractum* (ekstrakt semena dinje), *Aquilariae folii extractum* (ekstrakt lista agarovog drveta) i semenjača raznih vrsta žitarica (mekinje).

Seme lana (*Linum usitatissimum* L., *Linaceae*) jedna je od najpoznatijih biljnih droga koja se koristi u terapiji opstipacije ili u stanjima gde je potrebno lako pražnjenje creva kod adolescenata starijih od 12 godina, odraslih i starijih osoba. Laneno seme sadrži u epidermalnim ćelijama semenjače 3-10% sluzi visoke sposobnosti bubrenja, sastavljene od arabinoksilana, galaktana i ramnogalakturonana. Primenuje se 10-15 g droge u 150 ml vode, mleka ili soka, 2-3 puta dnevno uz adekvatan unos tečnosti [9,10]. **Seme ispagule** (*Plantago ovata* L., syn. *P. ispaghula* L., *Plantaginaceae*) sadrži 20-30% sluzi čije su glavne komponente arabinoksilan i ramnogalakturonozid [9]. Evropska agencija za lekove odobrila je primenu semena ispagule za terapiju povremene opstipacije, u stanjima gde je potrebna laka defekacija (posle rektalne ili analne operacije, analnih fisura i hemoroida), dok se sprašena semenjača (*Plantaginis ovatae seminis tegumentum*) preporučuje i kod pacijenata gde je savetovan povećan dnevni unos vlakana (npr. adjuvantna terapija kod pacijenata sa sindromom iritabilnog kolona ili u okviru dijeta kod pacijenata sa hiperholesterolemijom) [11].

Na sličan način se koristi i seme psiliuma (*Psyllii semen*) koje se dobija od afričke (*Plantago afra* L., syn. *P. psyllium* L.) ili indijske bokvice (*P. indica* L. syn. *P. arenaria*

Waldstein et Kitaibel) [12]. Efekat nastupa 12-24 h nakon primene i neophodno je obezbediti adekvatan unos tečnosti.

Zapreminski laksativi se koriste najduže 3 dana i ne uzimaju se neposredno pred spavanje [10-12]. Navedene droge, odnosno njihovi preparati, imaju dobro potvrđenu primenu (biljni lek), dok sluzni preparati celog ili usitnjenog semena lana imaju dokumentovanu tradicionalnu primenu (tradicionalni biljni lek).

Primena pomenutih zapreminskih laksativa je kontraindikovana kod pacijenata sa iznenadnim promenama u defekaciji koja traje više od 2 nedelje, nedijagnostifikovanim rektalnim krvarenjem i kod pacijenata kod kojih ne dolazi do defekacije nakon primene laksativa, kao i kod pacijenata koji boluju od opstrukcija u GIT-u sa bolestima ezofagusa, kardije ili kod kojih je prisutna blokada creva (ileus), paraliza creva i megakolon; kod osoba sa poteškoćama u gutanju ili bilo kakvim problemom u ždreću. Primena je kontraindikovana i kod osoba kod kojih postoji preosetljivost na sastojke [10-12]. Seme lana zbog prisutnih lignana može imati estrogenu aktivnost, stoga se ne preporučuje kod žena sa istorijom hormonski zavisnih tumora, u toku trudnoće i laktacije [10].

Za razliku od semena lana čija se primena ne preporučuje tokom trudnoće i dojenja, ostale droge koje deluju kao zapreminski laksativi se mogu primenjivati ukoliko je primena laksativnih lekova neophodna. Zapreminski laksativi se preporučuju pre drugih sredstava, ukoliko promena načina ishrane ne dovede do poboljšanja zdravstvenog stanja [11,12].

Droge sa sluzima treba koristiti pola sata do sat vremena pre primene drugih lekova jer mogu odložiti njihovu resorpciju. Kako bi se smanjio rizik od opstrukcije (ileus), droge se mogu koristiti zajedno sa lekovima koji usporavaju peristaltiku (opioidi, loperamid) pod medicinskim nadzorom [10-12]. Primena semena i semenjače ispagule i semena psiliuma može uticati na resorpciju lekova (minerala, vitamina B₁₂, kardiotioničnih heterozida, kumarina, karbamazepina i litijuma). Ukoliko se koriste zajedno sa hranom kod dijabetičara može se javiti potreba za smanjenjem doze insulina. Slično važi i kod istovremene primena sa tireoidnim hormonima [11,12].

Tokom primene semena lana mogu se javiti neželjene reakcije kao što su meteorizam i reakcije preosetljivosti (retko uključuju i anafilaksu) [10]. Moguće neželjene reakcije tokom primene semena i semenjače ispagule i semena psiliuma su flatulencija, abdominalna distenzija, opstrukcija (ukoliko se ne koristi dovoljna količina vode) i reakcije preosetljivosti [11,12].

Randomizirana klinička studija, objavljena u januaru 2011. godine, imala je za cilj da uporedi i ispita efekat primene suvih šljiva i semena psiliuma (6 g vlakana) u terapiji opstipacije. Rezultati ove studije su pokazali da su obe droge efikasne u terapiji opstipacije, ali da je prosečan broj potpunog i spontanog pražnjenja creva bio značajno

veći kod pacijenata koji su primenjivali suve šljive. Tokom kliničke studije pacijenti koji su koristili suve šljive nisu prijavili pojavu neželjenih reakcija, pa su autori zaključili da je terapija suvim šljivama bezbednija i predstavlja bolji terapijski izbor kod odraslih osoba sa hroničnom opstipacijom [3].

Agar i tragakanta se takođe mogu koristiti kao blagi laksativi. Aktivni sastojci ovih droga su heteropolisaharidi koji u crevima, u dodiru sa vodom bubre i na taj način povećavaju svoju zapreminu, koja rasteže creva i prouzrokuje peristaltiku [13]. U terapiji opstipacije primenjuju se 1-2 kafene kašičice agara u prahu sa nekom tečnošću ili voćem pre obroka, 1-3 puta dnevno. Tragakanta se danas retko koristi u terapiji opstipacije (jedna kafena kašičica granula, oko 3 g, doda se u 250-300 ml tečnosti i popije). I kod ovih droga je neophodan unos dovoljne količine tečnosti da ne bi došlo do opstrukcije u gastrointestinalnom traktu [9].

Mekinje su jedan od najčešćih proizvoda koji se primenjuje u terapiji opstipacije. Koristi se deo ploda pšenice (*Triticum aestivum* L, *Poaceae*) i drugih žitarica koji čine semenjača sa oplodnicom semena i spoljašnji sloj endosperma. Mekinje sadrže polisaharide, 10% heteroglikana (arabinoksilan u izvesnoj meri rastvorljiv u vodi), 15-20% skroba, 30% celuloze, 2% masnog ulja i lignine. Dnevna doza u terapiji opstipacije je 15-40 grama droge, 1-2 puta dnevno. Preporučuje se primena uz obrok i sa dosta tečnosti [9].

U tradicionalnoj kineskoj medicini **seme dinje** (*Cucumi semen*) ima dugu istoriju primene u obliku supozitorija za lečenje nadutosti i opstipacije. U *in vivo* eksperimentima na pacovima, etanolni ekstrakt semena dinje u dozama od 6,5-26 mg/kg primenjen rektalno, pokazao se efikasnim u terapiji opstipacije, a u testu ispitivanja akutne toksičnosti maksimalna tolerantna doza je iznosila 400 mg/kg. Laksantno dejstvo je nastupilo veoma brzo (30-120 min) uz minimalne neželjene efekte [2]. Takođe, jedna od novijih studija ispitivala je laksativni efekat **etanolnog ekstrakta listova agarovog drveta** (*Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg) na modelu pacova koji su bili na dijeti sa niskim unosom dijetetskih vlakana kako bi se oponašale loše navike ljudi u ishrani. Glavni farmakološki aktivni sastojak ovog ekstrakta je genkvanin-5-O- β -primverozid. Pojedinačna doza od 600 mg/kg je pokazala efikasnost, kao i ponovljene doze od 300 mg/kg, kod opstipacije izazvane nepravilnom ishranom [14].

Cvet hibiskusa, *Hibisci flos*, sadrži sluzi (ramnogalakturonan, arabinogalaktan i arabinan), antocijane, 15-30% voćnih kiselina i to specifični (+)-laktan alohidroksilimunske kiseline („hibiscus“ kiselina), jabučnu kiselinu i vinsku kiselinu. Primenjuje se kao infuz, koji se priprema prelivanjem 1,5 g sprašene ili usitnjene droge ključalom vodom i ostavi da stoji 5-10 minuta [9]. Pogodan je za dugotrajnu primenu u voćnim čajevima, posebno u kombinaciji sa šipurkom i jabukom [13]. S obzirom da sadrži i voćne kiseline, može se pretpostaviti da jedan deo laksantnog efekta ostvaruje i osmotskim mehanizmom.

Osmotski laksativi

Osmotski laksativi su rastvorljivi u vodi, ali se ne resorbuju, već ostaju u crevima i zadržavaju vodu osmotskim mehanizmom. Putem osmoze omogućavaju povećanje zapremine crevnog soka, što dovodi do ubrzane pasaže kroz tanko crevo, pa u kolon dospeva voluminozniji sadržaj. Usled rastezanja zida kolona, defekacija nastaje sat vremena posle uzimanja laksativa. U ovu grupu laksativa spadaju magnezijum sulfat, magnezijum hidroksid, magnezijum citrat, natrijum sulfat i natrijum fosfat; šećeri koji se ne resorbuju (manitol i sorbitol), ali se razlažu u kolonu do masnih kiselina kratkog lanca (limunska, sirćetna i buterna) koje stimulišu peristaltiku i utiču na osmotsko zadržavanje vode. Manitol se nalazi u talusu algi i mani (*Manna*), dok se sorbitol nalazi u plodovima raznog voća (jabuke, kruške, šljive, kajsije, višnje) i u plodu jarebike [1,6].

Voćne kiseline, odnosno droge koje ih sadrže (*Mori nigri fructus*-plod crnog duda, *Fici fructus*-plod smokve, *Tamarindi fructus*-plod tamarindusa), deluju blago laksantno, pa se koriste kao sredstva za otklanjanje i sprečavanje nastanka hroničnih opstipacija. **Plod crnog duda** može da se koristi kao sprášena droga, u obliku soka ili sirupa. Sadrži voćne kiseline (1,9%) jabučnu i limunsku; saharozu (10%) i pektine. Prosečna dnevna doza je 2-4 ml sirupa. Koristi se tradicionalno kod opstipacije, ali nema eksperimentalnih dokaza koji potvrđuju laksantni efekat. Takođe, **plod smokve** ostvaruje blago laksantno dejstvo zahvaljujući prisustvu voćnih kiselina (limunska i jabučna kiselina), sluzima, pektinima i šećerima (oko 50% monosaharida/oligosaharida delimično transformisanih u invertni šećer) [9]. Usled blagog laksantnog dejstva najčešće se plodovi smokve kombinuju sa jačim i delotvornijim drogama kao što je list sene [13].

Plod tamarindusa (*Tamarindus indica* L., *Fabaceae*) je sočna mahuna koja se tradicionalno koristi u terapiji opstipacije zbog visokog sadržaja jabučne i vinske kiseline [15]. Takođe, sadrži visok procenat invertnog šećera (25-30%) i pektine [9]. Koristi se obično u kombinaciji sa drugim laksativima kao što je plod smokve ili list sene. U ovakvim kombinovanim preparatima plod tamarindusa se označava kao korigens ukusa (usled nedovoljnog broja podataka o laksantnom delovanju) [13].

Manna, na vazduhu osušen sok, dobijen zasecanjem kore stabla i grana gajenog crnog jasena (*Fraxinus ornus* L., *Oleaceae*) sadrži 70-90% manitola i oligosaharide (maninotriozu, manotetrozu) [5,9]. Manitol se u gastrointestinalnom traktu ne resorbuje, dospeva u kolon nepromenjen gde se i najvećim delom cepa u kratkolančane kiseline. Ove kiseline vezuju vodu osmotskim putem, povećavaju sadržaj creva i stimulišu crevnu peristaltiku [13]. Kao laksativ koristi se sprášena droga, ili drugi lekoviti proizvodi. Dnevna doza za odrasle je 20-30 g, a za decu 2-16 g [9]. Mana je posebno pogodna za terapiju opstipacije kod dece, jer je slatkog ukusa i ne nadražuje želudac. Primenjuje se u obliku sirupa, tako što se određena količina mane doda u šećerni sirup.

Spada u grupu blagih laksativa, pa se može koristiti kao laksativ i kod postojećih hemoroida ili analnih fisura. Mana se može koristiti kao osmotski laksativ tek nakon konzultacije sa lekarom [13]. Ne sme se primenjivati ukoliko postoji intestinalna opstrukcija. Od neželjenih reakcija moguća je pojava reakcije preosetljivosti, mučnine i nadutosti [9].

Stimulativni laksativi

Stimulativni laksativi su preparati antrahinonskih droga i sintetski preparati (bisakodil, natrijum pikosulfat) koji stimulišu kolon, odnosno Auerbahov pleksus u zidu creva i na taj način ubrzavaju crevnu peristaltiku i evakuaciju crevnog sadržaja. Hidroksiantracenski derivati ostvaruju delovanje stimulacijom motiliteta debelog creva, što dovodi do ubranog transporta, i uticajem na sekreciju preko dva istovremena mehanizma: antiapsorptivnog i sekretagognog. Antiapsorptivni mehanizam podrazumeva inhibiciju apsorpcije vode i elektrolita (Na^+ i Cl^-) u epitelnim ćelijama kolona, dok sekretagogni mehanizam predstavlja stimulaciju sekrecije vode i elektrolita u lumen kolona i povećanje isticanja vode kroz međućelijske prostore, što dovodi do povećanja koncentracije tečnosti i elektrolita u lumenu kolona. Efekat na motilitet ostvaruju direktnom stimulacijom neurona u zidu kolona i verovatno preko prostaglandina. U grupu stimulativnih biljnih laksativa spadaju sledeće droge: *Sennae folium* (list sene), *Frangulae cortex* (kora krušine), *Rhamni purshianae cortex* (kora kaskare), *Rhamni cathartici fructus* (plod pasdrena), *Aloe* (aloja), *Rhei rhizoma* (rizom kineskom reuma). Koriste se standardizovane droge ili standardizovani suvi ekstrakti u dozama koje odgovaraju 10-30 mg hidroksiantracenskih derivata dnevno, najduže 1-2 nedelje, 2-3 puta nedeljno. Laksantni efekat ovih droga i njihovih suvih ekstrakata je potvrđen u kliničkim studijama. Efekat se ostvaruje nakon 8-12 h, stoga se primenjuju uveče da bi im delovanje nastupilo sutradan ujutru. Antrahinonske droge i njihovi preparati se kao laksativi koriste samo kod akutne opstipacije. Dugotrajna primena može da prouzrokuje gubitak prirodnog refleksa defekacije i takozvanu „lenjost creva“, kao i gubitak elektrolita, što može dovesti do ispoljavanja ozbiljnijih neželjenih efekata. Lekoviti proizvodi na bazi droga sa antrahinonima nisu namenjeni deci mlađoj od 12 godina [7,16-20].

Upotreba stimulativnih laksativa je kontraindikovana kod različitih oblika opstrukcija, atonije, upale slepog creva, inflamacija organa digestivnog trakta (npr. Chron-ova bolest, ulcerozni kolitis), kod abdominalnih bolova nedefinisane etiologije i ozbiljne dehidracije sa gubitkom vode i elektrolita, kao i kod postojanja preosetljivosti na aktivne komponente [16-20].

