

Godina 3 - Broj 2 - 2015.

ISSN 2303-4424

e-ISSN 2303-5536

Vox Scientiae
PHARM-HEALTH

Časopis Farmaceutsko zdravstvenog fakulteta Univerziteta u Travniku



Vox scientiæ PHARMACEUTICI - Godina 3 - Broj 2 - 2015.



Vox Scientiae
PHARM-HEALTH

Godina 3 - Broj 2 - 2015

EDITORIAL BOARD

Editor

Mithat Asotić

Executive Editor

Ljubomir Todorović

Secretary

Muamer Mehmedović

Lectors

Selma Asotić

Adisa Spahić

Members

Nedžad Mulabegović

Radoje Stevanović

Mirjana Vujašković

Alija Uzunović

Nermir Granov

Faris Fočo

Zlata Brkić

Erzika Antić

Srđan Poštić

Radomir Biočanin

Miodrag Jeftić

Alma Efendić

Vladimir Biočanin

Samir Prohić

Saša Pilipović

Dejan Oprić

Božo Banjanin

Asim Sadibašić

Azra Kudumović

Emir Turkušić

Enver Halilović

Amina Asotić

Address of the Editorial Board

Slavka Gavrančića 17c, Travnik

phone/fax 0038730515770

info@fzf.edu.ba - <http://www.fzf.edu.ba>

Published by FZF Travnik

ISSN 2303-4424, e-ISSN 2303-5536



Sva prava zadržana. Nijedan dio časopisa ne smije biti reprodukovan, presnimljen ili prenesen bilo kojim sredstvom: elektronskim, mehaničkim, za kopiranje, za snimanje ili na bilo koji drugi način, bez prethodnog odobrenja Odgovornog urednika-Izdavača. Iza tačnosti podataka i originalnosti stoje autori radova, bez obzira na nadležnost rezultata istraživanja recenzirana i redakcije časopisa.

SADRZAJ / CONTENTS

Vox Scientiae - PHARM-HEALTH

Godina 3 - Broj 2– 2015

- Značaj elemenata s, p i d blokau živim organizmima..... 67-73**
Significance of elements of the s, p and d block in living organisms
Asim Ibrahimagić, Minela Šišić, Samra Kulić, Nihad Kamenjaković
- Primjena kompleksnih spojeva 74-82**
Application of complex compounds
Samra Kulić, Minela Šišić, Edina Zulčić
- Mikrobiota ruku i razlike u kvantitetu bakterija na dominantnoj i nedominantnoj ruci kod muškaraca i žena..... 83-89**
Bacteria of human hands and quantitative difference between the dominant and non-dominant hand in males and females
Vildana Hadžić, Jasminka Asotić, Azra Bačić
- Značaj CT dijagnostike kod zbrinjavanja traume maior (TM) 90-99**
Significance of CT diagnostics in treatment of major trauma
Gjulina Dedović Halilbegović, Lejla Alađuz
- Polna i uzrasna struktura djece oboljele od plućnih opstruktivnih bolesti u Sarajevskom kantonu 100-105**
Gender and Age Structure of Children Suffering from Obstructive Pulmonary Diseases in the Sarajevo Canton
Nedžad Prazina, Amina Asotić, Anela Šemsović
- Lijekovi koji djeluju na živčani sustav 106-115**
Drugs that affect nervous system
Ivana Lučić, Božo Banjanin, Anela Šemsović
- Destruktivne lezije mozgovine kod dojenčeta: prikaz slučaja 116-120**
Destructive lesions of brain in infants: A case report
Lejla Alađuz, I. Abdulović, Amir Asotić

Značaj elemenata s, p i d bloka u živim organizmima

Significance of elements of the s, p and d block in living organisms

Asim Ibrahimović¹, Minela Šišić¹, Samra Kulić¹, Nihad Kamenjaković²

¹Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, Bosna i Hercegovina

²JU Srednja mješovita škola „Mladost“, Zenica, Bosna i Hercegovina

Abstract: This paper points out the significance of *s*, *p* and *d* block elements in the reactions of living organisms, which regulate a wide range of physiological mechanisms, specific and selective primarily as a components of enzymes and other molecular complexes. Biological role of individual elements is reflected in their importance in the process of bio-mineralization; they act as active centres of metal-protein (about 30% of the enzyme). They are important for the proper functioning of cell membranes (Na, K, Ca and Mg). They are highly important for maintaining fluid balance in the body, transmission of nerve impulses, muscle contraction and etc. Vital processes in living systems are implemented by participation of numerous enzymes in which bio-metals, d-element ions, present in trace amounts, are linked *via* biomolecules in the form of complex fragments of macromolecular particles. In biological systems, d-metals are primarily found as an integral component of metallo-porphyrins and enzymes. Metals and non-metals in food are in different chemical forms, either inorganic or organic complexes in combination with various organic compounds, such as amino-acids or proteins, which is very important for their bioavailability. If the metal is present in foods only in its insoluble form, it is unlikely to be absorbed into a larger quantity by gastrointestinal tract and therefore it will remain unabsorbed with no further benefit to the organism. This of course can be good or bad for human health.

Keywords: *s* elements, *p* elements, *d* elements, biological role, lethal dose, bioelements

Sažetak: U radu se ukazuje na značaj istraživanja elemenata s, p i d bloka, koji vrše regulaciju širokog spektra fizioloških mehanizama sa značajnom specifičnošću i selektivnošću, prije svega kao komponente enzima i drugih molekulskih kompleksa. Biološka uloga pojedinih elemenata očituje se u njihovoj važnosti u procesu biomineralizacije, djeluju kao aktivna središta metalo-bjelančevina (oko 30% enzima). Važni su za pravilan rad ćelijskih membrana (Na, K, Ca i Mg). Veoma su važni za očuvanje ravnoteže tekućine u tijelu, prenos nervnih impulsa, kontrakciju mišića itd. Životno važni procesi u živom svijetu odvijaju se uz učešće brojnih enzima u kojima su biometali, joni d-elemenata, prisutni u tragovima, vezani preko biomolekula u obliku kompleksnih fragmenata makromolekulskih čestica. U biološkim sistemima, d-metali se

prevashodno nalaze kao integralna komponenta metaloporfirina i enzima. Metali i nemetali se u hrani nalaze u različitim hemijskim oblicima, bilo u neorganskim ili organskim kompleksima u kombinaciji sa različitim organskim jedinjenjima, kao što su aminokiseline ili proteini. To je od velike važnosti za njihovu biodostupnost. Također, ako je metal prisutan u hrani samo u svom nerastvornom obliku on najvjerojatnije neće biti apsorbiran u nekoj većoj količini od strane gastrointestinalnog trakta i zato neće biti od koristi za organizam, što može imati kako dobru tako i lošu stranu po ljudsko zdravlje.

Ključne riječi: s elementi, p elementi, d elementi, biološka uloga, letalna doza, bioelementi

Uvod

Na metabolizam i ishranu ljudi mnogo veći i značajniji uticaj imaju jedinjenja metala i nemetala u odnosu na njihov efekat u elementarnom obliku. To je iz razloga što su elementi u svom elementarnom stanju nerastvorljivi, pa samim tim i ne mogu biti upotrijebljeni u biološkim sistemima tako da i sama živa materija nije u stanju da ih iskoristi u procesu prenošenja bioloških signala. Žive ćelije su u stanju da koriste jedinjenja metala kao enzime u izuzetno sofisticiranom procesu katalize koji je razvijen tokom miliona godina evolucije (1).

Analiza ljudskog tkiva je pokazala da se u njemu kao i kod drugih organizama, nalazi veliki broj različitih metala i nemetala. Na osnovu sadržaja metala u ljudskom tijelu, ovi elementi se mogu podijeliti u dvije grupe. Metali, koji se javljaju u relativno visokim količinama i koje dnevno treba unositi oko 100 mg i više, nazivaju se makroelementi ili makrominerali. U ovu grupu se ubrajaju kalcijum, magnezijum, natrijum i kalijum. Metali koji se javljaju u malim količinama i čija dnevna doza je oko par miligrama ili manje, nazivaju se mikroelementi ili mikrominerali, odnosno elementi u tragovima. U ovu grupu metala ubrajaju se gvožđe, cink, bakar, mangan,

selen, kobalt, nikl, hrom, bor i dr. Gvožđe se u znatnoj količini može naći u tkivu svih živih organizama, izuzev nekih tipova *Lactobacilli* bakterije. Također, u tkivu ali u nižim koncentracijama prisutni su cink, bakar, mangan, nikl, molibden, kobalt i još neki elementi.

Odstupanja u sadržaju metala u tkivima od očekivanih, najčešće su posljedica izloženosti organizama kontaminaciji od strane životne sredine ili uslijed sposobnosti da sam organizam u tkivu akumulira neke elemente koji se u njemu obično ne nalaze. Nekada se termin „element u tragovima” koristio za one elemente koji su bili prisutni u biološkim sistemima u nano i pikogramskim količinama, dok se danas ovaj termin odnosi na one elemente čiji je nivo u biološkim sistemima manji od 10 mg/100 g. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (eng. *World Health Organization* - WHO) elementi u tragovima se na osnovu hranljivog značaja koji imaju za ljudski organizam dijele u tri grupe: (i) esencijalni elementi, (ii) elementi koji su najvjerojatnije esencijalni i (iii) potencijalno toksični elementi koji nemaju nikakvu esencijalnu funkciju (2).