Ukoliko dođe do pojave abdominalnog bola, mučnine, povraćanja ili bilo kakve neregularnosti u defekaciji, treba prekinuti primenu, jer postoji mogućnost intestinalne blokade (ileus). Dugotrajna upotreba stimulativnih laksativa može dovesti do oštećenja

funkcije creva i stvaranja zavisnosti od laksativa. Potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije zbog mogućeg disbalansa elektrolita. Ukoliko se javi potreba za primenom stimulativnih laksativa svakog dana, trebalo bi ispitati uzrok opstipacije [16-20]. Antrahinonske droge/preparati se često zloupotrebljavaju u proizvodima za regulisanje telesne mase [13].

Nema podataka o neželjenim efektima u toku trudnoće, kao ni o štetnom delovanju na fetus, kada se droge/preparati koriste u preporučenim dozama. Ipak, s obzirom na eksperimentalne podatke koji se odnose na potencijalnu genotoksičnost nekih antranoidea (emodina, frangulina, hrizofanola i fisciona), ne preporučuje se primena u toku trudnoće. Tokom dojenja se ne preporučuje upotreba usled nedovoljnog broja eksperimentalnih podataka o izlučivanju metabolita hidroksoantracenskih derivata u mleko. Manja količina metabolita može se izlučiti u mleko, ali laksantni efekat kod dojenih beba nije zabeležen [16-20].

Gubitak kalijuma usled dugotrajne upotrebe ovih droga može potencirati toksični efekat kardiotoničnih glikozida. Ukoliko dođe do pojave toksičnih efekata digoksina, kalijum treba pratiti, nadoknaditi, a upotrebu biljnog leka obustaviti. Moguća je i interakcija sa antiaritmijskim lekovima, sa lekovima koji uzrokuju reverziju sinusnog ritma (hinidin) i sa lekovima koji uzrokuju produženje QT intervala. Istovremena upotreba sa drugim lekovima koji uzrokuju hipokalemiju (diuretici, adrenokortikosteroidi i koren sladića), može povećati disbalans elektrolita [16-20].

Od neželjenih reakcija moguća je pojava bolnih grčeva, tečne stolice i reakcije preosetljivosti. Hronična upotreba može dovesti do disbalansa vode i elektrolita, naročito deficita kalijuma. Kao posledica, mogu se javiti poremećaj rada srca, slabost mišića, albuminurija i hematurija, bezopasna i prolazna pigmentacija sluzokože digestivnog trakta zbog akumulacije metabolita antranoidea (*Pseudomelanosis coli*). Dugotrajna primena može da dovede do takozvane „lenjosti creva“ [16-20].

Kao laksativ, može se koristiti i **plod pasdrena** (*Rhamnus catharticus* L., *Rhamnaceae*) koji ne treba poistovećivati sa plodom krušine. Kao blago laksativno sredstvo mogu se koristiti sok ili svež plod, odnosno kora pasdrena, međutim zbog malog sadržaja antahinonskih heterozida njihova primena u terapiji opstipacije je retka [5,9]. Dnevna doza je 2 do 5 g ploda što odgovara 20 do 30 mg hidroksoantarcenskim derivatima preračunato kao glukofrangulin A. Priprema se kao biljni čaj, tako što se 2 g sečene droge prelije ključalom vodom i ostavi da stoji 10 do 15 minuta, ili se droga stavi u hladnu vodu, sačeka da voda proključa i kuva još oko 2 do 3 minuta i odmah nakon toga procedi. Preporučuje se jedna šolja čaja ujutru i uveče [9].

Terapija opstipacije kod određenih populacionih grupa

Opstipacija je problem sa kojim se suočava skoro polovina žena tokom trudnoće. U blažim slučajevima prednost treba dati dijetetskim merama dok se u težim slučajevima može savetovati primena zapreminskih laksativa, izuzev semena lana. Međutim, kao i opštoj populaciji, preporučuje se korišćenje laksativa samo u kratkom vremenskom periodu ili povremeno. Primena antrahinonskih droga se ne preporučuje u toku trudnoće i dojenja.

Kod dece mlađe od 12 godina primena lekova sa laksativnim dejstvom se ne preporučuje ili je kontraindikovana. Može se savetovati promena režima ishrane, uvođenje namirnica bogatih vlaknima ili primena nekog od pomenutih osmotskih laksativa.

Zaključak

Opstipacija je čest funkcionalni poremećaj i može da utiče kako na zdravstveno stanje tako i na kvalitet života ljudi. Terapija opstipacije prvenstveno zavisi od uzroka, a kao prvi korak, preporučuje se promena načina ishrane i povećana fizička aktivnost. Primena lekova u terapiji opstipacije opravdana je samo ako higijensko-dijetetske mere ne dovedu do značajnog poboljšanja zdravstvenog stanja. Kratkotrajna primena zapreminskih laksativa je jedna od prvih mera u terapiji opstipacije, dok se biljni osmotski laksativi, kao blagi laksativi, obično koriste za terapiju hronične opstipacije. Droge koje sadrže antrahinonske heterozide spadaju u grupu stimulativnih laksativa i koriste se samo kod akutnih opstipacija kod adolescenata starijih od 12 godina, odraslih i starijih osoba. Postoji mogućnost interakcije sa lekovima i pojava neželjenih efekata, od koji su najozbiljnija stanja izazvana deficitom kalijuma.

Literatura

1. Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M. Farmakoterapija za farmaceute. Beograd: Farmaceutski fakultet; 2007. p. 270-3.
2. Gao Y, Cai R, Xie C, Lin Y, Zhang L, Qi Y. Pharmacological basis for the medicinal use of muskmelon base (Pedicellus Melo.) for abdominal distention and constipation. *J Ethnopharmacol.* 2012; 142(1):129-35.
3. Attaluri A, Donahoe R, Valestin J, Brown K, Rao SSC. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(7): 822-8.

4. European Medicines Agency. Concept paper on the need of a guideline for clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic constipation. London: 18 October 2012. EMA/CHMP/462198/2012.
5. Kovačević N. Osnovi farmakognozije. Beograd: Srpska školska knjiga; 2004. p. 19;175-176; 334-335.
6. Varagić V, Milošević M, Farmakologija. Beograd: Elit Medica; 2009. p. 454-458.
7. Farmakoterapijski vodič, Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva; 2008. p. 94-96.
8. Pregled registrovanih lekova. Dostupno sa:
http://www.alims.gov.rs/ciril/files/2013/10/Resenja_VAZECA-14-10-2013.pdf
9. PDR for Herbal Medicines, 4th edition, Montvale: Thomson Medical Economics; 2007. p. 12;104;131-132;327;329-330;442-443;558;669;836-837;857-858;886-887.
10. Community herbal monograph on *Linum usitatissimum* L., semen. London: 26 October 2006. Doc. Ref: EMEA/HMPC/340849/2005.
11. Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum. London: 26 October 2006. Doc. Ref: EMEA/HMPC/340857/2005.
12. Community herbal monograph on *Plantago afra* L. et *Plantago indica* L., semen. London: 26 October 2006. Doc. Ref: EMEA/HMPC/340865/2005.
13. Schönfelder I, Schönfelder P. Das neue Handbuch der Heilpflanzen. Stuttgart: Franckh-Kosmos Verlags-GmbH & Co. KG; 2011. p. 194-195;199-200;209-210;231-232;410-411; 434-435.
14. Kakino M, Tazawa S, Maruyama H, Tsuruma K, Araki Y, Shimazawa M, Hara H. Laxative effects of agarwood on low-fiber diet-induced constipation in rats. BMC Complement Altern Med. 2010; 10: 68.
15. Havinga RM, Hartl A, Putscher J, Prehsler S, Buchmann C, Vogl CR. *Tamarindus indica* L. (Fabaceae): Patterns of use in traditional African medicine, J Ethnopharmacol. 2010;127(3): 573-88.
16. Community herbal monograph on *Cassia senna* L. and *Cassia angustifolia* Vahl, folium . London: 26 October 2006. Doc. Ref: EMEA/HMPC/51869/2006 Corr.
17. Community herbal monograph on *Rhamnus frangula* L., cortex. London: 26 October 2006. Doc. Ref: EMEA/HMPC/76307/2006 Corr.
18. Community herbal monograph on *Rhamnus purshianus* D.C., cortex. London: 7 September 2007. Doc. Ref: EMEA/HMPC/513579/2006Corr.
19. Community herbal monograph on *Aloe barbadensis* Miller and on Aloe (various species, mainly *Aloe ferox* Miller and its hybrids) London 26 October 2006. Doc. Ref: EMEA/HMPC/76310/2006Corr.
20. Community herbal monograph on *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Baillon, radix. London: 31 October 2007. Doc. Ref: EMEA/HMPC/189624/2007Corr.

The treatment of constipation with herbal laxatives

Katarina Nedeljković¹, Tatjana Kundaković^{1*}

¹Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy-University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

*Name and address for correspondence:

Ass. professor Dr. Tatjana Kundaković, Faculty of Pharmacy PO Box 146, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia. Phone: +381.11.3951.351
e-mail: ktatjana@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Constipation is usual health problem that affects about a quarter of the population. Treatment of constipation remains a challenge because of multiple, multifaceted aetiology and individual response of each patient. The elimination of the constipation significantly improves the quality of life. There is a wide range of herbal remedies that can be used in therapy.

The first recommendation in the treatment of constipation should be a diet that contains indigestible fibres with adequate fluid intake and encouragement of physical activity. The laxatives of synthetic or natural origin could be used in the therapy of constipation. Today, the three most important groups of herbal medicines are bulk-producing, osmotic and stimulant laxatives. The most significant bulk-producing laxatives are flaxseed (*Lini semen*), ispaghula seed and husk (*Plantaginis ovatae semen et tegumentum*), and psyllium seed (*Psyllii semen*). Anthraquinone drugs are classified in the group of stimulant laxative. Because of the potential habituation, stimulating laxatives should not be used continuously over a long treatment period. In the treatment of chronic constipation are commonly used osmotic laxatives such as fruit of the black mulberry (*Mori nigri fructus*), figs (*Fici fructus*), fruit of tamarind (*Tamarindi fructus*) and *Manna*. All laxatives are effective but side effects are different from preparation to preparation.

Keywords: constipation, anthraquinone drugs, osmotic laxatives, bulk laxative.

Karakteristike i primena biljnih matičnih ćelija u kozmetičkim proizvodima

Jelena Prhal, Jela Milić*, Danina Krajišnik, Gordana Vuleta

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

* Adresa autora za korespondenciju: e-mail: jela.milic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Matične ćelije predstavljaju nediferencirane ćelije, koje se nalaze u većini tkiva, od kojih zavisi obnavljanje i regeneracija odgovarajućih tkiva. Koža je najveći organ ljudskog organizma i nalazi se u procesu stalnog obnavljanja koji zavisi od matičnih ćelija. Matične ćelije su u epidermisu smeštene u bazalnoj lamini u bulbusu dlake, lojnoj žlezdi i interfolikularnom epidermisu, dok u dermisu postoje dermalne matične ćelije. Njihovu aktivnost regulišu unutrašnji faktori/programi, signali iz mikrosredine i spoljašnji uticaji. Starenjem dolazi do promena njihove aktivnosti koje su posledica slabljenja lokalnih mehanizama regulacije i izloženosti stresu. Kozmetički aktivne supstance za koje se navodi da ostvaruju pozitivan efekat na matične ćelije kože često neutrališu negativne uticaje kao što su UV zračenje, stvaranje slobodnih radikala ili podržavaju optimalne uslove za obnavljanje kože i kose. Ekstrakti biljnih matičnih ćelija predstavljaju inovativni pristup za dobijanje prirodnih kozmetički aktivnih supstanci u kontrolisanim uslovima, uz mogućnost stimulacije sinteze željenih sekundarnih metabolita, na ekološki i održivi način. Razlike između humanih i biljnih matičnih ćelija, kao i faktora koji regulišu njihovu aktivnost određuju delovanje ovih ekstrakata. Ono se ogleda u „smirivanju“ kože, antioksidantnom dejstvu, zaštiti matičnih ćelija i ćelija kože od štetnih efekata UV zračenja ili stimulaciji sinteze proteina ekstracelularnog matriksa.

Ključne reči: matične ćelije kože, kozmetički aktivne supstance, starenje, biljne matične ćelije

Uvod

Matične ćelije predstavljaju nediferencirane ćelije koje se od ostalih ćelija razlikuju po sposobnosti da se samoobnavljaju, a pod određenim uslovima i da se diferenciraju u specijalizovane ćelije. Matične ćelije kože su zadužene za regeneraciju i obnavljanje tkiva. One se nalaze u sva tri sloja kože. U epidermisu su smeštene u bulbusu dlake, u bazalnom sloju interfolikularnog epidermisa i u lojnim žlezdama. One konstantno obnavljaju epidermis s obzirom na to da se diferencirani korneociti ne dele i predstavljaju keratinizovane strukture od kojih se spoljašnji sloj svakodnevno odbacuje sa površine kože.

Melanocitne matične ćelije se nalaze u bazalnom epidermisu, folikulu dlake i verovatno u dermisu. One se diferenciraju u melanocite od kojih potiče boja kože i dlaka. Seda kosa pri starenju može biti posledica ili smanjenja njihovog broja simetričnim deobama ili nedostatkom dovoljnog broja asimetričnih deoba kao posledice starenja. U dermisu se nalaze dermalne matične ćelije. Neke od njih se diferenciraju u fibroblaste koji su zaduženi za sintezu kolagena, elastina, fibronektina, glikozaminoglikana i ostalih struktura dermisa. U potkožnom sloju kože nalaze se preadipociti. Samoobnavljanje i diferencijacija matičnih ćelija su regulisani unutrašnjim faktorima, signalima okoline i faktorima spoljašnje sredine [1].

Sa starenjem dolazi do promena u koži i sva tri sloja kože postaju tanji. U epidermisu se smanjuje brzina obnavljanja ćelija, broj Langerhansovih ćelija i melanocita, u dermisu se smanjuje broj fibroblasta i njihov proliferativni potencijal i kapacitet sinteze. Posledice ovih procesa su istanjenost, suvoća, bledilo, na koži vidljive bore, smanjena elastičnost, smanjenje perifernog imuniteta, sporije zarastanje rana, promene pigmentisanosti, krhkost krvnih sudova, povećana sklonost ka kanceru [1]. Ove pojave nisu povezane sa smanjenjem broja i funkcionalnosti epidermalnih matičnih ćelija, već sa promenama u mikrosredini i nakupljanjem stresom izazvanih promena [2,3].

Faktori spoljašnje sredine kao što su zagađenje, duvanski dim, UV zraci i drugi mogu negativno uticati na ćelije kože, ali i matične ćelije i njihovo mikrokruženje. Ukoliko je dejstvo ovih faktora izraženo i ćelije nemaju mogućnost da im se odupru one podležu procesu programirane ćelijske smrti.

Kozmetička industrija aktivno prati istraživanja na polju matičnih ćelija. Veliki proizvođači kozmetičkih proizvoda i sami imaju svoje istraživačke centre i ističu dugogodišnje iskustvo na ovom polju. Ovaj trend je i dalje jako aktuelan, vođen potencijalnom mogućnošću usporavanja procesa starenja ili modulacije aktivnosti ćelija u smislu odlaganja neželjenih promena.

Biljne matične ćelije

Biljke takođe imaju matične ćelije i one čine tvorna tkiva biljaka. Po položaju mogu biti apikalni (na vrhu izdanka i korena), lateralni, interkalarni i meristemi rana. Za razliku od životinja, zrela biljka sadrži totipotente matične ćelije sa mogućnošću da regenerišu celu biljku. Dok je funkcija animalnih matičnih ćelija da obnavljaju visoko specijalizovane ćelije tkiva, koje imaju ograničen životni vek, kod biljaka one obezbeđuju materijal za formiranje kompletno novih organa kao što su listovi, cvetovi, korenski sistem. Signali koji održavaju matične ćelije biljaka u nediferenciranom stanju u okviru mikrosredine, kao i signali koji određuju njihovu sudbinu su različiti u biljnom i životinjskom svetu, iako neki regulatorni mehanizmi mogu biti slični [4].

Tehnika dobijanja kulture biljnih ćelija

Tehnika dobijanja kulture biljnih tkiva se zasniva na propagaciji-razmnožavanju matičnih ćelija biljaka bilo da se kao rezultat dobije cela biljka, tkivo ili određene ćelije u kulturi za izdvajanje biljnih metabolita. Na ovaj način je moguće dobiti biljni materijal pod sterilnim i standardizovanim uslovima koji su nezavisni od sezone ili drugih promenljivih faktora sredine.

Ćelije koje se koriste za započinjanje kulture mogu se inicirati od skoro bilo kog biljnog tkiva. Materijal koji se dobija od biljke i koji se koristi za kultivisanje naziva se eksplant. Kao reakcija na povredu, nove ćelije se formiraju na mestu preseka tkiva eksplanta. One se sporo dele i formiraju bezbojnu masu ćelija koja se označava kao kalus. Ove ćelije su se dediferencirale u ćelije koje nemaju karakteristične osobine biljnih ćelija i liče na matične ćelije meristema. Za dobijanje visokog prinosa u kulturi ćelije kalusa se mogu kultivisati kao pojedinačne ćelije ili male grupe ćelija u tečnoj kulturi [5]. Za dobijanje ekstrakata ove ćelije se potom sakupljaju, filtriraju, ekstrahuju i po potrebi liofiliziraju.

Pretpostavka od koje polaze neki proizvođači je da nediferencirane biljne ćelije sadrže odgovarajuće modulatorne molekule korisne za odrasle ćelije kože i da sekundarni metaboliti odabranih biljnih vrsta dodatno doprinose pozitivnom efektu [7].

Sekundarni metaboliti biljaka su komponente ćelijskog citosola koje doprinose adaptaciji biljaka na uslove sredine, a ne utiču direktno na rast i razvoj biljaka. Zbog svoje biološke aktivnosti oni se vekovima koriste u tradicionalnoj medicini. U ovu grupu se ubrajaju terpeni, fenilpropanoidi i njihovi derivati (flavonoidi, tanini, glikozidi i lignini), alkaloidi i heterociklična aromatična jedinjenja. Njihova uloga kod biljaka je zaštitna bilo da su u pitanju patogeni, insekti, faktori sredine, herbicidi. Iako je produkcija sekundarnih metabolita u dediferenciranim kulturama ćelija manja nego u diferenciranim ćelijama, ona se može stimulisati u kulturi ćelija, a uz to predstavlja i održivi način dobijanja biljnih metabolita [8].



Slika 1. Dobijanje kulture matičnih ćelija iz svežeg biljnog materijala [6]

Figure 1. Establishment of cell culture from fresh plant material [6]

Drugi razmatrani aspekt korišćenja kultura biljnih ćelija je dobijanje biljnog materijala na održivi način. Održivi model podrazumeva sakupljanje biljnog materijala i/ili kultivaciju biljaka na način koji ne umanjuje prirodne resurse i vodi računa o uravnoteženom korišćenju biljnog materijala u skladu sa raspoloživošću.

Upotreba ekstrakata biljnih matičnih ćelija ima određene prednosti pri formulaciji kozmetičkog proizvoda u odnosu na klasične biljne ekstrakte. Pošto ovi ekstrakti mogu imati veću količinu željenih aktivnih supstanci/materija koriste se u manjoj koncentraciji i samim tim manje utiču na boju i miris gotovog proizvoda. Takođe, ne sadrže potencijalno prisutne druge toksične sekundarne metabolite, a za neke od ovih ekstrakata (stimulisanih u smislu sinteze određenih molekula) je potvrđeno ciljano dejstvo na kožu.

Ograničenja tehnologije su potreba da se proces dobijanja kulture optimizuje za svaku biljnu vrstu i svako tkivo posebno, što može biti jako skup i dugotrajan postupak, zatim slab rast kultura, loš prinos i moguća kontaminacija [9].

Primeri nekih ekstrakata biljnih matičnih ćelija koji se nalaze na svetskom tržištu prikazani su u Tabeli I.

Neki istraživači smatraju da je termin „biljne matične ćelije“ zbunjujući, navodeći da sve ćelije u kulturi koje potiču od kalusa nisu matične ćelije, već mešavina matičnih, dediferenciranih i delimično diferenciranih ćelija i označavaju ove aktivne supstance kao ekstrakte “ćelijskih kultura“ [9].

Tabela I Primeri ekstrakata biljnih matičnih ćelija na tržištu**Table I** Examples of plant stem cells extracts on the market

Naziv ekstrakta	INCI naziv	Proizvođač	Očekivani kozmetički efekat
PhytoCellTec™ Malus Domestica	Malus Domestica Fruit Cell Culture, Xanthan Gum, Glycerin, Lecithin, Phenoxyethanol and Aqua	Mibelle Biochemistry, Švajcarska	Pospešuje vitalnost matičnih ćelija kože
PhytoCellTec™ Solar Vitis	Vitis Vinifera (Grape) Fruit Cell Extract, Isomalt, Lecithin, Sodium Benzoate, Aqua	Mibelle Biochemistry, Švajcarska	Zaštita matičnih ćelija kože od UV zračenja
PhytoCellTec™ Argan	Argania Spinosa Callus Culture Extract, Isomalt, Lecithin, Sodium Benzoate, Aqua	Mibelle Biochemistry, Švajcarska	Smanjuje pojavu celulita
PhytoCellTec™ Alp Rose	Rhododendron Ferrugineum Leaf Cell Culture Extract, Isomalt, Lecithin, Sodium Benzoate, Lactic Acid, Aqua	Mibelle Biochemistry, Švajcarska	Zaštita matičnih ćelija kože od UV zračenja
Lycoskin Defence	Lycopersicon esculentum Leaf Cell Culture, Glycerin, Aqua	Arterra Bioscience, Italija	Štiti kožu od štetnog dejstva teških metala
CellIntegrity	Rubus Ideus Leaf Culture, Glycerin, Aqua	Arterra Bioscience, Italija	Smanjuje iritaciju kože
Cell Pulse	Psilanthus bengalensis Leaf Cell Culture Extract, Glycerin, Aqua	Arterra Bioscience, Italija	Pozitivno dejstvo na čvrstinu kože, <i>anti- age</i> efekat
Gardenia Stems GX™	Glycerin, Gardenia Jasminoides Meristem Cell Culture, Xantan Gum	I.R.B. Istituto di Ricerche Biotecnologiche S.p.A. Italija	Sprečava razgradnju i stimuliše sintezu novog kolagena
Echinacea Stems GX™	Glycerin, Echinacea Angustifolia Meristem Cell Culture, Xanthan Gum	I.R.B. Istituto di Ricerche Biotecnologiche S.p.A. Italija	Smanjuje pojavu podočnjaka i tamnih kolutova oko očiju
Centella Stems GX™	Glycerin, Centella Asiatica Meristem Cell Culture, Xanthan Gum	I.R.B. Istituto di Ricerche Biotecnologiche S.p.A. Italija	Smanjuje crvenilo kože
Dermasyr 10™	Maltodextrin, Syringa Vulgaris (Lilac) Leaf Cell Culture Extract	I.R.B. Istituto di Ricerche Biotecnologiche S.p.A. Italija	Smanjuje produkciju sebuma i pojavu akni

Svi navedeni proizvodi su hidrosolubilni i mogu se ugraditi u sisteme koji sadrže vodu kao što su emulzije (u/v, v/u), serumi, gelovi.

Primeri najpoznatijih ekstrakata biljnih matičnih ćelija na tržištu

Ekstrakt matičnih ćelija jabuke

INCI: Malus Domestica Fruit Cell Culture, Xanthan Gum, Glycerin, Lecithin, Phenoxyethanol and Aqua

Ekstrakt matičnih ćelija jabuke je jedan od prvih ekstrakata biljnih matičnih ćelija na tržištu. Proizvođač (Mibelle Biochemistry, Švajcarska) koristi staru vrstu jabuke koja ima dobre osobine pri skladištenju sa pretpostavkom da ona ima i dugoživeće matične ćelije.

Ekstrakt se dobija od kompletne kulture ćelija jabuka metodom ekstrakcije i vodenom i masnom fazom. Glavna faza ovog procesa je korišćenje homogenizacije pod visokim pritiskom koja je omogućila destrukciju ćelijskog zida na najnežniji način, a potom ekstrakciju komponenata ćelije u istom koraku.

Suspenzija kulture celih ćelija je pomešana sa 10% masne faze (fosfolipidi koji omogućavaju nastajanje liposoma), 1% fenoksietanola kao konzervansa i 1% antioksidansa kao što je askorbinska kiselina ili tokoferol za dodatnu zaštitu od oksidacije. Nakon dodatka svih sastojaka smeša se promeša da bi se sjedinile supstance i rastvorio konzervans. Potom se vrši homogenizacija pod visokim pritiskom koja ima dve funkcije: destrukciju ćelijskih membrana da bi se oslobodile supstance za ekstrakciju i stvaranje fine disperzije liposoma (nanosoma) u koje se istovremeno inkorporiraju liposolubilne komponente. Vodena faza sadrži sve komponente rastvorljive u vodi, a u liposomima su inkorporirane komponente rastvorljive u mastima. Potom se homogenizovana kultura ćelija filtrira i supernatant sterilizuje čime je dobijen željeni ekstrakt [10].

Na osnovu rezultata provedenih ispitivanja (*in vitro* testovi) proizvođač ekstrakta matičnih ćelija jabuke navodi efekte koji se mogu očekivati posle primene ekstrakta, odnosno kozmetičkog proizvoda koji sadrži ekstrakt [10]:

1. Zaštita ljudskih matičnih ćelija

U testovima su korišćene matične ćelije iz pupčane vrpce kao etički korektan izvor matičnih ćelija. Kultivisanjem sa ekstraktom ustanovljena je stimulacija proliferacije, zaštita od štetnog delovanja UV zraka na ćelije u kulturi, kao i održavanje vitalnosti starih matičnih ćelija.

2. Smanjenje znakova starenja na fibroblastima

U kulturi fibroblasta koji su izloženi štetnom dejstvu vodonik peroksida, u prisustvu ekstrakta je smanjen negativan uticaj vodonik peroksida na ekspresiju gena odgovornih za rast i proliferaciju i stimulirana je sinteza antioksidantnih enzima.

3. Dejstvo na vitalnost matičnih ćelija folikula dlake

Folikuli dlake se mogu izolovati mikrodisekcijom fragmenata kože nakon operacije zatezanja lica. Ovako izolovani folikuli se u kulturi mogu održavati do 14 dana, a u prisustvu ekstrakta do 18 dana.

4. Smanjenje dubine bora

U kliničkoj studiji na 20 dobrovoljaca procenjivan je efekat krema koji je sadržavao 2% ekstrakta jabuke *Malus Domestica*, *Rosaceae*. Krem je aplikovan dva puta dnevno tokom 4 nedelje. Značajno smanjenje dubine bora nakon druge i četvrte nedelje iznosilo je 8% i 15% [6,11].

Osobine ekstrakta:

- bele boje i ne utiče na boju gotovog kozmetičkog proizvoda, bez mirisa, hidrosolubilna. Kao konzervans preporučuje se natrijum benzoat u koncentraciji 0,3%. Poželjan pH formulacije je 4,0-8,0, ali podnosi i pH od 2,0-10,0.
- preporučena koncentracija je 0,4-1,0%, testovi *in vitro* su rađeni u rasponu 0,04-1,25%
- lako se inkorporira u različite kozmetičke formulacije koje sadrže vodu: emulzije (u/v, v/u), gelovi. Ne može se koristiti u bezvodnim formulacijama. Preporuka je da se rastvori u vodenoj fazi formulacije (rastvorljivi su u vodi u koncentraciji do 20%) ili da se doda već rastvoren za vreme faze hlađenja (na temperaturi do 60 °C) [11].

Ekstrakt matičnih ćelija paradajza

INCI: *Lycopersicon esculentum* Leaf Cell Culture (and) Glycerin (and) Water

Ekstrakt kulture matičnih ćelija paradajza *Lycopersicon esculentum*, *Solanaceae* je razvijen sa namerom da štiti ćelije kože od štetnog dejstva teških metala.

Među brojnim zagađivačima teški metali predstavljaju najozbiljniju opasnost za kožu. Oni su prisutni u vodi, vazduhu, zemljištu i njihove koncentracije se mogu značajno povećati pod uticajem otpada koji generiše čovek. Teški metali mogu izazvati više genotoksičnih promena na ćelijama uključujući oksidativni stres, kidanje lanaca dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) i modifikaciju proteina. Koža kao spoljašnji organ je naročito izložena štetnom dejstvu hemikalija, koje na koži mogu izazvati brojne promene: dermatitis, kontaktne alergije, iritaciju, inflamaciju i druge ozbiljne kožne promene.

Biljke su razvile mehanizme kojima se štite od dejstva teških metala kao što su sinteza helirajućih proteina i peptida, metalotioneina i fitohelatina, koji vezuju metale i sprečavaju oštećenje ćelija. Njihova količina je naročito povećana u korenskom sistemu.

Matične ćelije biljaka mogu biti veoma korisne u kozmetičkoj industriji, zahvaljujući njihovoj totipotenciji. U realnim uslovima one sadrže brojne sekundarne metabolite koji su prisutni u svim drugim organima biljke i njihova sinteza se može dodatno stimulirati pod odgovarajućim uslovima kultiviranja. Sinteza helirajućih peptida i proteina je stimulirana u kulturi matičnih ćelija paradajza smešom aminokiselina i heksoza.

Ekstrakt je dobijen od kalusa lista *Lycopersicon esculentum*. Ćelije kalusa se uzgajaju u odgovarajućem medijumu uz dodatak stimulusa u mraku na temperaturi od 25 °C, nakon čega se ćelije odvajaju filtriranjem, suspenduju u puferu i homogenizuju u tarioniku. Dobijeni lizat se centrifugira i supernatant se liofilizira, a tako dobijeni prašak rastvara u vodi u koncentraciji 10% m/v.

Analiza sadržaja ekstrakta kulture ćelija potvrdila je prisustvo i antioksidanasa kojima je bogat plod paradajza. Koncentracija određenih flavonoida i fenolnih kiselina je veća nego u ekstraktu ploda nekoliko varijeteta paradajza. Ekstrakt ne sadrži alkaloidne supstance prisutne u plodu u velikim količinama. Antioksidantni efekat je poređen sa ekstraktom ploda, a mogućnost vezivanja metala je poređena sa ekstraktom korena paradajza. U oba slučaja ekstrakt kulture matičnih ćelija je pokazao jaču aktivnost od ekstrakata dobijenih iz drugih biljnih organa [12].