U grupu elemenata koji najvjerojatnije mogu imati esencijalnu ulogu ubrajaju se i arsen, bor i vanadijum, dok se u grupu toksičnih metala, pored osta-

lih, ubrajaju berilijum, kadmijum, olovo i živa (3,4). Aluminiyum i kalaj se nalaze u grupi elemenata koji su neesencijalni i nisu toksični. Ova dva elementa se često nazivaju „metali za izradu pakovanja“ na osnovu toga što se upravo za to i najviše, komercijalno i industrijski, koriste.

Biološka funkcija metala, nemetala i njihovih jona

U živim organizmima metalni i nemetalni joni vrše regulaciju širokog spektra fizioloških mehanizama sa značajnom specifičnošću i selektivnošću, prije svega kao komponente enzima i drugih molekulskih kompleksa. Reaktivnost kompleksa zavisi kako od specifičnih osobina odgovarajućeg proteina tako i od fleksibilnosti osobina samog metala (5). Metaloenzimi su primjer na kome se može najbolje prikazati dobra povezanost koja se ostvaruje između makromolekula liganda i metalnih jona (6). Oko 30% svih enzima ima metal koji je vezan za njihov aktivni centar. Metaloenzimi se nalaze u svih šest kategorija enzima koje je dao IUPAC. Biološke reakcije u kojima ova jedinjenja uzimaju učešće jesu kiselo-katalizovane hidrolize (hidrolaze), redoks reakcije (oksidaze) i preuređenje C-C veza (izomeraze i sintetaze).

Specifičnost jednog metaloenzima određuje više faktora, kao što su priroda nemetalnog dijela i metalnog jona, stereohemijske osobine i druge pojedinačne hemijske karakteristike svakog od konstituenata. Aktivnost određenog metaloenzima zavisi od sposobnosti metalnog jona da djeluje kao Luisova kiselina. To su jedinjenja koja primanjem elektronskog para od baza mogu formirati kovalentnu vezu. Upravo takva svojstva posjeduju enzimi koji djeluju prilikom kisele katalize.

Biološka aktivnost pojedinih metala i nemetala

Biološka uloga pojedinih elemenata očituje se u njihovoj važnosti u procesu biomineralizacije (Ca, Mg, Si, P i F). Djeluju kao aktivna središta metalobjelančevina (oko 30 % enzima). Važni su za pravilan rad ćelijskih membrana (Na, K, Ca i Mg). Veoma su važni za očuvanje ravnoteže tekućine u tijelu, prenos nervnih impulsa, kontrakciju mišića itd (Tabele 1-3).

Vrlo je teško precizno definirati pojam otrova i u većini definicija zajedničko je da su otrovi tvari (supstance) koje izazivaju prolazne ili trajne poremećaje u organizmu čovjeka. Pošto veliki broj materija ispunjava uvjete ovakvih definicija, bilo je neophodno uvesti i kvantitativne elemente, što bi istovremeno omogućilo da se izvrši podjela po stepenu otrovnosti. Kao osnovno mjerilo toksičnosti smatra se minimalna smrtna dozaili kako se uobičajeno označava letalna doza(LD),koja predstavlja minimalnu količinu materije koja može izazvati smrt eksperimentalnih životinja.Osim mini-malne letalne doze, kao mjerilo tok-sičnosti se još češće koriste vrijednosti srednje letalne doze(LD₅₀),koja predstavlja onu količinu toksičnih ma-terija kojaizaziva uginuće najmanje 50% eksperimentalnih životinja koje su koriš-tene pri utvrđivanju ovih veličina. Kao eksperimentalne životinje, najčešće se koriste: bijeli miševi i štakori (pacovi), psi, mačke, kunići i zamorci, dok se slična ispitivanja ne vrše na ljudima, osim u izuzetnim slučajevima (7).

Ispitivanja vršena na različitim životinjama neminovno dovode do neujednačenih rezultata, što svakako otežava i izvođenje određenih zaključaka. Isto tako, i način unošenja u organizam materija čija se toksična djelovanja ispituju

može biti različit, tako da i ovaj faktor može uticati na neujednačenost dobivenih rezultata. Da bi rezultati, i pored svih ovih poteškoća, mogli bar u izvjesnoj mjeri biti komparirani, iskazuju se u miligramima toksične materije po kilogramu tjelesne težine eksperimentalne životinje (mg/kg). Međutim, ni na ovakav način nisu se mogle uvijek postići odgovarajuće vrijednosti, a za različite životinje često čak ni približne.

Životno važni procesi u živom svijetu odvijaju se uz učešće brojnih enzima u kojima su biometali, joni d-elemenata,

prisutni u tragovima, vezani preko biomolekula u obliku kompleksnih fragmenata makromolekulskih čestica. U biološkim sistemima d-metali se prevasodno nalaze kao integralna komponenta metaloporfirina i enzima. (8) Rezerve biometala se u ljudskom organizmu popunjavaju preko hrane i vode koju čovjek svakodnevno unosi, a samo u izuzetnim slučajevima neophodno je unošenje posebnih farmaceutskih preparata sa nekim bioelementom u hemijskom obliku koji organizam može da usvoji (9).

Tabela 1. Biološki i toksični podaci za neke elemente s-bloka

Element	Biološka uloga	Toksičnost	Smrtonosna doza	Opasnosti
Litijum (Li)	djeluje stimulirajući na metabolizam i kontroliše manično-depresivne poremećaje	20 – 200 g	LD50 (štakor) 525 mg/kg	umjereno otrovan, litij-karbonat se koristi u psihijatriji, neki spojevi litija su kancerogeni
Berilijum (Be)	nikakva	13 mg/kg (štakor)	LD50 (štakor) 317 mg/kg	smrtonosan otrov, kancerogen za laboratorijske životinje, udisanje berilija uzrokuje ozbiljna i nepopravljiva oštećenja pluća
Natrijum (Na)	esencijalan za većinu vrsta, uključujući čovjeka	čovjek–12 g/kg	LD50 (štakor) 3000 g/kg	-
Magnezij (Mg)	esencijalan svim vrstama	slabo je toksičan	LD50 (štakor) 8100 g/kg	magnezijevi spojevi variraju po svojoj toksičnosti
Kalcijum (Ca)	esencijalan za sve vrste	nije toksičan	LD ₅₀ (štakor) 6540 mg/kg	kalcijevi spojevi su toksični samo zbog drugih komponenata

Tabela 2. Biološki i toksični podaci za neke elemente p-bloka

Element	Biološka uloga	Toksičnost	Smrtonosna doza	Opasnosti
Aluminij (Al)	nema poznatu biološku ulogu	5 g		aluminij se taloži u organizmu od dnevnog uzimanja
Fosfor (P)	sastavni je dio DNA, ATP	11 mg/kg	100 mg	bijeli fosfor je otrovniji od crvenog fosfora; hronično trovanje vodi do nekroze
Sumpor (S)	esencijalan svim živim bićima; dio je aminokiselina metionin i cistein	elementarni sumpor nije jako toksičan, ali derivati (H ₂ S, SO ₂ itd.) jesu	za zečeve se i mala doza od svega 175 mg/kg pokazala smrtonosnom	elementarni sumpor je otrovan ako se proguta; ako se zapali ispušta veoma otrovni SO ₂ ; sumporna prašina je iritantna za oči.

Tabela 3. Biološki i toksični podaci za neke elemente d-bloka

Element	Biološka uloga	Toksičnost	Smrtonosna doza	Opasnosti
Željezo (Fe)	esencijalno za sve vrste	200 mg	7 – 35 g	hronična izloženost izaziva željeznu pneumokoniozu; manjak željeza dovodi do anemije, a višak može izazvati oštećenje jetre i bubrega
Živa (Hg)	nikakva	44 mg/m ³	LD50 kunić 29 mg/m ³	živine pare su otrovne ako se udahnu; živini spojevi su otrovni ako ga se proguta utiče na crijeva i središnji nervni sistem, te izaziva anemiju; spojevi olova mogu biti kancerogeni i teratogeni
Olovo (Pb)	nikakva	50 mg – 100 g	LD50 (acetat, intravenozno, miš) = 104 mg/kg	

Dostupnost metala i nemetala u hrani

Metali i nemetali se u hrani nalaze u različitim hemijskim oblicima, bilo u neorganskim ili organskim kompleksima,

u kombinaciji sa različitim organskim jedinjenjima kao što su aminokiseline ili proteini. To je od velike važnosti za njihovu biodostupnost. Takonpr. ako je metal ili nemetal prisutan u hrani samo u

svom nerastvornom obliku on najvjerojatnije neće biti apsorbiran u nekoj većoj količini od strane gastro-

intestinalnog trakta i zato će ostati neapsorbiran i bez dalje koristi za organizam (Tabela 4).