Proizvođač (Arterra Bioscience, Italija) ekstrakta matičnih ćelija paradajza navodi dejstva na koži koja se mogu očekivati posle primene ekstrakta:

1. zaštita ćelija od dejstva teških metala, zahvaljujući visokom sadržaju fitohelatina
2. zaštita ćelija od oksidativnog stresa
3. zaštita DNK od oštećenja teškim metalima uz pojačanu indukciju gena odgovornih za popravke DNK
4. indukcija gena SIRT-1 odgovornih za dugovečnost ćelija
5. stimulacija sinteze kolagena I i III

Na osnovu navedenog, može se očekivati da kozmetički proizvodi sa ekstraktom paradajza posle primene pokazuju sledeće efekte: štite kožu od zagađenja teškim metalima, od prevremenog starenja i slobodnih radikala, zatim da produžavaju vitalnost i dugovečnost ćelija kože, štite genetski materijal ćelija kože, i učvršćuju ekstracelularni matriks.

Osobine ekstrakta:

- potpuno rastvorljiv u vodi, rastvorljiv u glicerolu i etanolu
- stabilan u opsegu pH 4,0-8,0
- stabilan je na temperaturi do 70°C

- pogodan za izradu svih vrsta kozmetičkih proizvoda koji sadrže vodu kao što su: vodeni i vodeno-alkoholni tonici, gelovi, transparentni proizvodi za čišćenje, nejonske, anjonske i katjonske emulzije tipa U/V kao i V/U emulzije. Ne može se inkorporirati u anhidrovane sisteme kao što su ulja i balzami. Preporučena koncentracija u kozmetičkom proizvodu je 0,5% [13].

Neki kozmetički proizvodi koji sadrže ekstrakte biljnih matičnih ćelija, poznatih svjetskih proizvođača, prikazani su u Tabeli II.

Tabela II Primeri kozmetičkih proizvoda koji sadrže ekstrakte biljnih matičnih ćelija

Table II Examples of cosmetic products containing plant stem cells extracts

Naziv proizvoda (proizvođač)	Ekstrakt koji sadrži (INCI)
Lancome Absolue Precious Cells Advanced Regenerating and Reconstructing Cream SPF15 50ml (L'Oreal, Francuska)	Malus Domestica Fruit Cell Culture Extract
La prairie Cellular Power Infusion 4x7,8ml (La Prairie, Švajcarska)	Vitis Vinifera (Grape) Fruit Cell Extract
NeoStrata SkinActive Intensive Eye Therapy 15ml (NeoStrata Company Inc. SAD)	Malus Domestica Fruit Cell Culture Extract
Yves Rocher Anti age-global, dnevna krema 50ml (Yves Rocher, Francuska)	Echinacea Angustifolia Meristem Cell Culture
Klapp Stri-PeXan PSCT Concentrate 4x10ml (KLAPP Cosmetics, Nemačka)	Malus Domestica Fruit Cell Culture Extract

Propisi o kozmetičkim proizvodima u Evropskoj uniji

U zemljama Evropske unije propis koji se odnosi na kozmetičke proizvode je Uredba 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima na snazi od 11. jula 2013. koja je zamenila Kozmetičku direktivu iz 1976. godine.

Danas se smatra (u skladu sa Uredbom) da kozmetički proizvodi mogu da ostvare određene efekte na koži. Ako proizvod *značajno* ne utiče na metabolizam, a time ni ne modifikuje način funkcionisanja organizma, on je kozmetički proizvod. Primer su kremovi koji vlaže kožu, zatim kremovi za prevenciju pojave znakova celulita koji ispoljavaju određeno dejstvo na ćelije organizma (inače ne bi imali efekta), ali se ipak smatraju kozmetičkim proizvodima [14].

Anex II kozmetičke Uredbe EU daje listu supstanci koje su zabranjene u kozmetičkim proizvodima među kojima se nalaze „ćelije, tkiva i produkti humanog porekla“, što ukazuje da upotreba humanih matičnih ćelija u kozmetičkim proizvodima nije dozvoljena [15].

Za tvrdnje proizvođača o efektima/dejstvu preparata trebalo je, u skladu sa zahtevima koje je propisivala Kozmetička direktiva, da proizvođač dostavi dokaz o efikasnosti proizvoda, kao deo dosijea o proizvodu. U kozmetičkoj Uredbi 1223/2009/EU je zadržana ova odredba i dopunjena novinom, koja omogućava Evropskoj komisiji da ustanovi osnovne kriterijume za upotrebu/navođenje tvrdnji o efikasnosti kozmetičkog proizvoda [16]. U ovom smislu, svaki krem za koji se navodi da ostvaruje dejstvo na matične ćelije kože morao bi da ima i dokaze o takvom delovanju.

Bitan zahtev za kozmetičke proizvode je bezbednost. Kozmetička Uredba propisuje zahtev da se uz svaki proizvod dostavi Izveštaj o bezbednosti kozmetičkog proizvoda, koji treba da sadrži listu neophodnih informacija kao i procenu o bezbednosti proizvoda koju zatim validira procenitelj. Naučni komitet za bezbednost potrošača (*Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS*) je nezavisno telo za procenu bezbednosti primene kozmetičkih sirovina, koji prati i revidira podatke i preporuke o upotrebi određenih kozmetičkih sirovina. Na taj način se evaluiraju i kozmetički aktivne supstance koje potencijalno deluju na matične ćelije kao i ekstrakti biljnih matičnih ćelija [15].

Zaključak

Ekstrakti biljnih matičnih ćelija su veoma popularne kozmetički aktivne supstance. Kulture matičnih ćelija se dobijaju od meristema rana čiji se rast dalje stimuliše u bioreaktorima. Ekstrakti predstavljaju komponente ćelijskog citosola koji se dobijaju nakon liziranja ćelija. Oni sadrže raznovrsne korisne supstance u zavisnosti od biljne vrste: aminokiseline, polifenole, mineralne materije. U kulturi se može stimulisati sinteza željenih sekundarnih metabolita za ostvarivanje ciljanog dejstva. Nijedna od ovih komponenti ne predstavlja „regulatornu“ supstancu koja bi određivala sudbinu humanih matičnih ćelija. Ipak, zaštitno i pozitivno dejstvo na vitalnost matičnih ćelija kao i zaštita od štetnih faktora spoljašnje sredine su pokazani u testovima na izolovanim humanim ćelijama. Često se koristan efekat ispoljava u smirivanju iritacije kože, antioksidativnom dejstvu ili stimulaciji sinteze kolagena (za šta nema kliničkih dokaza). Važan aspekt upotrebe ćelijskih kultura je dobijanje prirodnih kozmetički aktivnih supstanci iz biljnog materijala na ekološki i održivi način pri sterilnim uslovima i nezavisno od faktora sredine.

Literatura

1. Dahl MV. Stem cells and the skin. *J Cosmet Dermatol.* 2012; 11: 297-306.
2. Giangreco A, Qin M, Pintar J, Watt MF. Epidermal stem cells are retained in vivo throughout skin aging. *Aging Cell.* 2008;7:250-9.
3. Stern M, Bickenbach J. Epidermal stem cells are resistant to cellular aging. *Aging Cell.* 2007;6:439-52.
4. Sablowski R. Plant and animal stem cells: conceptually similar, molecularly distinct? *Trends Cell Biol.* 2004 Nov;14:605-11.
5. Schmid D, Schurch C, Blum P, Belser E, Zulli F. Plant Stem Cell Extract for Longevity of Skin and Hair. *SOFW-Journal.* 2008 May;134:30-5.
6. <http://www.phyto-stem.com/web/PlantStemCellsBrief.aspx>
(Accessed/poslednji pristup: 21.4.2014.)
7. Schmid D, Zulli F. Use of plant Cell Cultures for a Sustainable Production of Innovative Ingredients. *SOFW-Journal.* 2012 Sep;138:2-10.
8. Willson S, Roberts S. Recent advances towards development and commercialization of plant cell culture processes for the synthesis of biomolecules. *Plant Biotechnol J.* 2012;10:249-68.
9. Dell'Aqua G. Plant Cell Technology. *Cosmet Toiletries.* 2013 Oct;128:720-4.
10. Schurch C, Blum P, Zulli F. Potential of plant cells in culture for cosmetic application. *Phytochem Rev.* 2008;7:599-605.
11. Schmid D, Zulli F. Stimulating Epidermal Regeneration with Plant-Derived Stem Cells. *Cosmet Toiletries.* 2010 May;125:61-8.
12. Tito A, Carola A, Bimonte M, Barbulova A, Arciello S, Laurentis F et al. A tomato stem cell extract, containing antioxidant compounds and metal chelating factors, protects skin cells from heavy metal-induced damages. *Int J Cosmet Sci.* 2011;33:543-52.
13. <http://www.arterrabio.it/cosmetics/docs/LycoSkinDossier.pdf>
(Accessed/poslednji pristup: 19.2.2014.)
14. 14. Guidance document on the demarcation between the cosmetic products Directive 76/768 and the medicinal products Directive 2001/83. Available from:
15. http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/guidance_doc_cosm-medicinal_en.pdf
(Accessed/poslednji pristup: 17.4.2014.)
Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council, of 30 November 2009. on cosmetic products. Available from:
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:EN:PDF>
(Accessed/poslednji pristup: 10.2.2014.)
16. Flower C, Meredith E. Changes with Implementation of 1223/2009. *Cosmet Toiletries.* 2013 Mar; 128:136-9.

Properties and use of plant stem cells in cosmetic products

Jelena Prhal, Jela Milić*, Krajišnik Danina, Gordana Vuleta

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: e-mail: jela.milic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Stem cells are undifferentiated cells present in numerous tissues. Homeostasis and regeneration of those tissues depend on stem cell activity. Skin is the biggest organ of human body that is undergoing constant cellular turnover enabled by the activity of its own stem cells. In epidermis they are located in the bulge region of hair follicle, sebaceous glands and interfollicular epidermis. They also appear in dermis. Their activity is regulated by intrinsic programmes, niche stimuli and environmental factors. Aging of skin stem cells is associated with loss of proper signalling and accumulation of stress induced changes in cells. Cosmetic active ingredients claiming to protect skin stem cells have following effects: to neutralise negative effects of UV rays, to neutralise free radicals, to provide optimal conditions for skin and hair renewal. Plant stem cell extracts are innovative approach for obtaining natural active ingredients in controlled conditions, in ecological and sustainable manner, with possibility of inducing synthesis of desired secondary metabolites. Differences that exist between human and plant stem cells, and their regulatory substances, are defining their application in cosmetics. Their effects on skin are antioxidant, soothing, protection of skin stem cells and skin cells from UV ray induced damages or stimulation of synthesis of extracellular proteins.

Keywords: stem cells, skincare, cosmetic active ingredients, aging, plant stem cells

Prilozi – Contributions

SPISAK RECENZENATA RADOVA objavljenih u Arhivu za farmaciju u toku 2013. godine

Ime i prezime recenzenta	Ustanova
Vanr. prof. dr Anđelija Malenović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Vanr. prof. dr Biljana Božić	Univerzitet u Beogradu – Biološki fakultet
Prof. dr Danijel Kikelj	Univerzitet u Ljubljani – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Dino Tarabar	Univerzitet odbrane – Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije u Beogradu
Doc. dr Dragana Vasiljević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Dragica Minić	Univerzitet u Beogradu – Fakultet za fizičku hemiju
Doc. dr Gordana Dragović	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Prof. dr Gordana Leposavić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Gordana Vuleta	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Igor Popović	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Prof. dr Jasmina Jović-Stošić	Nacionalni centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd
Prof. dr Jela Milić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Jovan Ranin	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Doc. dr Katarina Vučićević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Katarina Šavikin, naučni savetnik	Institut za proučavanje lekovitog bilja „Dr Josif Pančić” Beograd
Prof. dr Ljiljana Tasić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Prof. dr Ljubica Raković-Savčić	Visoka zdravstvena škola strukovnih studija u Beogradu
Doc. dr Maja Tomić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Marija Primorac	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Marina Milenković	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Mirjana Medenica	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Vanr. prof. Miroslav Savić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Miroslav Šober	Univerzitet u Sarajevu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Nebojša Cvetković, naučni saradnik	Galenika a.d., Beograd
Prof. dr Nenad Ignjatović, naučni savetnik	Institut tehničkih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti, Beograd
Dr sci. Nina Dragičević-Ćurić, naučni saradnik	Apoteka „Beograd”, Beograd
Prof. dr Radica Stepanović-Petrović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Sanja Mazić	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Prof. dr Sanja Simić-Ogrizović	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Prof. dr Silvana Petrović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Vanr. prof. dr Slavica Erić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Slobodanka Tamburić	School of Menagement&Science, London College of Fashion, University of the Arts, London, UK
Prof. dr Sonja Vučković	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Dr sci. Stanislava Stošić-Grujičić, naučni savetnik	Univerzitet u Beogradu – Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković”
Prof. dr Stanko Srčić	Univerzitet u Ljubljani – Farmaceutski fakultet
Vanr. prof. dr Svetlana Ibrić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Vesna Škodrić	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Prof. dr Violeta Dopsaj	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Zoran Todorović	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Prof. dr Zorica Đurić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Najsrdajnije se zahvaljujemo svim recenzentima

Obaveštenja

- **Diplomirani farmaceuti i diplomirani farmaceuti–medicinski biohemičari**
- **Magistri farmacije i magistri farmacije–medicinski biohemičari**
- **Specijalisti odgovarajuće oblasti**
- **Doktori medicinskih nauka–farmacija**
- **Primarijusi**

u toku 2013. godine

Svima čestitamo i želimo puno uspeha u budućem radu !

Spisak studenata koji su završili diplomske osnovne studije

U periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013. godine

Diplomirani farmaceut

1 Virijević (Dobrivoje) Vladimir	DF957192	93DF	10.01.2013.
2 Mrkonjić (Aleksandar) Katarina	DF050283	96DF	16.01.2013.
3 Kocić (Slobodan) Goran	DF030295	96DF	18.01.2013.
4 Ninčić (Miloš) Aleksandra	DF040255	96DF	23.01.2013.
5 Šukovez (Stevo) Milica	DF040183	96DF	30.01.2013.
6 Gerasimović (Radman) Biljana	DF020118	96DF	31.01.2013.
7 Nikodijević (Marina) Aleksandar	DF020308	96DF	31.01.2013.
8 Vranić (Branislavka) Aleksandra	DF030091	96DF	05.02.2013.
9 Čingelić (Miloš) Marija	DF030216	96DF	07.02.2013.
10 Popović (Stevan) Dragana	DF020249	96DF	11.02.2013.
11 Pantin (Dragan) Ivana	DF020257	96DF	13.02.2013.
12 Račić (Radoslav) Nevena	DF040309	96DF	13.02.2013.
13 Vojinović (Miroljub) Marija	DF009902	96DF	19.02.2013.
14 Vujadinović (Ljubislav) Nina	DF988968	96DF	21.02.2013.
15 Kuzman (Savo) Sanja	DF999441	96DF	21.02.2013.
16 Nedeljković (Zoran) Ivana	DF030164	96DF	26.02.2013.
17 Urošević (Smiljana) Jasmina	DF905476	96DF	27.02.2013.
18 Ječmenica (Radoljub) Jelena	DF009728	96DF	28.02.2013.
19 Mađarac (Dušan) Jovana	DF040240	96DF	28.02.2013.
20 Simonović (Mirko) Marina	DF999048	96DF	28.02.2013.
21 Radović (Branko) Marko	DF050108	96DF	28.02.2013.
22 Timotijević (Tomislav) Jelena	DF040134	96DF	01.03.2013.
23 Jović (Borislav) Dragan	DF040334	96DF	07.03.2013.
24 Ljumović (Milan) Snežana	DF050213	96DF	11.03.2013.
25 Filipović (Novica) Marina	DF999249	96DF	11.03.2013.
26 Simeunović (Vukašin) Jovana	DF999401	96DF	13.03.2013.
27 Ašković (Dragan) Maja	DF009928	96DF	13.03.2013.
28 Tomić (Radovan) Dragana	DF999446	96DF	13.03.2013.
29 Milenković (Milibor) Dušan	DF009712	96DF	14.03.2013.