Tabela 4. Dozvoljene količine pojedinih elemenata u ljudskom organizmu

Element	Krv (mg/dm ³)	Kosti (ppm)	Jetra (ppm)	Mišići (ppm)	Dnevno potrebna količina (mg)	Ukupna masa elementa u 70 kg teškoj osobi (mg)
Li	0,004	1,3	0,025	0,023	0,1-2	7,00
Be	$1 \cdot 10^{-5}$	0,003	0,0016	0,00075	0,01	0,036
Na	1970	10000	3000	2600	2-15	100
Mg	37,8	700	590	900	250-380	19
Al	0,39	4-27	3-23	0,7-28	2,45	60
P	345	67000	3-8,5	3000	900-1900	780
S	1800	500	7000	5000	850-930	140
Ca	60,5	170000	100	140	600-1400	1000
Fe	447	3-380	250	180	6 - 40	4,2
Hg	0,0078	0,45	0,018	0,02	0,004 – 0,02	6
Pb	0,21	3,6-30	3-12	0,2-3,3	0,06 – 0,5	120

Nešto manje od 1% aluminijuma se prirodno nalazi u hrani i tonajčešće u obliku nerastvornog hidroksida ili fosfata; na taj način je njegova potencijalnatoksičnost spriječena prilikom apsorpcije od strane gastrointestinalnog trakta. S druge strane, željezo koje se u biljkama najčešće nalazi u vidu veoma nerastvornog Fe³⁺ jona, slično kao i aluminijum, vrlo je malo apsorbirano od strane gastrointestinalnog sistema, što može dovesti do neželjenih efekata po ljudsko zdravlje (10). Na osnovu poznavanja odnosa između sastojaka hrane i njene transformacije tokom metaboličkih procesa, objašnjavaju se mnoge pojave vezane za održavanje homeostaze ljudskog organizma (11).

Zaključak

U živim sistemima metali i nemetali imaju veoma važnu ulogu. Nalaze se u obliku kompleksnih fragmenata sa dijelovima molekula u vezanom stanju. U tjelesnim tečnostima se nalaze u obliku rastvornih fragmenata. Ulogu liganada u organizmu ima voda, ali i neorganski anjoni koji se mogu naći slobodni ili vezani za složene biomolekule i biopolimere, od kojih su najvažniji polisaharidi, proteini, nukleinske kiseline, lipidi, porfirini. Svojevremeni liganada mogu imati različiti koenzimi, vitamini i drugi organski molekuli koji učestvuju u životnoj aktivnosti organizama.

Metali i nemetali, u određenim koncentracijama i količinama, mogu i nepovoljno da utiču na ljudski organizam,

izazivajući razne simptome, bolesti, a u nekim slučajevima i smrt. Neki od metala i nemetala pokazuju toksičnost samo

kada se nalaze u spojevima sa drugim elementima.

Literatura

1. *Da Silva JF, Williams RJP. The biological chemistry of the elements. The inorganic chemistry of life. Oxford: Oxford University Press, 2001.*
2. *WHO. Trace Elements in Humans Nutrition and Health. Geneva, 1996.*
3. *WHO. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. 30th Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Cambridge, 1986.*
4. *WHO. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, 33rd. Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Cambridge, 1989.*
5. *Lippard SJ. Bioinorganic chemistry; a maturing frontier. Science (NY) 1993; 261 (5122): 699.*
6. *Shirer DF. Inorganic Chemistry. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999.*
7. *Tomljanović M Anorganska kemija. Zenica: Hijatus, 2004.*
8. *Krsmanović MM. Uticaj intoksikacije teškim metalima (Cu, Cd, Pb) na aktivnost oksido-reduktaza sa Mo kao mikroelementom. Doktorska disertacija. Niš, 2013.*
9. *Nikolić SR, Nikolić GM, Dorđević DM, Krstić SN. Koordinaciona hemija - Osnovi, vježbe i drugi oblici nastave. Niš: PMF, 2011.*
10. *Velimirović D. Optimizacija, validacija i primjena ICP-OES metoda određivanja sadržaja metala u realnim uzorcima. Doktorska disertacija. Niš, 2013.*
11. *Jašić M, Begić L. Biohemija hrane. I dio. Tuzla: Farmaceutski fakultet, 2008.*

Koresponding autor

Šišić Minela,

Univerzitet u Travniku,

Farmaceutsko-zdravstveni fakultet,

Travnik,

Bosna i Hercegovina,

E-mail:sisic.minela@hotmail.com

Primjena kompleksnih spojeva

Application of complex compounds

Samra Kulić¹, Minela Šišić¹, Edina Zulčić²

Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, Bosna i Hercegovina
Univerzitet u Tuzli, Prirodno-matematički fakultet, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Abstract: The complex compounds, in addition to fundamental importance concerning studies of its synthesis, structure and reactivity, also have great practical application. Complexes have a large and important applications in medicine, particularly as a metallo-drugs. Diamino-dichloroplatinum (II) (also referred to cisplatin in its medical use) was the first drug used clinically and has remained one of the most selling drugs. Although the platinum drugs have a well established place when it comes to their use in the treatment of cancer cells, they are not only coordination active complexes. Another class of the complexes that is under investigation as anticancer drugs are those of titanium. In analytical chemistry, complexes are commonly used as masking agents and in luminescence. Complex compounds are applied in industry as asymmetric catalysts, as well as in nanotechnology as nanomaterials. Their most important application is in the ecology in cleaning contaminated soil.

Key words: complex compounds, cisplatin, masking agents, catalysts

Sažetak: Kompleksna jedinjenja, pored fundamentalnog značaja za istraživanja sinteze, strukture i reaktivnosti, imaju i veliku praktičnu primjenu. Kompleksni spojevi imaju veliku i značajnu primjenu u medicini, naročito kao metalo-lijekovi. Diaminodihloroplatina (II) (koji se još naziva cisplatin u medicinskoj upotrebi) bio je prvi lijek koji se koristio klinički i ostao je jedan od najprodavanjih lijekova na tržištu. Iako platina lijekovi imaju dobro uspostavljeno mjesto kada je u pitanju njihovo korištenje u tretmanu čelija raka, oni nisu jedini koordinacioni kompleksi koji pokazuju aktivnost. Druga klasa kompleksa koja je pod ispitivanjem kao antitumorski lijekovi su oni od titana. U analitičkoj hemiji, kompleksi se najčešće koriste kao maskirajući agensi i u luminscenciji. Svoju primjenu kompleksni spojevi imaju i u industriji, kao asimetrični katalizatori, kao i u nanotehnologiji - nanomaterijali. Njihova najvažnija primjena jeste u ekologiji u čišćenju kontaminiranog tla.

Ključne riječi: kompleksni spojevi, cisplatin, maskirajući agensi, katalizatori

Uvod

Kompleksna ili koordinaciona jedinjenja složena su jedinjenja metala sa neorganskim ili organskim ligandima. Broj koordinacionih metalnih jedinjenja koja imaju sposobnost da izliječe ili kontrolišu neke bolesti porastao je i u broju i u opsegu u posljednjih nekoliko desetljeća, pogotovu u pogledu njihove primjene. Njihov oblik pokriva širok spektar metalnih jona, liganada i stereohemije (1).

Kompleksiranje uzrokuje promjene u svojstvima metalnih jona. Ukoliko se ta promjena odnosi na osobinu koja će da varira linearno u odnosu na koncentraciju kompleksa, onda se radi o analitičkoj metodi. Ovo se može primjeniti na detekciju metalnih jona ili za otkrivanje vrste liganada koji mogu selektivno da se vežu za metalni jon. To bi značilo da se kompleksiranje može koristiti kao senzor za neke druge procese ili vrste kompleksiranja koje su promijenjene od strane nekovalentnih interakcija (2).

Kompleksacija takođe igra važna uloga u komercijalnom procesu razdvajanja platinum grupe metala, uključujući formiranje hlorida i amonijačnih kompleksa, a separacija toliko povezanih elemenata je zahtjevan postupak.

Teoretska razmatranja o kompleksima potrebna su za predviđanje reakcija u otopinama kompleksa ovisno o analitičkom cilju. Tu su mogućnosti neograničene kada se upotrebe organski reagensi (3).