30 Živković (Ranko) Jovana	DF050169	96DF	18.03.2013.
30 Tomić (Bratimir) Nikola	DF009750	96DF	20.03.2013.
31 Popadić (Dušan) Sara	DF050231	96DF	20.03.2013.
32 Vujović (Budimir) Milomir	DF040260	96DF	22.03.2013.
33 Šajinović (Gradimir) Nevena	DF050079	96DF	25.03.2013.
34 Ognjenović (Petar) Jelena	DF040115	96DF	25.03.2013.
35 Spasić (Zoran) Marija	DF030053	96DF	27.03.2013.
36 Šljivar (Rajko) Jelena	DF999400	96DF	27.03.2013.
37 Kostić (Slobodan) Sanja	DF020138	96DF	29.03.2013.
38 Filipović (Pavle) Marina	DF009815	96DF	29.03.2013.
39 Radović (Dušan) Dušica	DF050136	96DF	02.04.2013.
40 Nikolić (Milisav) Ivana	DF050054	96DF	02.04.2013.
41 Nikšić (Petar) Aleksandar	DF040142	96DF	05.04.2013.
42 Pavlović (Draško) Marija	DF010096	96DF	05.04.2013.
43 Trifunović (Vaso) Branka	DF009879	96DF	11.04.2013.
44 Damnjanović (Slavko) Bojana	DF050120	96DF	15.04.2013.
45 Obradović (Zvonko) Ornela	DF009859	96DF	15.04.2013.
46 Kojdić (Stojan) Sara	DF050010	96DF	15.04.2013.
47 Perišić (Slobodan) Nina	DF050163	96DF	16.04.2013.
48 Živojinović (Milanče) Kristina	DF050263	96DF	17.04.2013.
49 Milanković (Nikola) Andrej	DF978374	96DF	17.04.2013.
50 Tomović (Rastko) Milica	DF030266	96DF	18.04.2013.
51 Anđelković (Slobodan) Milena	DF030120	96DF	19.04.2013.
52 Jovanović (Mihajlo) Bojana	DF050245	96DF	19.04.2013.
53 Jovanović (Desimir) Đorđe	DF915747	96DF	22.04.2013.
54 Jakovljević (Cvetko) Marija	DF010065	96DF	23.04.2013.
55 Vidović (Jovo) Ljiljana	DF050133	96DF	25.04.2013.
56 Vojinović (Vukman) Stana	DF050257	96DF	25.04.2013.
57 Čučilović (Slobodan) Ivana	DF030230	96DF	25.04.2013.
58 Đurašković (Dobrivoje) Jelena	DF040148	96DF	26.04.2013.
59 Arsenijević (Rade) Ana	DF030127	96DF	26.04.2013.
60 Lazović (Danilo) Jelena	DF010276	96DF	26.04.2013.
61 Milenković (Radiša) Ivana	DF040076	96DF	29.04.2013.

62 Janjić (Slobodan) Dimitrije	DF050104	96DF	13.05.2013.
63 Marinković (Viobran) Ivana	DF050236	96DF	14.05.2013.
64 Vladičić (Drago) Vladimir	DF999453	96DF	16.05.2013.
65 Vučković (Aleksandar) Nevena	DF030234	96DF	21.05.2013.
66 Miljanović (Miladin) Sonja	DF050173	96DF	22.05.2013.
67 Tumbas (Nevenko) Mihaela	2009/0338	96DF	22.05.2013.
68 Petrušević (Dušan) Smiljana	DF009829	96DF	23.05.2013.
69 Cekić (Zoran) Vladimir	DF040005	96DF	23.05.2013.
70 Jovanov (Zlatoja) Jelica	DF040268	96DF	24.05.2013.
71 Jestrović (Vuko) Oleg	DF926323	91DF	24.05.2013.
72 Filipović (Sava) Milica	DF009801	96DF	27.05.2013.
73 Šupica (Simeun) Mirna	DF010234	96DF	29.05.2013.
74 Bzenić (Stojan) Marijana	DF040257	96DF	31.05.2013.
75 Petrović (Dejan) Veljko	DF040313	96DF	04.06.2013.
76 Sabo (Jelena) Tamara	2009/0339	96DF	04.06.2013.
77 Manojlović (Vojislav) Milorad	DF050178	96DF	05.06.2013.
78 Budimirović (Branko) Dejana	DF999386	96DF	05.06.2013.
79 Aksić (Zlatibor) Milica	DF050016	96DF	06.06.2013.
80 Đurašinović (Boško) Jovana	DF040181	96DF	06.06.2013.
81 Vasiljević (Vukomir) Biljana	DF050255	96DF	06.06.2013.
82 Đurković (Slobodan) Vanja	DF988924	96DF	06.06.2013.
83 Nerandžić (Ratko) Marija	DF050229	96DF	10.06.2013.
84 Zeljković (Zdravko) Bojan	DF050235	96DF	12.06.2013.
85 Milić (Obrad) Nevenka	DF050157	96DF	17.06.2013.
86 Stojanović (Zoran) Ksenija	DF050269	96DF	17.06.2013.
87 Marinčić (Dragan) Igor	DF040273	96DF	20.06.2013.
88 Stojanović (Boris) Aleksandra	DF988954	96DF	21.06.2013.
89 Zarić (Cvetin) Biljana	DF020160	96DF	21.06.2013.
90 Borović (Petar) Jelena	DF050103	96DF	24.06.2013.
91 Vučković (Veljko) Angela	DF020303	96DF	25.06.2013.
92 Filipović (Ivan) Sonja	DF050233	96DF	25.06.2013.
93 Milutinović (Mališa) Danka	DF020260	96DF	27.06.2013.
94 Vukmirović (Slobodan) Ana	DF010122	96DF	27.06.2013.

95	Beloševac (Branislav) Jelena	DF050060	96DF	28.06.2013.
96	Stanković (Dragoslav) Jelena	DF040159	96DF	01.07.2013.
97	Ružić (Dragan) Vesna	DF030202	96DF	02.07.2013.
98	Kocić (Gligorije) Jelena	DF946931	93DF	04.07.2013.
99	Todorović (Veljko) Vesna	DF040204	96DF	04.07.2013.
100	Marković (Stojan) Milena	DF050211	96DF	04.07.2013.
101	Milunović (Dragan) Sandra	DF009797	96DF	04.07.2013.
102	Milovanović (Živorad) Dejan	DF050191	96DF	04.07.2013.
103	Petrović (Vukadin) Vinka	DF999080	96DF	05.07.2013.
104	Vasić (Dragomir) Tijana	DF009868	96DF	05.07.2013.
105	Apostolovski (Borislav) Dušanka	DF946849	93DF	06.07.2013.
106	Šupeta (Milenko) Milica	DF050028	96DF	09.07.2013.
107	Milićević (Milenko) Milan	DF050212	96DF	11.07.2013.
108	Todorović (Ljubiša) Milena	DF040244	96DF	12.07.2013.
109	Grčak (Dobrivoje) Jelena	DF050059	96DF	12.07.2013.
110	Stevanović (Radoslav) Ivana	DF040179	96DF	12.07.2013.
111	Rajak (Slobodan) Mladenka	DF050012	96DF	12.07.2013.
112	Živković (Aca) Katarina	DF040162	96DF	12.07.2013.
113	Đurić (Žarko) Olga	DF050241	96DF	12.07.2013.
114	Bojović (Dušan) Mirjana	DF020247	96DF	12.07.2013.
115	Dakić (Žarko) Žana	DF999489	96DF	15.07.2013.
116	Juzbašić (Mladen) Osea	DF050242	96DF	15.07.2013.
117	Simić (Simo) Stanko	DF988962	96DF	15.07.2013.
118	Petljanski (Aleksandar) Jelena	DF009898	96DF	16.07.2013.
119	Vasović (Milenko) Milena	DF009899	96DF	17.07.2013.
120	Vučković (Mladimir) Tijana	DF050260	96DF	18.07.2013.
121	Petković (Dragan) Staša	DF050065	96DF	18.07.2013.
122	Kalapiš (Jožef) Kornelia	DF030135	96DF	18.07.2013.
123	Petrović (Zoran) Milan	DF978289	96DF	19.07.2013.
124	Peško (Boško) Mila	2009/0345	96DF	19.07.2013.
125	Najdić (Živoslav) Tatjana	DF010192	96DF	01.08.2013.
126	Milojević (Dragan) Milena	DF040184	96DF	05.09.2013.
127	Tošković (Nebojša) Đurđica	DF009610	96DF	10.09.2013.

128 Zabelaj (Ibrahim) Davor	DF009924	96DF	16.09.2013.
129 Bijelac (Ranko) Branka	DF999156	96DF	20.09.2013.
130 Todorović (Danilo) Ognjen	DF009923	96DF	30.09.2013.
131 Ilić (Gvozden) Dragana	DF957263	93DF	03.10.2013.
132 Ljubisavljević (Slobodan) Nataša	DF050177	96DF	04.10.2013.
133 Tankosić (Nikola) Nada	DF720523	93DF	09.10.2013.
134 Božović-Radović (Dragan) Maja	DF009871	96DF	11.10.2013.
135 Veljković (Milorad) Biljana	DF020058	96DF	15.10.2013.
136 Novaković (Vojislav) Natalija	DF010101	96DF	17.10.2013.
137 Đukić (Žarko) Milica	DF050330	96DF	24.10.2013.
138 Stojković (Milisav) Predrag	DF020159	96DF	28.10.2013.
139 Stojanović (Ljubiša) Milena	DF040198	96DF	28.10.2013.
140 Žarković (Milutin) Milica	DF040281	96DF	29.10.2013.
141 Pantelić (Milorad) Ana	DF009917	96DF	29.10.2013.
142 Andrejić (Miroslav) Marija	DF050227	96DF	01.11.2013.
143 Cvetković (Dragan) Daliborka	DF999015	96DF	04.11.2013.
144 Božović (Slaviša) Tamara	DF050023	96DF	07.11.2013.
145 Stojanovski (Dimitrije) Tanja	DF010098	96DF	07.11.2013.
146 Čolić (Ljubiša) Dragana	DF999150	96DF	14.11.2013.
147 Žunić (Tomislav) Ivana	DF009644	96DF	14.11.2013.
148 Joksić (Slobodan) Ana	DF040084	96DF	15.11.2013.
149 Ristić (Periša) Milan	DF020182	96DF	20.11.2013.
150 Pajić (Dušan) Jovana	DF988756	96DF	21.11.2013.
151 Đurić (Goran) Petar	DF050261	96DF	21.11.2013.
152 Savić (Momir) Ana	DF978366	96DF	29.11.2013.
153 Prokić (Slobodan) Ivan	DF040247	96DF	03.12.2013.
154 Šilović (Goran) Vladan	DF988829	96DF	06.12.2013.
155 Ivanovska (Mitko) Maja	DF020302	96DF	10.12.2013.
156 Đekić (Radomir) Jovana	DF040105	96DF	12.12.2013.
157 Gavrić (Miroljub) Jelena	DF905526	91DF	16.12.2013.
158 Kuzeljević (Sreten) Jelena	DF030148	96DF	16.12.2013.
159 Jovanović (Dragutin) Ivana	DF040103	96DF	20.12.2013.
160 Goljović (Svetozar) Srđan	DF050188	96DF	24.12.2013.

161 Đorđević (Draško) Milica	DF040170	96DF	25.12.2013.
162 Maksimović (Dejan) Nevena	DF050049	96DF	27.12.2013.
163 Hercegovac (Dušan) Snežana	DF999425	96DF	27.12.2013.
164 Sretić (Miroslav) Jelena	DF040144	96DF	27.12.2013.
165 Jakičić (Zvonimir) Marina	DF009729	96DF	30.12.2013.
166 Krasnić (Rifat) Bojana	DF040104	96DF	30.12.2013.

Spisak studenata koji su završili diplomske osnovne studije

U periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013. godine

Diplomirani farmaceut-medicinski biohemičar

1 Pašić (Dragan) Dragana	MB050307	96MB	22.01.2013.
2 Opsenica (Đorđe) Sonja	MB010228	96MB	08.02.2013.
3 Petrović (Slobodan) Ivana	MB050171	96MB	08.02.2013.
4 Bilalović (Besim) Jasmina	MB978279	96MB	11.04.2013.
5 Jovanović (Dragan) Milica	MB030243	96MB	27.02.2013.
6 Rosić (Vojislav) Monika	MB050305	96MB	12.04.2013.
7 Juruković (Milivoje) Nevena	MB030280	96MB	12.04.2013.
8 Perović (Sreten) Darko	MB030185	96MB	25.04.2013.
9 Milošević (Aca) Jelena	MB010292	96MB	29.04.2013.
10 Bogovac (Petar) Marija	MB999378	96MB	17.05.2013.
11 Kragujević (Milan) Novica	MB967928	96MB	14.06.2013.
12 Vučković (Miodrag) Ivana	MB050168	96MB	14.06.2013.
13 Mitrović (Milutin) Katarina	MB030239	96MB	21.06.2013.
14 Tintor (Milenko) Mirjana	MB009822	96MB	24.06.2013.
15 Ninković (Milenko) Jelena	MB050323	96MB	25.06.2013.
16 Milev (Vojislav) Danijela	MB010271	96MB	26.06.2013.
17 Stanojević (Hristivoje) Mirjana	MB999427	96MB	26.06.2013.
18 Zečević (Aleksandar) Slavko	MB999246	96MB	08.07.2013.
19 Čubrilo (Jovan) Nikolina	MB999318	96MB	10.07.2013.
20 Vitomirov (Dragan) Snežana	MB050290	96MB	12.07.2013.
21 Jovanović (Ljubomir) Slađana	MB999430	96MB	17.07.2013.
22 Marjanović (Siniša) Milica	MB040253	96MB	19.07.2013.
23 Ilić (Jelenko) Boris	MB040277	96MB	20.09.2013.
24 Stevanović (Života) Jelena	MB040289	96MB	17.10.2013.
25 Ristić (Mladen) Dragana	MB020212	96MB	29.11.2013.
26 Radivojević (Milomir) Danijela	MB050302	96MB	10.12.2013.
27 Đukić (Miraš) Milka	MB999266	96MB	24.12.2013.
28 Ognjanović (Dragan) Milica	MB010304	96MB	27.12.2013.
29 Milošević (Zoran) Ana	MB010264	96MB	31.12.2013.