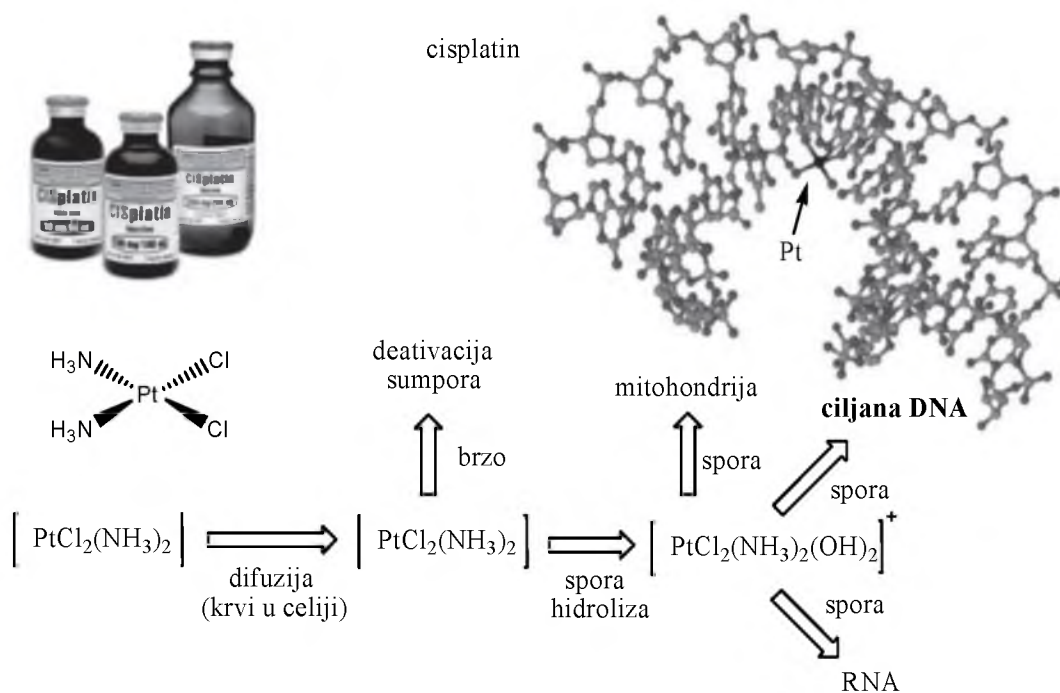
Primjena kompleksnih spojeva u medicini

Medicina je područje visoke aktivnosti i interesa, dijelom iz razloga što su zdravstvene teme veoma interesantne da bi se postigla i zadržala najbolja moguća kvaliteta života. Oporavak ili kontrola neke bolesti često uključuje upotrebu lijekova koji mogu biti proizvedeni prirodnim putem, iz sintetičkih organskih jedinjenja, često manje susretljivom metodom sintetičke koordinacije kompleksa. Da bi se razlikovali od čestih organskih lijekova, lijekovi koji sadrže metalne komplekse ponekad se definišu kao metalo-lijekovi. Upotreba metala u medicini ima historiju dugu hiljadama godina; još su stari Egipćani koristili metal (jedinjenja bakra su koristili za pravljenje različitih napitaka), kao i Kinezi, koji su koristili jedinjenja zlata (4).

Farmaceutske kompanije, u prošlosti, donekle su pokazivale otpornost prema razvoju metalnih lijekova, prvenstveno zbog moguće toksičnosti, akumulacije metala zbog dugotrajnog korištenja, ali i zbog nepoznanica o samim metalima. Ipak, promjene su u toku; s rastućim priznanjima u posljednjih nekoliko decenija, metalni lijekovi mogu biti sofisticirana alternativa konvencionalnim čistim organskim lijekovima (Tabela 1); te promjene nisu samo vezane za reaktivnost i stereohemijske razlike, već i za pristup na nuklearna, magnetska i optička svojstva koja, jednostavno, nisu dostupna sa organskim lijekovima (5).

Tabela 1. Neke medicinsko-vezane aplikacije koordinativno kompleksnih metala

FUNKCIJA	JEDINJENJE
BIOTEST	europium III kompleks
Floroimunološki	
DIJAGNOSTIČKA SLIKA	
Gama radiološka kontrastna sredstva	Radioaktivni Tc kompleks
Magnetno rezonancijska kontrastna sredstva	Gadolinium III kompleks
Radiofarmaceutici	Radioaktivni metali soli i kompleksi kratkog života
Lijekovi protiv kancera	Kompleksi Pt, Ti, fotosenzitivni porfirinski kompleksi
Wilsonova bolest	Kompleksi bakra
Artritis	Kompleksi zlata
Hipertenzija	Kompleksi željeza
Diabetes	Kompleksi vanadijuma
Antimikrobi	Ag, Hg, Zn i Bi spojevi
Tretman intoksikacije metala	Polidentatni ligandi EDTA

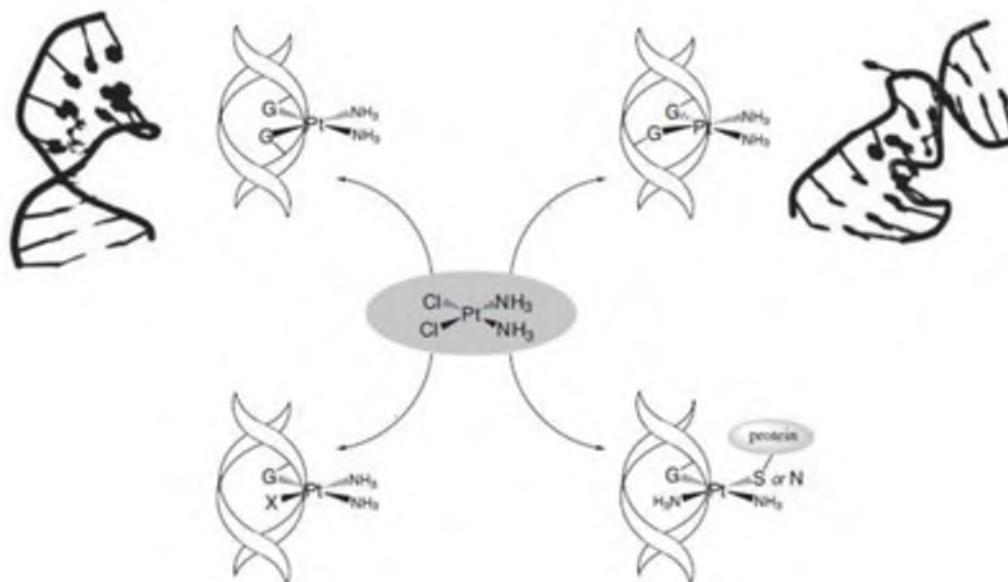


Slika 1. Cisplatin lijek, njegovi reakcijski putevi u ćeliji i primjer koordinacije DNK koji vodi do narušavanja dvostruke spirale

Tumor, kao jedna od najzastupljenijih bolesti, fokus je intenzivnih međunarodnih studija i razvoja tretmana. Zanimljiva činjenica je da su hemoterapeutski lijekovi na bazi platine među najaktivnijim i najčešće korištenim za liječenje već naprednog tumora (6).

Diaminodihloroplatina (II) (koji se još naziva cisplatin u medicinskoj upotrebi) bio je prvi lijek koji se koristio klinički i ostao je jedan od najprodavanijih lijekova na tržištu. Ovo je stari koordinacijski spoj, prvi ga je objavio Peyrone (1845), a njegovu

strukturu dao je Werner. Potencijalno antikancerogeno dejstvo cisplatina slučajno je otkrio Rosenberg 1965. godine, a kao klinički lijek uveden je 1971. godine. Ima široku primjenu; koristi se za liječenje tumora jajnika, testisa, mokraćnog mjehura, glave, vrata i dr. Cisplatin djeluje tako što se vezuje na DNA i inhibira replikaciju u kancerogenoj ćeliji. Reakcija supstitucije koordinacijskog liganda hlorida je ključ u hemijskoj reakciji cisplatina sa ljudskom ćelijom (7).



Slika 2. Različiti načini koordinacije platine (II) cisplatin lijeka bazama u DNK

Većina cisplatina cirkulira u krvi nepromijenjena u kratkom vremenskom periodu, dok visoka koncentracija hloridnog jona smanjuje koordinaciju hlorida hidrolizom, a time i dalji tok reakcije. Nekada preko citoplazmatske membrane ćelije može se naći znatno smanjenje koncentracije hlorida i prolazi

kroz niz reakcija hidrolize formira vrste uključujući $[PtCl(NH_3)_2(OH_2)]^+$ gdje jedan hloridni ligand biva zamijenjen sa vodom kao ligandom u reakciji supstitucije. Biološki ciljani kompleks je DNA u tumorskoj ćeliji; međutim tu nisu nešto posebno zapažene razlike u njihovoj hemiji - u koordinacionoj hemiji

moгу sudjelovati i kompleksi koji sadrže sumpor ili neke druge funkcionalne grupe koje dovode do „hvatanja“ i inaktivacije. Interakcija traženja se odvija sa heterocikličnim azotnim bazama koje čine dio DNK citozin, guanin, adenin i timidin (Slika 1). Ove vrste N-donatora su odlični ligandi za platinu (II), za guanin se vjeruje da je posebno povoljan donator. Vezivanje je kovalentno, koordinacioni hloridni jon je potrebno prvo hidrolizirati da bi se dokazala labilna strana (koordinaciona voda), za zamjenu hemije koja vodi do uvođenja N-donatora DNA baze u unutrašnju koordinacijsku sferu (8).

Katjonski akva kompleks prati početnu hloridnu hidrolizu (posebno $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)]^{2+}$) i poboljšava se aktivnost lijeka kao citostatika zbog jonskih privlačenja na negativno naelektrisane DNK spirale, koja ima anionski fosfatni oslonac. Međutim, strukturne promjene proizilaze iz koordinacije N-donora DNA baze umjesto vode kao liganda koji su ključni za aktivnost. Pored toga, cisplatin se može vezati za druge proteine i biomolekule, a ponekad zajedno sa DNA (9). U ostvarivanju veza sa dvije bio-strane koriste se oba cis koordinaciona položaja, prvobitno zauzeti sa hloridnim jonima, tako da je hidroliza oba hloridna jona liganda neophodna (Slika 2).

Cisplatin može formirati unutrašnje unakrsne veze između susjednih baza, preferirajući dvije guanin baze (cisplatin-guanin-guanin). Ovaj koordinacioni način ne može biti prikazan od strane neaktivnog transplatina, što ukazuje da je to zaista od značaja. Ovo unakrsno vezivanje je uzrokovalo odmotavanje i dvostruko savijanje, možda dovoljno da bi privuklo visoku mobilnost grupe pro-

teina za zaštitu i prepoznavanje, koji vezuju i dalje inhibiraju replikaciju (10).

Srž problema sa cisplatinom jeste što se javlja toksična povezana doza, što dovodi do niza problema sa pacijentima, kao što su bol u zglobovima, zujanje u ušima, oštećenje sluha i opšta slabost. Maksimalna tolerantna doza cisplatina je oko 100 mg dnevno i to samo za 5 uzastopnih dana (7).

Primjena kompleksa u analitičkoj hemiji

Otkriće Weissmana 1942. god. da helati europium (III) kompleksa sa diketonom kao O-donorom apsorbuju svjetlost u UV području, ali emituju svjetlost u vidljivom području kada su postavljeni u komoru za istraživanje, još uvijek je veoma važno za analitičku primjenu fluorescentnih kompleksa f-bloka. Ovi kompleksi će djelovati kada budu adsorbovani od strane svjetlosti (na talasnoj dužini od 360 nm), sa ligandom koji se nalazi u pobuđenom stanju i gdje postoji transfer u orbitalama metala koji, takođe, ostavlja metale u pobuđenom stanju; energija se otpušta na različitim talasnim dužinama (kao što je vidljivo područje na 615 nm) kada se kompleks vraća u osnovno ili najniže energetska stanje (11).

Fluorojonofori su veliki ligandi koji su opisani kao supramolekularni sistemi; oni se sastoje od dvije komponente koje su povezane kovalentno u jonoforne molekule povezane sa fluoroforima, koje su osjetljive na svjetlo. Uloga prve komponente je zarobljavanje metalnih jona dok je uloga druge komponente hvatanje svjetlosti i njegovo emitiranje na različitim talasnim dužinama, kao fluorescencija koja se može otkriti i mjeriti. Srž analitičke primjene jeste uticaj zarobljenog metala na proces fluorescencije. Ovi fluorojonofori su dizaj-

nirani tako da su osjetljivi na selektivne metalne jone, prepoznavajući jon uključuje jonofore vezujući metalni jon kovalentnom vezom kroz koordinaciju, a proces signalizacije fluorofora zavisi od fotofizike. Proces uključuje kontrolu metalnih jona foto-izazvanim prenosom elektrona (12).

Karikatura fluorescentnog „prekidača“ da li uključiti ili isključiti zavisi od odsustva ili prisustva metalnog jona. Honofora je metal-vezujuća komponenta, a fluorofora je komponenta koju aktivira svjetlo. Kompleksaciju zaustavlja transfer elektrona koji inače gasi fluorescencija. Pomoću fluorojonofora vrši se selektivna detekcija metalnih jona zbog varijacija u boji (ili talasne dužine fluorescencije). Čak se neki alkalni i zemnoalkalni joni mogu razlikovati. Fluorescencija i fosforescencija kompleksa u vidljivom području je takođe dozvoljena u drugim razvojnim područjima. Npr. Pt (II), Cu (II), Rh (III), Ir (III) kompleksi sa polidentatnim ligandima, kao što su aromatična jedinjenja N-donori i smjesa N-i P- ili C-donora, emituju u vidljivom području i razvijaju se kao optičke svjetlosne diode (OLED) ili fluorescentne optičke diode (PHOLEDs). Kompleksi rutenijuma se koriste u istraživanjima za jedinjenje metala u fotohemiji, ali rodium kompleksi su nedavno preuzeli inicijativu i postali ciljna grupa spojeva zbog njihove primjene u OLED. Više od 90% luminiscentnih iridium (III) kompleksa prijavljeno je u 6 godina prije početka 2009. godine. Sa svojim luminiscencijama podesivog stanja kroz izabrani ligand, iridijum kompleksi su dobri kandidati za primjenu optičkog prikaza (13).

Analitički značaj kompleksa je ogroman; njih koristimo u kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi, za odjeljivanje i

maskiranje analita. Jedna od metoda sprečavanja ili usmjeravanja taloženja jeste stvaranje jakih kompleksa. Primjenom odgovarajućih liganada može se povećati i selektivnost analitičkih postupaka. Tako, neki ligandi stvaraju stabilne komplekse sa samo nekoliko metalnih jona. Reakcije kompleksacije kojima nastaju obojeni produkti temelj su ne samo reakcija dokazivanja nego i spektrometrijskih postupaka određivanja jona ili molekula u vodenom mediju ili organskom otapalu. Maskirajući agensi služe povećanju selektivnosti neselektivnih analitičkih postupaka. Ako su u reakcijskom sistemu prisutni metalni joni, analitički reagens i maskirajući agens, ravnoteža ima tendenciju pomaka prema temeljnoj analitičkoj reakciji kada je $pB_p > pB_m$. Bez obzira na prisustvo kompetirajućeg maskirajućeg sredstva, uz veću pB_p lakše je nastajanje kompleksa ili taloga kao produkta temeljne analitičke reakcije (14). Dakle indeks $pB_p^2 > pB_m$ govori da li se temeljna analitička reakcija odvija ili ne odvija pod uobičajenim uslovima izvođenja, ali u prisustvu maskirajućeg agensa. Kada je $pB_p/pB_m > 1,1$ ili $OS = pB_p^2/pB_m > 7$ postoji tendencija dominacije temeljne analitičke reakcije; kod nižih vrijednosti, favorizirana je reakcija maskiranja. Tako npr. EDTA uspješno maskira reakcije DMG (dimetilglikosim) s Cu^{2+} (smeđe-ljubičasta otopina), sa Ni^{2+} (crveni talog) i sa Co^{2+} (žuto-smeđa otopina), uz odgovarajući OS (omjer selektivnosti) vrijednosti od 6,5; 5,6 i 4,9. Istovremeno uz OS vrijednost od 7, maskiranje Ag^+ uz Cl^- ovisit će o količini i EDTA i Cl^- (15).

Primjena kompleksnih spojeva u industriji

Asimetrična sinteza u industriji u potpunosti ovisi od prelaznih metala kao

aktivnog mjesta za katalizu. Uspjeh asimetričnih katalizatora definiran je u enantiomernom suvišku, koji je razlika u postocima prinosa glavnih i sporednih enantiomernih proizvoda. Ako se 90% jednog optičkog izomera formira i 10% s druge strane, enantiomerni višak je 80%; očito, što je ova vrijednost bliže 100% (što znači da se postiže stereospecifičnost), to je bolje. Jedan od najbolje poznatih koordinacijskih kompleksa koji djeluje kao katalizator hiralnih epoksidacija jeste Jacobsen katalizator. To je manganski (III) kompleks sterički zahtjevnog hiralnog liganda, koji se koristi u kombinaciji s oksidantom hipohlorita (ClO). Oksidans na početku oksidira kompleks kako bi se dobio oksomanganski (V) spoj, koji zatim može isporučiti kisik do alkena kako bi se dobilo epoksidom, vraćajući se do Mn (III) stanja. Epoksidacija se javlja vrlo stereoselektivno, s viškom enantiomera obično većim od 95% postignutim rutinski. Smatra se da je supstrat vezan na metalni ion u aktivnom stanju, uz prenos kisika koji se javlja u hiralnom okruženju od tetradentatnog N_2O_2 liganda koji vodi do hiralnosti u epoksid proizvodu. Budući da je Mn (III) kompleks regeneriran, u stanju je da djeluje kao katalizator, prolazi kroz mnoge „preokrete“ prije degradacije kroz ligand disocijacije reakcije. Gornji primjer je homogeni katalizator koji je onaj koji je otopljen u otopini za reakciju. Jedan od najbolje razumljivih i dugo osnovanih koordinacijskih kompleksa koji se ponaša kao katalizator jeste jednostavni kvadratni planar Rh (I) kompleks $[RhCl\{P(C_6H_5)_3\}_3]$, Wilkinson katalizator, korišten za hidrogenizaciju terminalnih alkena. To uključuje intermedijere gdje su i vodici i alkeni koordinirani, omogućavajući intramolekularne reakcije između njih da bi se

formirao alkanski proizvod - učinkovito reakcija koordiniranih liganda, ali gdje proizvod može otići, tako da je originalni kompleks reformiran, čime je omogućeno da se proces dogodi opet, što je ključan uslov za katalizu. Drugi tip katalizatora jeste heterogeni katalizator, koji ostaje kao čvrsta materija i potiče hemiju na površini. Radi dobre funkcije, oni zahtijevaju velike površine po jedinici mase. Metalni oksidi i hidroksidi uobičajeni su primjeri. Vanadij (V) oksid se koristi za stvaranje amonijaka od dušika i vodika, pod povišenim temperaturama i pritiskom, na primjer, Polyoxometallat skupine metala, koje su okso-ligand koordinacijski kompleksi zapošljavaju dominantno O^{2-} i HO^- kao ligande, imaju neke katalitičke uloge (16).

Dvije vrste katalizatora spajaju se s razvojem onoga što se naziva „zavezani“ katalizatori, gdje se homogeni katalizator popravlja na način da može biti vezan kovalentno na inertoj površini kao što je silicijev dioksid. Ovo se također naziva podržan katalizator. Nakon što je aktivna komponenta dostupna, kao dio čvrstog tijela može pomoći procese u kojima nošenje katalizatora dalje u druge faze procesa može dovesti do kontaminacije ili uništavanja katalizatora. Nadalje, pritisak na površini također može promijeniti katalitičku aktivnost pozitivno u određenim slučajevima (17).