Spisak studenata koji su završili integrisane akademske studije

U periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013. godine

Studijski program Farmacija

1 Ćirković (Vitor) Violeta	MF060042	08MF	09.01.2013.	B 8.00
2 Vuksanović (Dragan) Dragana	MF070056	08MF	21.01.2013.	B 8.39
3 Pavlov (Branko) Ksenija	MF060269	08MF	23.01.2013.	B 7.78
4 Kaitović (Slobodan) Ana	MF070046	08MF	23.01.2013.	B 8.69
5 Karaklić (Mićo) Nemanja	MF070089	08MF	25.01.2013.	B 8.06
6 Rak (Stevo) Tanja	MF070120	08MF	28.01.2013.	B 8.61
7 Kijanović (Mikailo) Jovana	MF070141	08MF	11.02.2013.	B 8.98
8 Marković (Miodrag) Sanja	MF070083	08MF	13.02.2013.	B 8.65
9 Pajić (Predrag) Slađana	MF070147	08MF	18.02.2013.	B 9.18
10 Mudrić (Rade) Jovana	MF070025	08MF	18.02.2013.	B 8.16
11 Đikić (Miroljub) Teodora	MF070261	08MF	19.02.2013.	B 8.67
12 Georgiev (Boban) Ana	MF070156	08MF	20.02.2013.	B 8.29
13 Jović (Dragan) Tamara	MF070180	08MF	25.02.2013.	B 8.08
14 Marković (Radoman) Nevena	MF070225	08MF	04.03.2013.	B 7.80
15 Čelebić (Đorđe) Bojana	MF070107	08MF	11.03.2013.	B 8.02
16 Marinković (Bojan) Jovana	MF070175	08MF	14.03.2013.	B 8.27
17 Stajković (Dragan) Jovana	MF070004	08MF	15.03.2013.	B 8.14
18 Pantelić (Zoran) Milena	MF070042	08MF	20.03.2013.	B 8.00
19 Spasojević (Pavle) Ana	MF060132	08MF	22.03.2013.	B 7.65
20 Arsenijević (Boško) Maja	MF070096	08MF	25.03.2013.	B 8.45
21 Božić (Robert) Ivana	MF070002	08MF	25.03.2013.	B 8.51
22 Jezdić (Milorad) Tanja	MF060059	08MF	26.03.2013.	B 7.80
23 Vujović (Siniša) Vladimir	MF070093	08MF	28.03.2013.	B 8.98
24 Vučinić (Božidar) Milica	MF060077	08MF	02.04.2013.	B 8.27
25 Radunović (Milan) Miloš	MF070111	08MF	03.04.2013.	B 8.08
26 Dragić (Stevo) Ivana	MF070099	08MF	03.04.2013.	B 8.33
27 Đorđević (Milan) Miljan	MF070034	08MF	05.04.2013.	B 8.00
28 Damnjanović (Miroljub) Aleksandra	MF060015	08MF	08.04.2013.	B 8.04

29 Mitrović (Momčilo) Milica	MF060049	08MF	22.04.2013.	B 8.20
30 Vučković (Dragiša) Jelena	MF070079	08MF	22.04.2013.	B 9.16
31 Majstorović (Dragoljub) Ivana	MF070045	08MF	23.04.2013.	B 7.78
32 Jakovljević (Zoran) Vesna	MF070047	08MF	24.04.2013.	B 8.35
33 Gajić (Slobodan) Anđelka	MF060250	08MF	25.04.2013.	B 7.61
34 Igić (Zoran) Marija	MF070024	08MF	25.04.2013.	B 8.67
35 Antić (Vojin) Jovanka	MF070109	08MF	26.04.2013.	B 7.71
36 Tomić (Ilija) Tanja	MF070177	08MF	26.04.2013.	B 9.00
37 Mihajlov (Radislav) Aleksandra	MF070220	08MF	29.04.2013.	B 8.29
38 Medojević (Radivoje) Nada	MF070224	08MF	30.04.2013.	B 8.59
39 Milanković (Zoran) Ana	MF070162	08MF	15.05.2013.	B 8.33
40 Petrović (Dejan) Sonja	MF060219	08MF	17.05.2013.	B 8.20
41 Filipović (Milorad) Sara	MF070049	08MF	17.05.2013.	B 8.22
42 Nedeljković (Rade) Katarina	MF070236	08MF	17.05.2013.	B 8.14
43 Čakar (Dušan) Nataša	MF060045	08MF	27.05.2013.	B 8.55
44 Tomović (Miljojko) Vladan	MF060297	08MF	27.05.2013.	B 8.31
45 Jevtić (Obrad) Katarina	MF070075	08MF	03.06.2013.	B 8.02
46 Prolović (Novica) Ana	MF060002	08MF	06.06.2013.	B 8.29
47 Šinković (Slobodan) Minja	MF070219	08MF	20.06.2013.	B 8.14
48 Petrović (Miodrag) Jelena	MF070029	08MF	20.06.2013.	B 9.06
49 Đorđević (Miodrag) Tea	MF080134	08MF	24.06.2013.	B 8.84
50 Popović (Veljko) Nina	MF070086	08MF	24.06.2013.	B 8.29
51 Živković (Zoran) Jovana	MF070227	08MF	24.06.2013.	B 8.82
52 Petrović (Radenko) Slađana	MF070041	08MF	27.06.2013.	B 8.04
53 Zeković (Tomaš) Milica	MF080004	08MF	27.06.2013.	B 9.76
54 Vujadinović (Borislav) Mirjana	MF080290	08MF	28.06.2013.	B 8.71
55 Nikolić (Dragan) Marija	MF060249	08MF	01.07.2013.	B 7.73
56 Stojković (Zlatan) Tatjana	MF080002	08MF	01.07.2013.	B 9.61
57 Popović (Miloš) Jelena	MF070324	08MF	02.07.2013.	B 8.61
58 Bekčić (Radovan) Katarina	MF070008	08MF	04.07.2013.	B 8.24
59 Šešlija (Milorad) Mirjana	MF070082	08MF	04.07.2013.	B 8.47
60 Škorić (Dragutin) Biljana	MF080032	08MF	05.07.2013.	B 9.76
61 Stajković (Dragoslav) Milena	MF070268	08MF	05.07.2013.	B 7.98

62 Jančić (Dejan) Anja	MF070228	08MF	05.07.2013.	B 8.08
63 Ivanović (Borivoje) Milica	MF070037	08MF	05.07.2013.	B 7.96
64 Ilić (Stamenko) Biljana	MF070105	08MF	05.07.2013.	B 8.10
65 Momčilović (Aleksandar) Milica	MF080100	08MF	08.07.2013.	B 9.47
66 Đelić (Slađan) Bojana	MF070249	08MF	08.07.2013.	B 8.55
67 Stančić (Rade) Marina	MF080007	08MF	08.07.2013.	B 8.82
68 Brašović (Dragoljub) Marina	MF070155	08MF	09.07.2013.	S 7.90
69 Jokić (Aleksandar) Mirjana	MF070303	08MF	09.07.2013.	B 7.94
70 Čolović (Radoslav) Jelena	MF080242	08MF	10.07.2013.	B 9.37
71 Dragoljević (Cvijo) Branka	MF080310	08MF	10.07.2013.	B 8.22
72 Radosavljević (Borko) Milica	MF070385	08MF	10.07.2013.	B 7.84
73 Kovačević (Stanimir) Milica	MF080088	08MF	10.07.2013.	B 8.27
74 Minić (Milenko) Jelena	MF060087	08MF	11.07.2013.	B 7.65
75 Ivanov (Stefan) Milena	MF070123	08MF	11.07.2013.	B 8.35
76 Pešić (Jordan) Nenad	MF070038	08MF	11.07.2013.	B 8.08
77 Kovačević (Srđan) Marina	MF060288	08MF	11.07.2013.	B 7.55
78 Sojiljković (Bora) Ana	MF070222	08MF	11.07.2013.	B 8.49
79 Randić (Miloje) Nina	MF080076	08MF	11.07.2013.	B 8.69
80 Đorđević (Dragana) Jovana	MF070157	08MF	12.07.2013.	B 7.76
81 Miočević (Pero) Katarina	MF070119	08MF	12.07.2013.	B 8.69
82 Kaljević (Ljubinko) Olivera	MF080048	08MF	12.07.2013.	B 9.53
83 Radojičić (Vladica) Danica	MF080066	08MF	12.07.2013.	B 8.96
84 Heleta (Veselin) Mirjana	MF070106	08MF	12.07.2013.	B 8.02
85 Nikolić (Slobodan) Milica	MF060246	08MF	12.07.2013.	B 7.92
86 Jovčić (Vlajko) Ana	MF070230	08MF	12.07.2013.	B 7.69
87 Šulović (Milan) Ana	MF080243	08MF	12.07.2013.	B 9.02
88 Nasufović (Ćazim) Veselin	MF080020	08MF	12.07.2013.	B 9.57
89 Novaković (Slavoljub) Jelena	MF080013	08MF	13.07.2013.	B 9.35
90 Miladinović (Zoran) Zorana	MF070209	08MF	15.07.2013.	S 8.16
91 Šukilović (Slobodan) Branka	MF080151	08MF	15.07.2013.	B 8.80
92 Đorđević (Stojan) Bojana	MF070065	08MF	15.07.2013.	B 8.94
93 Ćirić (Živoslav) Mirjana	MF070302	08MF	16.07.2013.	B 8.55
94 Marković (Mile) Marija	MF070091	08MF	16.07.2013.	S 8.47

95 Marković (Radoje) Mira	MF080042	08MF	16.07.2013.	B 8.29
96 Mladenović (Slavoljub) Milena	MF070314	08MF	17.07.2013.	B 8.53
97 Rosić (Milutin) Rada	MF080112	08MF	17.07.2013.	B 9.35
98 Gulić (Milan) Milica	MF070040	08MF	18.07.2013.	B 9.06
99 Erić (Miloje) Marija	MF070372	08MF	18.07.2013.	B 7.43
100 Milekić (Obren) Nina	MF070054	08MF	18.07.2013.	B 8.18
101 Mihajlović (Slavimir) Milan	MF060024	08MF	19.07.2013.	S 7.47
102 Pavlović (Svetomir) Andrijana	MF070020	08MF	22.07.2013.	B 7.82
103 Janković (Nebojša) Jelena	MF080179	08MF	23.07.2013.	B 7.69
104 Ivanov (Vinko) Ivana	MF070240	08MF	23.07.2013.	B 8.16
105 Marković (Nebojša) Stevan	MF080145	08MF	26.08.2013.	B 9.35
106 Jevtić (Slaviša) Aleksandra	MF070142	08MF	29.08.2013.	B 8.45
107 Šarac (Velimir) Maja	MF080168	08MF	04.09.2013.	B 8.94
108 Todorović (Nenad) Ninoslav	MF060295	08MF	04.09.2013.	B 8.24
109 Radenović (Siniša) Sara	MF080040	08MF	05.09.2013.	B 8.88
110 Savić (Ivica) Vedrana	MF080183	08MF	06.09.2013.	B 9.51
111 Vasović (Milan) Sandra	MF080015	08MF	09.09.2013.	B 9.20
112 Koprivica (Slobodan) Ivana	MF060275	08MF	11.09.2013.	B 8.12
113 Miloradović (Goran) Emilija	MF080087	08MF	12.09.2013.	B 9.35
114 Krstić (Perica) Sandra	MF080171	08MF	12.09.2013.	B 8.55
115 Lević (Miroslav) Marija	MF080154	08MF	12.09.2013.	B 9.22
116 Marković (Mirosljub) Lazar	MF080235	08MF	12.09.2013.	B 8.88
117 Mitrić (Života) Milica	MF080098	08MF	13.09.2013.	B 9.43
118 Đurić (Rade) Vedrana	MF080178	08MF	13.09.2013.	B 9.00
119 Dangubić (Branislav) Jelena	MF080253	08MF	16.09.2013.	B 7.98
120 Radojević (Slaviša) Sara	MF080047	08MF	17.09.2013.	B 8.96
121 Sredojević (Novak) Ivana	MF080240	08MF	17.09.2013.	B 8.96
122 Abbadi (Raad) Leyla	MF080328	08MF	18.09.2013.	S 8.59
123 Vilimanović (Duško) Ivana	MF080081	08MF	18.09.2013.	B 8.96
124 Grković (Nebojša) Aleksandra	MF070148	08MF	18.09.2013.	B 8.20
125 Popović (Branimir) Uroš	MF070320	08MF	19.09.2013.	B 7.59
126 Pešić (Saša) Ana	MF080295	08MF	20.09.2013.	B 8.69
127 Rogić (Simeun) Jelica	MF070229	08MF	23.09.2013.	S 8.02

128 Mijatović (Lazar) Bojana	MF080077	08MF	23.09.2013.	B 8.73
129 Ninić (Dragan) Sanja	MF080022	08MF	23.09.2013.	B 9.39
130 Pavić (Aleksandar) Ivan	MF070297	08MF	23.09.2013.	B 7.80
131 Milinković (Miloje) Milica	MF080130	08MF	23.09.2013.	B 8.90
132 Todorov (Milan) Jelena	MF080055	08MF	23.09.2013.	B 8.41
133 Manojlović (Predrag) Milica	MF080041	08MF	24.09.2013.	B 9.04
134 Radojičić (Branko) Jelena	MF080051	08MF	25.09.2013.	B 8.71
135 Matic (Dragiša) Marijana	MF080062	08MF	25.09.2013.	B 8.41
136 Rakonjac (Miodrag) Sandra	MF070375	08MF	25.09.2013.	B 7.78
137 Ignjatović (Vladimir) Janko	MF080025	08MF	26.09.2013.	B 9.10
138 Aličković (Ibrahim) Jasenka	MF080144	08MF	26.09.2013.	B 8.90
139 Janković (Branislav) Nevena	MF080115	08MF	26.09.2013.	B 8.61
140 Lekovac (Nikola) Bojana	MF080142	08MF	26.09.2013.	B 8.12
141 Živković (Zoran) Marija	MF080216	08MF	26.09.2013.	B 8.86
142 Ilić (Tomislav) Snežana	MF080068	08MF	26.09.2013.	B 9.16
143 Dutina (Novica) Ljubica	MF080092	08MF	27.09.2013.	B 8.78
144 Miladinović (Vukomir) Milica	MF080331	08MF	27.09.2013.	B 8.35
145 Cvetić (Milovan) Jasmina	MF060277	08MF	27.09.2013.	S 7.92
146 Selenić (Milomir) Ivana	MF080038	08MF	27.09.2013.	B 8.35
147 Travica (Zoran) Jovana	MF080152	08MF	27.09.2013.	B 8.65
148 Anđelković (Boban) Jelena	MF080219	08MF	30.09.2013.	B 8.67
149 Glavonjić (Milinko) Filipa	MF080222	08MF	30.09.2013.	B 8.92
150 Jovicki (Gavra) Anja	MF080233	08MF	30.09.2013.	B 8.90
151 Ljubisavljević (Milorad) Ljubica	MF080109	08MF	30.09.2013.	B 8.98
152 Bojić (Srđan) Katarina	MF080121	08MF	30.09.2013.	B 8.69
153 Bireš (Jaroslav) Nina	MF080214	08MF	30.09.2013.	B 9.84
154 Hadžalić (Besim) Majda	MF080157	08MF	30.09.2013.	B 9.14
155 Tumpa (Radovan) Anja	MF080230	08MF	30.09.2013.	B 9.08
156 Jevtić (Zoran) Jelena	MF070122	08MF	01.10.2013.	B 7.78
157 Marković (Miljko) Marija	MF070006	08MF	01.10.2013.	B 7.92
158 Milovanović (Milan) Mirjana	MF080106	08MF	03.10.2013.	B 8.49
159 Divović (Dobrica) Branka	MF080034	08MF	03.10.2013.	B 9.78
160 Grujić (Zlatko) Ana	MF070296	08MF	04.10.2013.	S 8.35