Izrada nanomaterijala dijeli se na dva pristupa - „odozgo prema dolje“, koji se oslanja na početak s balastnim tvarima te ih prerađujemo do nano materijala, kao i „odozdo prema gore“, koji koristi atomske i molekularne vrste sažetih u obliku većih nanomaterijala. Posljednji od ova dva pristupa može uključivati koordinacijsku hemiju. Jednostavan primjer može biti dovoljan da bi to prikazali u aplikaciji. Moguće je proizvesti (kation)⁺

$[\text{AuCl}_4]^-$ kao fino podijeljeni, odabirom odgovarajućeg kationa koji limitira kompleksnu topljivost u odabranom otapalu. U prisutnosti tiola (RSH), supstitucije hloridnih liganada na zlatu (III) od strane tiolata (RS^-) ligandi se mogu dogoditi. Kad se dobiveni zlatu (III) tiolat tretira sa prikladnim redukcijskim sredstvom, Au (III) se reducira kako bi se dobile nanometarske metalik zlatne čestice koje ostaju premazane tiolom, tipa $\{\text{Au}_x (\text{RSH})_y\}$. To predstavlja novi oblik zlatnih čestica s posebnim svojstvima, čija se veličina i tip površine mogu kontrolirati kroz manipulaciju uslovima reakcije i reagensa. Gradeći polimetalne klastere u nove nanomaterijale, kroz kombinaciju posebnih oblika liganada i monomera složenih komponenti, područje je čiji razvoj raste. Ovo je stvarna molekularna Lego - postoji samo ograničen broj načina kako ligand i kompleksi pojedinih i obično čvrstih oblika mogu kombinirati kao što veće jedinice, baš kao i što Legoblocks mogu odgovarati jedino zajedno na određeni način (13).

Primjena kompleksnih spojeva u ekologiji

Tla onečišćena teškim metalnim otpadom poseban su problem u urbanim industrijaliziranim okruženjima, često čineći značajne parcele zemljišta neprikladnim za ponovnu upotrebu. Očit put naprijed jeste vađenje onečišćivača metala iz tla, ali to treba biti učinjeno bez uklanjanja dobroćudnih i dominantnih prirodnih metalnih iona u tlu. Selektivna kompleksacija nudi put prema naprijed; u stvari, mogu se usvojiti pristupi koji se već koriste i za ekstrakciju metala iz komercijalnih rudnih tijela - kontaminirana tla se mogu minirati za svoje ne-

željene metale. To se može najbolje postići zapošljavanjem molekula kao liganda koji su snažno selektivni za određeni metal, dopuštajući drugima da ostanu ne-taknuta (18).

Zaključak

Koordinacijski kompleksi imaju široku komercijalnu primjenu, od korištenja u medicini do toga da služe kao način na koji se metali vade iz rude. Medicinski-povezane aplikacije kompleksima uključuju korištenje u biotestu, dijagnostičkoj obradi slike i kao lijekovi. Metalni kompleksi imaju važne uloge u borbi protiv raka. Osobito, cisplatin i njegovi homologe se koriste mnogo i za dobar učinak, te iniciraju njihovu aktivnost vezanjem na aromatsku aminska baza DNA u stanicama raka.

Fluoroimmuno-test koristi fluorescentna svojstva europijeva kompleksa, te je jedan od primjera koliko je jak spektroskopski odgovor primijenjen za davanje analitičke metode, u ovom slučaju u bioanalizi. Hidrometalurgija koristi reakcije kompleksiranja za oporavak vrijednih metala iz ruda. To je ilustrirano raspadom zlatnog metala u rude kroz oksidaciju zrakom i kompleksiranjem od cijanida. Metalni kompleksi mogu djelovati kao polazište za ono što je nazvao "bottom-up" sinteza nanomaterijala, kroz koje počinje s jednostavnim kompleksom koji je agregat u velikim nanometarskim proizvodima. Ekološkom osjetljivošću na „zeleno“ hemija se razvija u komercijalno-relevantno polje, s ulogama za koordinaciju hemije uključenu u aktualna istraživanja.

Literatura

1. Milić NB. *Neorganska kompleksna i klasterna jedinjenja*. Kragujevac: Prirodno-matematički fakultet, 1998.
2. Sovilj S. *Kompleksna jedinjenja*. *Hemijski pregled*, 2004; 45(4).
3. Milardović S. *Hrvatska nomenklatura anorganske kemije*. Interna skripta. Zagreb: Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, 2000.
4. Raos N. *Zlato kao ljek*. *Farm Glas*. 2007; 63(2).
5. Jones CJ, Thornback JR. *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*. London: RSC Publishing, 2007.
6. Flora SJ, Pachauri V. *Chelation in Metal Intoxication*. *Int J Environ Res Public Health*. 2010.
7. Gielen M, Tiekink ERT. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*. Hoboken, USA: JohnWiley & Sons Inc, 2009.
8. Hadjiliadis N, Sletten E. *Metal Complex - DNA Interactions*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
9. Ellithorpe R, Jimenez T, Jacques B, Settineri R, Clapp L, Nicolson GL. *Calcium Disodium EDTA Chelation Suppositories*. Tustin, Ca: Tustin Longevity Center, 2009.
10. Brown E. *EDTA Chelation therapy*. *Health Psychology Home Page*, <http://healthpsych.psy.vanderbilt.edu/EDTACHelation.htm>.
11. Lawrance AG. *Introduction of Coordination Chemistry*, Callaghan, Australia: University of Newcastle, 2010.
12. Stanić D. *Transport naboja i topline kompleksnih metalnih spojeva Al₇₃Mn_{27-x} (Pb, Fe)*. Doktorski rad. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, 2009.
13. Steed JW, Turner DR, Wallace K. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007.
14. Luterott S. *Uvod u kemijsku analizu*. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2014.
15. Wilson L. *Chelation therapy*. The Center For Development, <http://drhwilson.com/articles/chelation.html>, 2014
16. Buchel KH, Moretto H-H, Woditsch P. *Industrial Inorganic Chemistry*. 2nd ed. Weinheim, Germany: Wiley-VCHVerlag GmbH, 2000.
17. Elvers B, Hawkins S, Arpe H-J, et al. *Ullmann's Encyclopaedia of Industrial Chemistry*. Parts A (28 volumes) and B (8 volumes). 5th ed. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH, 1997.
18. Evans AM. *Ore Geology and Industrial Minerals: An Introduction*. 3rd ed. Oxford, UK: Blackwell Science Publications, 1993.

Koresponding autor
Kulić Samra,
Univerzitet u Travniku,
Farmaceutsko-zdravstveni fakultet,
Travnik,
Bosna i Hercegovina,
E-mail: k_samra@live.com

Mikrobiota ruku i razlike u kvantitetu bakterija na dominantnoj i nedominantnoj ruci kod muškaraca i žena

Bacteria of human hands and quantitative difference between the dominant and non-dominant hand in males and females

Vildana Hadžić¹, Jasminka Asotić², Azra Bačić¹

¹Farmaceutsko zdravstveni fakultet, Univerzitet u Travniku, Travnik, Bosna i Hercegovina

²JU bolnica Travnik, Travnik, Bosna i Hercegovina

Abstract: The human skin is a dynamic habitat which colonizes about $10^7/\text{cm}^2$ of bacterial cells. The most prevalent bacteria on the skin are: *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, non-haemolytic aerobic and anaerobic *Staphylococci* (*Staphylococcus epidermidis*), sometimes *S. aureus*, *Brevibacterium epidermidis* and species of the genus *Peptostreptococcus*. Fingertips are usually colonized by a range of 0-300 CFU bacteria.

In this study, a total of 30 participants (15 females and 15 males) has left fingerprints on the TSA substrate. The samples were incubated at 37°C . Using the direct nosedive method, we determined the total number of grown bacterial colonies on a total of 300 samples. It was found that the average number of bacteria on the fingertips was 115.34 on the dominant hand and 92.17 on the non-dominant one for male patients. Female participants had in average 117.85 CFU/cm² on the fingers of the dominant hand, while significantly less bacteria (92.72) on the non-dominant hand. Student's t-test showed a statistically significant difference between the number of grown colonies and the difference in the number of bacterial colonies on the dominant and non-dominant hand. Samples from female hands were richer in bacteria for 2.12% on the dominant hand. Non-dominant arms of females had 2.82% of bacterial colonies in comparison to male ones. The total numbers of bacteria were higher in female hands for 2.39% in comparison to bacteria in men.

Key words: skin bacteria, hand bacteria, dominant hand, non-dominant hand

Sažetak: Ljudska koža je dinamično stanište na kojoj se nalazi i do 10^7 bakterijskih stanica po cm². Najzastupljenije bakterije na koži su: *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, nehemolitički aerobni i anaerobni *Stafilokoki* (*Staphylococcus epidermidis*), ponekad *S. aureus*, *Brevibacterium epidermidis* i vrste roda *Peptostreptococcus*. Na jagodicama prstiju broj bakterija se kreće od 0-300 CFU.

Ukupno 30 ispitanika (15 ispitanika ženskog i 15 ispitanika muškog spola) ostavljali su otiske prstiju na TSA. Inkubacijom uzoraka na 37°C i direktnom metodom pikiranja utvrđen je ukupni broj poraslih bakterijskih kolonija na ukupno 300 uzoraka. Utvrđeno je da je prosječni broj bakterija na prstima iznosio 115,34 na dominantnoj ruci i 92,17 na nedominantnoj ruci za ispitanike muškog spola. Ispitanici ženskog spola na prstima dominantne ruku prosjeku su imali 117,85 bakterija/cm², dok znatno manje na nedominantnoj ruci (92,72). Studentovim t-testom utvrđena je statistički značajna razlika broja poraslih kolonija, te razlika u broju bakterijskih kolonija na dominantnoj i nedominantnoj ruci. Uzorci ženskih ruku su za 2,12% imali više bakterija na dominantnoj ruci. Nedominantne ruke žena su za 2,82% imale više bakterijskih kolonija u odnosu na muške. Ukupni broj bakterija je bio za 2,39% veći na rukama ženskog spola u odnosu na broj bakterija zabilježen kod muškaraca.

Ključne riječi: mikrobiota kože, bakterije ruku, dominantna ruka, nedominantna ruka

Uvod

Kao i svi ostali organi, humana koža ima svoje normalno fiziološko stanje. Funkcija kože, kao barijere, posebno se odnosi na zadržavanje vode, intracelularnih lipida, temperature i deskvamacije(1). Koža predstavlja najveće stanište mikroba, gdje se može naći i 10^7 bakterijskih stanica po cm^2 (2). Ukupni broj bakterija na rukama iznosi od 3.9×10^4 do 4.6×10^6 CFU/ cm^2 (3-6). Na jagodicama prstiju broj bakterija se kreće od 0-300 CFU/ cm^2 (7). Broj tranzitornih i rezidentnih bakterija varira između individua, međutim relativno je konstantan za svaku individu po pojedinačno (3,8). Bakterije koje se nalaze pripojene na dublje dijelove kože smatraju se rezidentnima, a one koje se nalaze na površini kože kao tranzitorne (9).

Bakterije kože su prilagođene na specifične uslove, kao što je često pranje, imuni sistem domaćina, različiti antibakterijski sapuni i deterdženti, te izloženost UV zračenju. Njena mikrobiota je raznolika, međutim, još uvijek nije moguće odrediti potpuni opseg te raznolikosti. Bakterije koje se nalaze na koži su većinom iste na cijeloj njenoj površini, te se fokus stavlja na one bakterije koje se nalaze na dlanu jer predstavlja dinamično stanište, koje je gotovo konstantno izloženo različitim ekstremnim okolišnim uslovima(10-12). Ukupna raznolikost bakterija na površini ruke mnogo je veća nego diverzitet pronađen u jednjaku, ustima i u crijevima (13-15).

Dlanovi mogu biti nastanjeni sa velikim brojem bakterija koje mogu biti prolazni, kratkotrajni kolonizatori, kao i stalni stanovnici zavisno od specifičnih karakteristika površine ruku(16). Kvalitativno, bakterijske zajednice pronađene na površini ruku sličnije su zajednicama pronađenim na podlaktici ruku, nego onima koje su prisutne na ljudskom čelu (17,18). U prosjeku samo 13% bakterijskih zajed-

nica su zajedničke za ljudsku populaciju (14,19-21).

U studiji kojom je uzorkovana cjelokupna mikrobiota ruke, kutani lipofilni difteroidi su izolirani u 73% slučajeva, zatim difteroidi koji formiraju velike kolonije (*C. xerosis*, *C. minutissimum* i *Brevibacterium epidermidis* (33%), kvasci (27%), fakultativni Gram-negativni bacilli (23%) i *Staphylococcus aureus* (17%). U velikom broju je izoliran i *Staph. epidermidis*, kao i *S. hominis*. Konkretno, na dlanovima su najzastupljenija tri filuma bakterija: *Acinetobacteria*, *Firmicuta* i *Proteobacteria*. Procentualna zastupljenost roda *Propionibacterium* je kvantitativno pronađena u iznosu od 31,6%; zatim *Streptococcus* 17,2%; *Staphylococcus* 8,3%; *Corynebacterium* 4,3% i *Lactobacillus* 3,1% (15,18,22,23).

Spolna pripadnost ima značajnu ulogu za razvoj bakterijskih zajednica. Dominantne ruke ispitanika imaju slične bakterijske zajednice, dok se bakterijske zajednice razlikuju kod iste osobe na dominantnoj i nedominantnoj ruci. Uticaj korištenja ruku na sastav bakterijske zajednice je također veliki, jer se koža izlaže različitim okolinskim uvjetima. Dominantna ruka se značajno razlikuje u sastavu i broju bakterijskih zajednica u iste osobe. Dominantna i nedominantna ruka dijele samo 17% zajedničkih bakterijskih zajednica (24).

Muškarci i žene predstavljaju staništa za različite bakterijske zajednice. Zajednice koji su pronađene kod muškaraca i žena su slijedeće: *Propionibacterium* (37% više kod muškaraca), *Corynebacterium* (80% više kod muškaraca), *Enterobacteriales* (400% više kod žena), *Moraxella* (180% više kod žena), *Lactobacillaceae* (340% više kod žena) i *Pseudomonadaceae* (180% više kod žena). Dlanovi žena su mnogo više podložni kolonizaciji različitih zajednica. Nije sa sigurnošću utvrđeno šta tačno dovodi do ove raznolikosti, ali razlika u pH može biti

od značaja (25,26). Muškarci imaju generalno kiseliju površinu kože, a istraživanja na drugim mikrobnim staništima pokazuje da sredine sa nižim pH sadrže manji broj bakterija (25,27). Drugi razlozi zašto se bakterijske zajednice razlikuju kod žena i muškaraca jesu učestalost znojenja, korištenje kozmetičkih preparata, debljina kože i produkcija hormona (27,28). Muškarci i žene imaju različite bakterijske zajednice kako na dominantnoj tako i na nedominantnoj ruci i ta se raznolikost povećava kako odmiče vrijeme od zadnjeg pranja ruku. Žene imaju mnogo više bakterija na svojim dlanovima nego muškarci (25).

Cilj istraživanja je bio da se utvrdi da li postoji razlika u broju mikroorganizama na rukama muškog i ženskog spola, te da li postoji razlika u kvantitetu mikroorganizama na dominantnoj i nedominantnoj ruci.

Materijal i metode

Ukupno 30 dobrovoljaca je učestvovalo u ispitivanju kvantiteta mikrobiote ruku; od toga, 15 ispitanika je bilo muškog, a 15 ženskog spola. Svako od njih je na posebnim agarnim pločama ostavljao otiske prstiju dominantne i nedominantne ruke. Na taj način je prikupljeno i mikrobiološki analizirano ukupno 300 agarnih

ploča sa otiscima prstiju. Uzorci su prikupljeni tokom pet sedmica u tačno određenom terminu i danu u sedmici.

U istraživanju je korištena hranjiva podloga *Tryptone Soya Agar* (TSA M290, HiMedia Laboratories, Indija) za porast bakterija nakon davanja otisaka ispitanika.

Uzorci za mikrobiološku analizu su prikupljeni metodom otiska. Neposredno prije izvođenja eksperimenta, ispod svake Petrijeve zdjelice je postavljen šablon prema kojem je svaki ispitanik trebao ostaviti otiske četiri prsta jedne ruke. Površina otiska svakog prsta je iznosila 1 cm². Pod sterilnim uvjetima, uz plamenik, ispitanici ženskog i muškog spola su ostavljali otiske prstiju neoprane dominantne i nedominantne ruke (Slika 1).

Nakon postupka uzimanja uzoraka, sve Petrijeve zdjelice prenesene su u inkubator gdje su ostavljene 24 sata na 37°C. Temperatura od 37°C obezbjeđuje optimalne uvjete za rast i razvoj mezofilnih skupina mikroorganizama, koji su ujedno i najbrojnija skupina organizama koji nastanjuju ljudsku kožu.

Poslije inkubacije pristupilo se brojanju kolonija poraslih na TSA podlozi. Dobijene vrijednosti izražene su kao CFU/cm² kože.

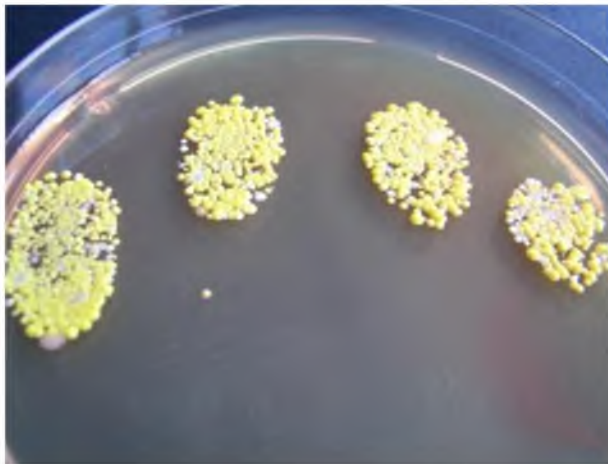


Slika 1. Ostavljanje otiska prstiju pod sterilnim uvjetima

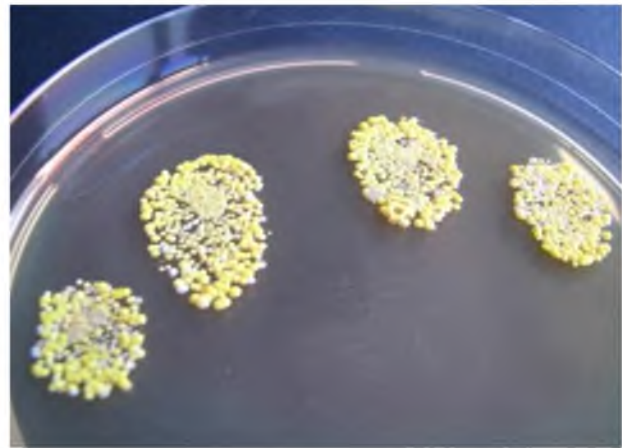
Rezultati

Tokom istraživanja bilo je značajno utvrditi da li postoji razlika u broju bakteri-

ja na rukama ispitanika muškog i ženskog spola (Slika 2 i 3), što je utvrđeno kvantitativnom analizom bakterija kod ispitanika muškog i ženskog spola (Tabela 1). Tabela pokazuje da se utvrđeni broj bakterija na rukama razlikuje kod ispitanika muškog i ženskog spola, te da postoji statistički signifikantna razlika u broju bakterija između dominantne i nedominantne ruke kod ispitanika oba spola.