161 Milekić (Boško) Marko	MF080234	08MF	04.10.2013.	B 8.96
162 Jović (Branko) Sanja	MF080324	08MF	04.10.2013.	B 8.14
163 Smiljanić (Svetozar) Slavica	MF080210	08MF	07.10.2013.	B 8.55
164 Reljić (Stevan) Alen	MF080191	08MF	07.10.2013.	B 9.53
165 Milojević (Siniša) Nikola	MF070060	08MF	09.10.2013.	B 8.51
166 Veselinović (Tihomir) Katarina	MF070061	08MF	09.10.2013.	S 8.51
167 Stojanović (Ranko) Sonja	MF080120	08MF	09.10.2013.	B 8.59
168 Kostić (Miodrag) Danica	MF080046	08MF	10.10.2013.	B 9.02
169 Peško (Veselin) Nevena	MF070329	08MF	10.10.2013.	B 7.86
170 Murati (Ajdar) Elker	MF070264	08MF	10.10.2013.	B 7.92
171 Cvetojević (Željko) Jelena	MF080031	08MF	10.10.2013.	B 9.12
172 Kojić (Boro) Olja	MF070323	08MF	16.10.2013.	B 7.59
173 Nedović (Vladeta) Veljko	MF080189	08MF	17.10.2013.	B 8.61
174 Drašković (Blagoje) Bojana	MF080086	08MF	21.10.2013.	B 9.04
175 Crljenica (Đuro) Iva	MF080165	08MF	23.10.2013.	B 9.33
176 Pavlović (Dragan) Jelena	MF070103	08MF	24.10.2013.	B 7.88
177 Munjiza (Predrag) Srđan	MF080198	08MF	28.10.2013.	B 8.49
178 Kolaček (Slobodan) Kristina	MF070058	08MF	28.10.2013.	B 8.12
179 Smiljanić (Momčilo) Jelena	MF060218	08MF	28.10.2013.	S 7.67
180 Bošković (Milan) Goran	MF070191	08MF	29.10.2013.	B 8.04
181 Alobić (Tomislav) Jovana	MF070218	08MF	29.10.2013.	B 7.86
182 Perić (Nikola) Maja	MB070226	08MB	29.10.2013.	B 7.93
183 Bogdanović (Rade) Ana	MF070062	08MF	30.10.2013.	B 8.39
184 Mihajlović (Zdravko) Nikolina	MF070337	08MF	30.10.2013.	B 7.57
185 Božić (Miroslav) Nataša	MF070201	08MF	31.10.2013.	B 8.10
186 Žunić (Momčilo) Nevena	MF060228	08MF	31.10.2013.	B 7.69
187 Stanojković (Rodoljub) Marija	MF070183	08MF	31.10.2013.	B 7.80
188 Arandelović (Mile) Aleksandra	MF080131	08MF	01.11.2013.	B 8.96
189 Jovanović (Miroslav) Ljiljana	MF080177	08MF	04.11.2013.	B 8.22
190 Gordić (Vele) Marija	MF070151	08MF	06.11.2013.	B 7.92
191 Maričić (Rade) Marija	MF070018	08MF	07.11.2013.	B 7.88
192 Vidojković (Dragan) Jelena	MF080266	08MF	08.11.2013.	B 8.82
193 Vasić (Čedomir) Ana	MF060287	08MF	12.11.2013.	S 7.63

194 Anđelković (Siniša) Andrea	MF070085	08MF	14.11.2013.	B 8.04
195 Biberdžić (Mihajlo) Božana	MF080286	08MF	14.11.2013.	B 8.41
196 Marić (Kosta) Marina	MF080203	08MF	15.11.2013.	B 8.22
197 Dragišić (Milenko) Jelka	MF080141	08MF	15.11.2013.	B 8.12
198 Denčić (Mirosljub) Marija	MF070185	08MF	18.11.2013.	B 8.51
199 Vukotić (Vukašin) Mina	MF060227	08MF	18.11.2013.	S 7.55
200 Obrenović (Radovan) Mirjana	MF060268	08MF	19.11.2013.	B 7.82
201 Todorović (Vladislav) Vladislava	MF080114	08MF	20.11.2013.	B 8.80
202 Kokić (Dušan) Vanja	MF060304	08MF	21.11.2013.	B 7.37
203 Tošić (Radiša) Tatjana	MF080061	08MF	21.11.2013.	B 8.10
204 Đukić (Zoran) Sanja	MF070170	08MF	22.11.2013.	S 7.98
205 Stefanović (Zoran) Dušica	MF070146	08MF	26.11.2013.	B 7.98
206 Milović (Radivoje) Marija	MF080011	08MF	26.11.2013.	B 8.51
207 Milić (Dragoljub) Milena	MF070033	08MF	28.11.2013.	B 7.70
208 Zlatković (Aleksandar) Vladislava	MF060125	08MF	28.11.2013.	S 8.08
209 Jelić (Milun) Marija	2011/0333	08MF	03.12.2013.	B 8.46
210 Pavlović (Dragan) Zorica	MF070137	08MF	06.12.2013.	B 8.16
211 Dinčić (Slavko) Jelena	MF060173	08MF	09.12.2013.	B 7.71
212 Vujičić (Zdravko) Slađana	MF080264	08MF	09.12.2013.	B 8.18
213 Cvijetinović (Duško) Andrijana	MF060330	08MF	12.12.2013.	B 7.84
214 Stjepanović (Nikola) Snežana	MF080312	08MF	16.12.2013.	B 8.31
215 Milovanović (Novica) Ivana	MB080080	08MB	24.12.2013.	B 8.62
216 Pešić (Dragoslav) Aleksandra	MF080169	08MF	24.12.2013.	B 8.82
217 Dinčić (Goran) Gorana	MF070188	08MF	26.12.2013.	S 8.37
218 Majkić (Miroslav) Mina	MF070355	08MF	26.12.2013.	B 7.22
219 Radetić (Zoran) Nina	MF070287	08MF	27.12.2013.	B 8.00
220 Filipović (Relja) Dragana	MF080135	08MF	27.12.2013.	B 8.08
221 Rafailović (Vladimir) Mila	MF080071	08MF	27.12.2013.	B 8.65
222 Mirković (Miroslav) Marina	MF070136	08MF	27.12.2013.	B 7.80
223 Stanković (Miodrag) Aleksandra	MF060175	08MF	30.12.2013.	S 8.37

Spisak studenata koji su završili integrisane akademske studije

U periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013. godine

Studijski program Medicinska biohemija

1 Menković (Nebojša) Stefan	MB060176	08MB	11.02.2013.	B 7.87
2 Vojnović (Stanko) Jelkica	MB090329	08MB	14.02.2013.	B 8.76
3 Drinić (Stojan) Nataša	MB060169	08MB	21.02.2013.	S 8.49
4 Radujević (Zoran) Saša	MB070277	08MB	05.03.2013.	B 8.04
5 Bošković (Dragan) Ana	MB060299	08MB	05.03.2013.	B 8.47
6 Milenković (Milivoje) Milena	MB060226	08MB	29.03.2013.	S 8.56
7 Radovanović (Jole) Ivana	MB060163	08MB	02.04.2013.	B 8.60
8 Simić (Budimir) Svetlana	MB060193	08MB	23.04.2013.	B 8.13
9 Abou Asey (Jamal) Majada	MB070036	08MB	26.04.2013.	B 8.56
10 Milovanović (Miroslav) Valentina	MB070028	08MB	28.06.2013.	B 8.64
11 Arsenijević (Nikola) Ana	MB090326	08MB	02.07.2013.	B 8.50
12 Arambašić (Miroslav) Stefan	MB060065	08MB	02.07.2013.	B 7.93
13 Radovanović (Radovan) Lana	MB080125	08MB	04.07.2013.	B 8.98
14 Đorđević (Mirko) Ana	MB070014	08MB	12.07.2013.	B 8.31
15 Miljković (Dragan) Marina	MB080299	08MB	12.07.2013.	B 8.87
16 Mihajlović (Darko) Marija	MB080137	08MB	12.07.2013.	B 9.07
17 Pusulić (Milinko) Zvezdana	MB080056	08MB	18.09.2013.	B 9.24
18 Lukić (Milomir) Milica	MB080271	08MB	18.09.2013.	B 8.56
19 Matović (Miloš) Nada	MB070348	08MB	20.09.2013.	B 8.11
20 Vučković (Milivoje) Sanja	MB080181	08MB	27.09.2013.	B 9.38
21 Aleksić (Dragomir) Dragana	MB070077	08MB	30.09.2013.	B 8.62
22 Vukićević (Momčilo) Stanislava	MB080297	08MB	30.09.2013.	B 8.47
23 Jovanović (Branko) Jovana	MB080123	08MB	30.09.2013.	B 9.33
24 Dončić (Dragoljub) Božica	MB070308	08MB	30.09.2013.	B 8.
25 Ikodinović (Sredoje) Jelena	MB060262	08MB	18.10.2013.	B 7.98
26 Rakazov (Svetozar) Tamara	MB070112	08MB	28.10.2013.	S 8.16
27 Spasojević (Miodrag) Zvezdana	2011/0331	08MB	31.10.2013.	B 8.96

28 Marjanović (Miroslav) Marija	MB080211	08MB	26.11.2013.	B 9.04
29 Savić (Nikola) Snežana	MB060016	08MB	03.12.2013.	B 7.87
30 Milisavljević (Miroslav) Dušica	MB060174	08MB	24.12.2013.	B 8.07
31 Banjac (Srđan) Gorica	MB080107	08MB	24.12.2013.	B 8.84
32 Imro (Jan) Martina	MB080072	08MB	26.12.2013.	B 8.96
33 Mutavdžić (Milan) Savka	MB070154	08MB	30.12.2013.	B 8.40
34 Lazarević (Dragoljub) Jelena	MB070030	08MB	31.12.2013.	B 8.91

Spisak studenata koji su završili specijalističke akademske studije

U periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013. godine

Farmaceutski menadžment i marketing

1 Ilić (Risto) Nada	224/2011	SAS108FMM	12.02.2013. S
2 Nedeljković (Milorad) Marina	248/2011	SAS108FMM	09.04.2013. S
3 Aksentijević (Branko) Jelena	217/2010	SAS108FMM	09.04.2013. S
4 Obradović (Radovan) Milan	239/2011	SAS108FMM	11.04.2013. S
5 Topalović (Dušan) Anica	223/2011	SAS108FMM	11.04.2013. S
6 Bogdanović (Sava) Mladen	294/2011	SAS108FMM	27.05.2013. S
7 Milosavljević (Desimir) Ivana	220/2011	SAS108FMM	27.05.2013. S
8 Krstić (Milisav) Milica	240/2011	SAS108FMM	27.05.2013. S
9 Kuburović (Džemaludin) Lejla	270/2011	SAS108FMM	28.05.2013. S
10 Radoš (Lazar) Ljubica	237/2011	SAS108FMM	28.05.2013. S
11 Vuković (Milka) Nenad	251/2011	SAS108FMM	28.05.2013. S
12 Kovačević (Vićo) Mirjana	235/2011	SAS108FMM	28.05.2013. S
13 Đerić (Zoran) Igor	192/2009	SAS108FMM	03.06.2013. S
14 Čulić (Tomislav) Milica	295/2011	SAS108FMM	26.06.2013. S
15 Vujičić (Zoran) Vladimir	244/2011	SAS108FMM	26.06.2013. S
16 Stanisavljević (Nikola) Marija	200/2010	SAS108FMM	26.06.2013. S
17 Todorović (Slobodan) Tijana	262/2011	SAS108FMM	26.06.2013. S
18 Stanković (Zvonimir) Marko	227/2011	SAS108FMM	27.06.2013. S
19 Knežević (Miloje) Danilo	221/2011	SAS108FMM	27.06.2013. S
20 Pakaški (Viorel) Gabriela	260/2011	SAS108FMM	27.06.2013. S
21 Bakić (Slađana) Marko	225/2011	SAS108FMM	27.06.2013. S
22 Gojković (Slobodan) Ivana	247/2011	SAS108FMM	27.06.2013. S
23 Jocić (Dragoslav) Branislava	259/2011	SAS108FMM	28.06.2013. S
24 Milošević Georgiev (Miroslav)Andrijana	234/2011	SAS108FMM	28.06.2013. S
25 Krajnović (Miloš) Dušanka	238/2011	SAS108FMM	12.07.2013. S

26 Mišković (Risto) Dubravka	300/2011	SAS108FMM	10.09.2013. S
27 Arsić (Krunislav) Tanja	242/2011	SAS108FMM	20.09.2013. S
28 Pučić (Emro) Mersiha	250/2011	SAS108FMM	20.09.2013. S
29 Matić (Radojko) Branislava	226/2011	SAS108FMM	20.09.2013. S
30 Vuksanović Pintar (Budimir) Svetlana	255/2011	SAS108FMM	20.09.2013. S
31 Živanović (Vlado) Snežana	198/2010	SAS108FMM	23.09.2013. S
32 Deletić (Radoslav) Marija	3/2012	SAS108FMM	23.09.2013. S
33 Živković (Radovan) Ljiljana	249/2011	SAS108FMM	23.09.2013. S
34 Tešić (Ljubiša) Maja	231/2011	SAS108FMM	24.09.2013. S
35 Božović (Nedeljko) Milica	233/2011	SAS108FMM	24.09.2013. S
36 Ignjatović (Mirko) Milena	209/2010	SAS108FMM	24.09.2013. S
37 Poznanović (Boško) Jasmina	267/2011	SAS108FMM	26.09.2013. S
38 Šijan (Slobodan) Dominika	285/2011	SAS108FMM	26.09.2013. S
39 Rakić (Radosav) Marija	275/2011	SAS108FMM	30.09.2013. S
40 Gruban (Radovan) Snježana	256/2011	SAS108FMM	30.09.2013. S
41 Radić (Ljubodrag) Mila	245/2011	SAS108FMM	30.09.2013. S
42 Vučinić (Vasilije) Ljiljana	296/2011	SAS108FMM	30.09.2013. S
43 Kovačević (Bogosav) Bojana	286/2011	SAS108FMM	30.09.2013. S
44 Rakić (Zorka) Katarina	272/2011	SAS108FMM	30.09.2013. S
45 Janjić (Jovan) Želimir	229/2011	SAS108FMM	30.09.2013. S
46 Stojanović (Milovan) Suzana	218/2010	SAS108FMM	30.09.2013. S
47 Guljaš (Rudi) Kornelia	196/2010	SAS108FMM	30.09.2013. S
48 Jovanović (Blagoje) Ivana	54/2004	SASFMM	03.06.2013. S
49 Milijioć (Žarko) Svetlana	38/2004	SASFMM	10.09.2013. S
50 Krajinić (Adolf) Ana	22/2004	SASFMM	23.09.2013. S

Farmakoekonomija i farmaceutska legislativa

1 Ignjatović (Radomir) Jadranka	47/2011	SAS108FFL	27.05.2013. S
2 Malčić (Ranko) Jelena	38/2011	SAS108FFL	27.05.2013. S
3 Pljakić (Dušan) Neda	13/2011	SAS108FFL	23.02.2013. S
4 Konić (Miodrag) Predrag	37/2011	SAS108FFL	24.05.2013. S
5 Beljić (Milojko) Mirjana	43/2011	SAS108FFL	22.07.2013. S
6 Vuksanović (Radoslav) Marija	14/2011	SAS108FFL	14.09.2013. S
7 Krajnović (Miloš) Dušanka	18/2009	SAS108FFL	14.09.2013. S
8 Maksimović (Dušan) Mirjana	10/2011	SAS108FFL	14.09.2013. S
9 Krklješ (Đuro) Dragana	45/2011	SAS108FFL	14.09.2013. S
10 Konstantinović (Desanka) Zorana	51/2011	SAS108FFL	15.09.2013. S
11 Stanić (Radivoj) Lidija	20/2010	SAS108FFL	15.09.2013. S
12 Spaskov (Dragan) Danijela	7/2010	SAS108FFL	15.09.2013. S
13 Sladoje (Mladen) Danka	52/2011	SAS108FFL	15.09.2013. S
14 Marinković (Milivoje) Miloš	6/2011	SAS108FFL	15.09.2013. S
15 Šteković (Slavko) Jelena	44/2011	SAS108FFL	15.09.2013. S
16 Topalov (Ivan) Ivana	9/2010	SAS108FFL	15.09.2013. S
17 Lazić (Radmilo) Marija	7/2011	SAS108FFL	15.09.2013. S
18 Radivojević (Dragomir) Nataša	12/2010	SAS108FFL	15.09.2013. S
19 Ilijin (Čedomir) Marija	3/2010	SAS108FFL	24.09.2013. S
20 Kecman (Đurađ) Ranka	39/2011	SAS108FFL	30.09.2013. S
21 Hristov (Pene) Siniša	16/2011	SAS108FFL	30.09.2013. S
22 Jovanović (Miodrag) Violeta	12/2011	SAS108FFL	30.09.2013. S
23 Danilović (Ljubiša) Tamara	19/2011	SAS108FFL	30.09.2013. S
24 Jovanović (Tomislav) Ivana	8/2011	SAS108FFL	30.09.2013. S
25 Andrić (Stanimir) Tatjana	27/2011	SAS108FFL	30.09.2013. S
26 Petrović (Vladeta) Jasna	20/2011	SAS108FFL	30.09.2013. S
27 Škrbić (Ranko) Sonja	21/2011	SAS108FFL	30.09.2013. S
28 Džinić (Branislav) Nevena	28/2011	SAS108FFL	30.09.2013. S
29 Štrbac (Pavle) Milena	17/2011	SAS108FFL	30.09.2013. S
30 Marinković (Stevan) Miloš	4/2010	SAS108FFL	30.09.2013. S

31 Jačović-Knežević (Dragoman) Nataša	5/2010	SAS108FFL	30.09.2013. S
32 Mujkić (Munib) Sabina	11/2010	SAS108FFL	30.09.2013. S
33 Mirković (Ilija) Maša	3/2011	SAS108FFL	24.09.2013. S
34 Vujičić (Branko) Ženjka	31/2011	SAS108FFL	23.12.2013. S
35 Ilić (Jovan) Slađana	14/2012	SAS108FFL	25.12.2013. S
36 Petrović-Živković (Vukoman) Aleksandra	10/2005	SASFFL	27.05.2013. S
37 Šobotović (Miloš) Milena	37/2005	SASFFL	24.05.2013. S
38 Mečava (Milan) Aleksandra	56/2003	SASFFL	14.09.2013. S
39. Todorović (Vlajko) Olivera	45/2005	SASFFL	23.09.2013. S

Kozmetologija

1 Jovanović (Bogoljub) Dragana	7/2010	SAS208KOZM	22.03.2013. S
2 Vasić (Mihajlo) Anica	10/2010	SAS208KOZM	30.05.2013. S
3 Brković (Stanislav) Violeta	29/2011	SAS208KOZM	26.06.2013. S
4 Pita Brzaković (Mevludin) Emina	9/2010	SAS208KOZM	13.07.2013. S
5 Mirković (Boro) Ivana	3/2009	SAS208KOZM	30.09.2013. S
6 Kosić (Vaslija) Maja	2/2010	SAS208KOZM	23.12.2013. S
7 Milosavljević (Slavoljub) Marijana	738/2004	SASKOZM	13.07.2013. S

Industrijska farmacija

1 Bojić (Milorad) Đurđica	1/2011	SAS108IF	29.03.2013. B
2 Zloporubović (Ljubomir) Mihajlo	6/2011	SAS108IF	17.04.2013. B
3 Petrović (Aleksandar) Mira	13/2011	SAS108IF	17.04.2013. B
4 Stavrić (Miroslav) Rada	12/2011	SAS108IF	17.04.2013. S
5 Latinović (Vlade) Vera	38/2011	SAS108IF	24.05.2013. S
6 Milanović (Vukašin) Valentina	33/2011	SAS108IF	24.05.2013. S
7 Čubrić (Dimitrije) Jelica	10/2011	SAS108IF	24.05.2013. S
8 Rudan (Dojčilo) Ivana	31/2011	SAS108IF	03.06.2013. S

9 Vlahović (Slobodan) Milena	15/2011	SAS108IF	10.06.2013. S
10 Cvrkota (Stevan) Vesna	25/2011	SAS108IF	18.06.2013. S
11 Matović (Milanko) Ivana	17/2011	SAS108IF	04.07.2013. S
12 Božić (Cvijetin) Lidija	11/2011	SAS108IF	04.07.2013. S
13 Đokić (Dragoljub) Danijela	20/2011	SAS108IF	04.07.2013. S
14 Rubaković (Dragutin) Slavka	30/2011	SAS108IF	04.07.2013. S
15 Savić (Simo) Ljiljana	20/2010	SAS108IF	05.07.2013. S
16 Mutić (Mirko) Miroslav	8/2012	SAS108IF	05.07.2013. S
17 Cvetković (Ilija) Tatjana	29/2011	SAS108IF	05.07.2013. S
18 Poznanov (Milan) Ivana	34/2011	SAS108IF	05.07.2013. S
19 Sokolović (Đuro) Vesna	41/2011	SAS108IF	05.07.2013. S
20 Ružić (Petar) Vesna	28/2011	SAS108IF	08.07.2013. S
21 Mirić (Vlastimir) Aleksandra	39/2011	SAS108IF	08.07.2013. S
22 Tomić (Miroslav) Tamara	27/2011	SAS108IF	08.07.2013. S
23 Korčok (Jovan) Davor	40/2011	SAS108IF	13.09.2013. S
24 Babić (Miroslav) Marija	11/2012	SAS108IF	16.09.2013. S
25 Stojanović (Božidar) Sanja	10/2012	SAS108IF	16.09.2013. S
26 Marjanović (Zoran) Vladimir	12/2012	SAS108IF	16.09.2013. S
27 Pujić (Milan) Lana	37/2011	SAS108IF	16.09.2013. S
28 Ilieva (Georgi) Valentina	18/2011	SAS108IF	18.09.2013. S
29 Orinkar (Pavle) Marijana	4/2011	SAS108IF	18.09.2013. S
30 Krstić (Boško) Maja	21/2011	SAS108IF	18.09.2013. S
31 Orlić (Relja) Bojana	35/2011	SAS108IF	19.09.2013. S
32 Stajković (Mile) Miloš	14/2011	SAS108IF	19.09.2013. S
33 Maričić (Momir) Saša	7/2010	SAS108IF	19.09.2013. S
34 Aćimović (Sreten) Dragana	21/2010	SAS108IF	19.09.2013. S
35 Kantardžioski (Bojan) Vlatko	9/2011	SAS108IF	23.09.2013. S
36 Anđelković (Bogoljub) Sonja	22/2011	SAS108IF	23.09.2013. S
37 Mudreša (Slobodan) Tanja	36/2011	SAS108IF	23.09.2013. S
38 Đurđev (Jožef) Marija	5/2012	SAS108IF	23.12.2013. S
39 Gazikalović Stošić (Mladen) Bojana	7/2012	SAS108IF	26.12.2013. S

Puštanje leka u promet

1 Nikolić (Slavoljub) Dušica	14/2011	SAS311PLP	31.10.2013. S
2 Knežević (Petar) Nataša	15/2011	SAS311PLP	18.12.2013. S
3 Homšek (Jeremija) Irena	13/2011	SAS311PLP	18.12.2013. S

Biološki lekovi

1 Đorđević (Časlav) Ana	2/2012	SAS11BL	13.12.2013. S
2 Trifunović-Savić (Zoran) Maja	4/2012	SAS11BL	24.12.2013. S

Farmaceutska zdravstvena zaštita

1 Savičić (Boško) Julija	312/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
2 Milinkov (Milutin) Mirjana	280/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
3 Bojanić (Radovan) Marina	297/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
4 Simić (Dimitrije) Dragica	279/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
5 Kirić (Sava) Vana	277/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
6 Kondić (Mirko) Jovana	278/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
7 Horvat (Marija) Andrea	281/2001	SAS208FZZ	15.04.2013. S
8 Čanković Stjelja (Jovan) Jasmina	282/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
9 Tomić (Momčilo) Borislav	283/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
10 Jevtić (Čedo) Bojana	284/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
11 Fidanovski (Slobodan) Boris	285/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
12 Janković (Olga) Milica	286/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
13 Stamenković (Dragi) Milica	287/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
14 Đorđević (Dragan) Milena	288/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
15 Mičić (Cvetin) Nebojša	289/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
16 Vučković (Jeremija) Jelena	290/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
17 Stojanović (Rade) Ana	291/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
18 Daskijević (Ivan) Sunčica	292/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S

19 Pavlović (Pavle) Daniela	293/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
20 Šošević (Slobodanka) Sanja	294/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
21 Todorov (Dragan) Marina	295/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
22 Mijailović (Predrag) Jelena	296/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
23 Mičić (Pero) Milanka	310/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
24 Bogdanović (Milivoje) Marija	298/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
25 Vučković (Rajko) Branka	299/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
26 Gajić (Jovan) Igor	300/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
27 Sovilj (Braco) Snežana	301/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
28 Vignjević (Mirko) Tanja	302/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
29 Bojanić (Ivo) Ivana	303/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
30 Milićević (Tomislav) Anđelka	304/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
31 Đurović (Branislav) Jovana	305/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
32 Grbić (Milan) Bojana	306/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
33 Knežević (Nova) Jelena	307/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
34 Janković (Marko) Dobrila	308/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
35 Gojković (Mirosljub) Milena	309/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
36 Ljubanić (Radiša) Karolina	313/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
37 Bjelaković (Petar) Ognjenka	314/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
38 Medić (Ilija) Neva	315/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
39 Šarčević (Luka) Katarina	316/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S
40 Zakić (Miodrag) Nataša	317/2011	SAS208FZZ	15.04.2013. S

Spisak studenata koji su završili specijalizaciju i užu specijalizaciju zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika u 2013. godini

Medicinska biohemija

1. Nalčić Dušan 04.02.2013.
2. Franković Irena 30.09.2013.

Sanitarna hemija

1. Bogdanović Branislav 28.03.2013.
2. Kamenović Ivana 16.10.2013.
3. Nedeljković Tatjana 08.11.2013.
4. Milosavljević Marko 26.12.2013.

Farmaceutska informatika

1. Adamović Marija 29.03.2013.

Ispitivanje i kontrola lekova

1. Zeljković Aleksandra 19.04.2013.
2. Tubić Biljana 24.05.2013.
3. Ladik Željka 29.05.2013.
4. Valčić Ljiljana 03.10.2013.

Toksikološka hemija

1. Blagojević Zorica 05.06.2013.
2. Milutinović Vesna 12.11.2013.

Farmaceutska tehnologija

1. Jović Ivana 11.06.2013.
2. Savić Snežana 10.07.2013.
3. Đekić Ljiljana 06.11.2013.
4. Kvirgić Maja 12.11.2013.

Farmakoterapija

1. Bulajić Radica 16.12.2013.

Klinička imunohemija

1. Begović Dragana 20.02.2013.

Odbranjene doktorske disertacije

U periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.

Doktorske akademske studije

1 Zdunić (Mile) Gordana	94/2006	FGNZ06DDS	24.01.2013. S
2 Tasić - Kostov (Života) Marija	45/2006	KOZM06DDS	01.02.2013. S
3 Malešević (Petar) Marija	90/2006	FARH06DDS	14.02.2013. S
4 Jović (Milan) Žarko	87/2006	FARH06DDS	18.03.2013. S
5 Filipić (Vlado) Slavica	9/2006	FARH06DDS	21.03.2013. S
6 Kukić-Marković (Milica) Jelena	54/2006	FGNZ06DDS	27.03.2013. S
7 Čalija (Radivoje) Bojan	5/2007	FTEH06DDS	07.06.2013. S
8 Miletić (Mirko) Tijana	19/2007	FTEH06DDS	17.06.2013. S
9 Đorđević - Vujičić (Ivan) Ana	67/2006	MEBI06DDS	25.06.2013. S
10 Mašković (Milorad) Marija	92/2006	FARH06DDS	28.06.2013. S
11 Kocić (Aleksandar) Ivana	44/2008	DAS08FKIN	30.06.2013. S
12 Jovičić (Životije) Snežana	64/2006	MEBI06DDS	27.08.2013. S
13 Bigović (Joca) Dubravka	91/2006	FTEH06DDS	28.09.2013. S
14 Popović (Branislav) Višnja	9/2007	FGNZ06DDS	30.09.2013. S
15 Kolašinac (Anđelko) Nemanja	6/2009	DAS08FTEH	30.09.2013. S
16 Joksimović (Milan) Srđan	18/2006	FLOG06DDS	30.09.2013. S
17 Veljković (Veljko) Milena	70/2006	MEBI06DDS	11.10.2013. S
18 Aleksić (Radomir) Ivana	12/2007	FTEH06DDS	17.10.2013. S
19 Milić (Mileta) Marija	28/2007	FLOG06DDS	18.10.2013. S
20 Rakić (Milutin) Tijana	35/2010	DAS08FHEM	24.10.2013. S
21 Veinović (Petar) Gorana	7/2008	DAS08MIKR	13.11.2013. S
22 Filipić (Vlado) Brankica	41/2008	DAS08MIKR	14.11.2013. S
23 Odalović (Miroslav) Marina	3/2008	DAS08SOCF	21.11.2013. S
24 Micov (Milan) Ana	31/2007	FLOG06DDS	22.11.2013. S
25 Petronijević (Miroslav) Marija	27/2007	FLOG06DDS	27.11.2013. S
26 Pantelić (Nikola) Ivana	18/2008	DAS08FTEH	05.12.2013. S
27 Randelović (Nenad) Jelena	38/2010	DAS08FHEM	17.12.2013. S
28 Vučen (Radomir) Sonja	31/2006	FTEH06DDS	23.12.2013. S

Spisak specijalista medicinske biohemije kojima je dodeljeno zvanje primarijus

1. Sanja Stanković, dr sci. farm, spec. med. biohemije, Centar za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije
2. Biljana Anđelski–Radičević, spec. med. biohemije, Univerzitet u Beogradu–Stomatološki fakultet