Slika 2. Porasle bakterije nakon 24 sata inkubacije na 37°C, otisci prstiju dominantne ruke ispitanika ženskog spola prije pranja ruku



Slika 3. Porasle bakterije nakon 24 sata inkubacije na 37°C, otisci prstiju nedominantne ruke ispitanika ženskog spola prije pranja ruku

Tabela 1. Prikaz broja bakterija i značajnosti na neopranim rukama ispitanika muškog i ženskog spola sa ukupno 300 uzoraka

	Dominantna ruka	Nedominantna ruka	Dominantna ruka	Nedominantna ruka	<i>p</i> vrijednost
	Broj bakterijskih kolonija				
Ispitanici muškog spola	8651	6763			1,61494E-08
Ispitanici ženskog spola			8839	6954	8,29341E-08

Numerički podaci pokazuju da je ženski spol kvantitativno bogatiji mikrobiotom od muškog spola u procentualnom iznosu od 2,12% na dominantnoj ruci. Nedominantna ruka pripadnica ženskog spola takođe je bila zastupljenija bakterijama u

iznosu od 2,82%. Broj bakterija na rukama ispitanica u prosjeku je bio veći za 2,39% u odnosu na broj bakterija na rukama ispitanika. Na osnovu date ukupne vrijednosti bakterija na rukama ispitanika, izračunata je prosječna vrijednost broja bakterija na

rukama svih ispitanika (Tabela 2). Uočene razlike u brojnosti mikrobiote na rukama muškog i ženskog spola nisu pokazale statističku značajnost.

Na osnovu t-testom dobijenih p vrijednosti uočava se da ne postoji statistički značajna razlika u broju mikroorganizama na dominantnoj i nedominantnoj ruci kod

ispitanika muškog i ženskog spola - poređenjem broja bakterija dominantne ruke ispitanika dobijena p vrijednost je iznosila 0,383, dok je poređenjem nedominantne ruke muškaraca i žena p vrijednost iznosila 0,345.

Tabela 2. Prosječne vrijednosti broja bakterija na jagodicama prstiju ispitanika neopranih ruku

	Dominantna ruka		Nedominantna ruka		P vrijednost
	Ženskog spola	Muškog spola	Muškog spola	Ženskog spola	
	Broj bakterija				
Prosječan CFU/cm ²	117,85				0,383
		115,34			
				92,72	0,345
			90,17		

Diskusija

Utvrđeno je da je prosječni broj bakterija na prstima iznosila je 115,34 na dominantnoj ruci i 92,17 na nedominantnoj ruci za ispitanike muškog spola; ispitanici ženskog spola na prstima dominantne ruke u prosjeku su imali 117,85 bakterija/cm², dok na nedominantnoj ruci znatno manje - 92,72. Žene su, dakle, bile bogatije mikrobiotom za 2,12% na dominantnoj ruci, odnosno za 2,82% na nedominantnoj. Ukupni broj bakterija je bio za 2,39% veći na rukama ženskog spola u odnosu na broj bakterija zabilježen kod muškaraca. Dobijeni rezultati bi se mogli objasniti na slijedeći način: muškarci, generalno, imaju kiseli pH vrijednost kože(25); osim toga, žene učestalije koriste kozmetičke preparate koji mogu predstavljati hranjivi medij za rast mikroorganizama.

Raznolikost između bakterijskih zajednica na dominantnoj i nedominantnoj ruci nije statistički značajna pod uticajem spola (29). Uticaj korištenja ruku na sastav

bakterijskih zajednica je značajan, jer se koža izlaže različitim okolinskim uvjetima. Dominantna ruka se značajno razlikuje u sastavu i broju bakterijskih zajednica u iste osobe, te dijele samo 17% bakterijskih zajednica(25). Naši rezultati istraživanja se podudaraju sa podacima ovih autora - prilikom ispitivanja kvantitativne razlike mikroorganizama na dominantnoj i nedominantnoj ruci utvrđena je statistička značajnost kod ispitanika oba spola. Statistička značajnost broja bakterija između dominantne i nedominantne ruke, prije pranja, kretala se od 0,042 do 1,82E-04. Isti slučaj zabilježen je i kod ispitanica gdje se p vrijednost kretala od 0,045 do 9,70E-04. Na jagodicama prstiju dominantne ruke ispitanika ženskog spola u prosjeku je pronađeno 117,85 CFU/², dok je na nedominantnoj utvrđeno 92,72 CFU/². Isti slučaj zabilježen je i kod ispitanika muškog spola, gdje je na jagodicama prstiju dominantne ruke pronađeno 115,34 CFU/², dok je na nedominantnoj utvrđeno je 90,17 CFU/².

Rezultati do kojih smo došli bili su za očekivati jer se dominantna ruka znatno više koristi od nedominantne ruke. Dominantnom rukom obavljamo većinu poslova, kao što je pisanje, držanje pribora za jelo, držanje telefona, dotičemo više predmeta čija je površina nastanjena velikim brojem mikroorganizama. Tako, sasvim je razumljivo da se na koži dominantne ruke nalazi veći broj mikroorganizama koji, uglavnom, potiču iz okoliša.

Zaključci

Na osnovu kvantiteta mikroorganizama na rukama ispitanika muškog i

ženskog spola dobijenih u ovom istraživanju, može se zaključiti sljedeće:

- poređenjem broja bakterija na prstima neopranih ruku i kod muškaraca i kod žena utvrđena je statistički značajna razlika između dominantne i nedominantne ruke;
- na osnovu apsolutnih vrijednosti, utvrđeno je da žene posjeduju 2,39% više bakterija na rukama u odnosu na muškarce;
- nije utvrđena statistički značajna razlika u broju bakterija između ispitanika muškog i ženskog spola.

Literatura

1. Larson E. *Skin hygiene and infection prevention: More of the same or different approaches?* *Clin Infect Dis*, 1999; 29:1287-94.
2. Fredricks DN. *Microbial ecology of human skin in health and disease. J Invest Dermatol, (Symp Proc)*. 2001; 6:167-169.
3. Price PB. *The bacteriology of normal skin: a new quantitative test applied to a study of the bacterial flora and the disinfectant action of mechanical cleansing. Journal of Infection Control*, 1938.)
4. Larson E. *Effects of handwashing agent, handwashing frequency, and clinical area on hand flora. American Journal of Infection Control*, 1984; 11:76-82.
5. Larson E. *Changes in bacterial flora associated with skin damage on hands of health care personnel. American Journal of Infection Control*, 1998; 26:513-521.
6. Maki D. *Control of colonization and transmission of pathogenic bacteria in the hospital. Annals of Internal Medicine*, 1978; 89:777-780.
7. Pittet D, Boyce J. *Hand hygiene and patient care: Pursuing the Semmelweis legacy. Lancet Infect Dis*, 2001; 1:9-20.
8. Sprunt K, Redman W, Leidy G. *Antibacterial effectiveness of routine hand washing. Pediatrics*, 1973; 52:264-270.
9. Widmer AF. *Replace hand washing with use of a waterless alcohol hand rub? Clin Infect Dis*, 2000, 31:136-143.
10. Larson E. *Hygiene of the skin: When is clean too clean? Emerging Infect Dis*, 2001; 7:225-229.
11. Boyce JM. *Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA /APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Am J Infect Control*, 2002; 30:S1-S46.
12. Pittet D. *Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. Lancet Infect Dis*, 2006; 6:641-652.
13. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. *Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. J Clin Microbiol*, 2005; 43:5721-5732.

14. Eckburg PB. *Diversity of the human intestinal microbial flora.* *Science*, 2005; 308:1635-1638.
15. Pei ZH. *Bacterial biota in the human distal esophagus.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004; 101:4250-4255.
16. Fierer N, Jackson R. *The diversity and biogeography of soil bacterial communities.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 103:626-631.
17. Gao Z, Tseng CH, Peis ZH, Blaser MJ. *Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104:2927-2932.
18. Dekio I. *Detection of potentially novel bacterial components of the human skin microbiota using culture-independent molecular profiling.* *J Med Microbiol*, 2005; 54:1231-1238.
19. Turnbaugh PJ. *The Human Microbiome Project.* *Nature*, 2007; 449:804-810.
20. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. *Microbial ecology - Human gut microbes associated with obesity.* *Nature*, 2006; 444:1022-1023.
21. Zhou X. *Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women.* *ISME J*, 2007; 1:121-133.
22. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. *Skin microbiota: A source of disease or defence?* *Br Dermatol*, 2008; 158:442-455.
23. Wilson M. *Microbial Inhabitants of Humans.* University College London. Cambridge University Press. 2005.
24. Fierer N, Hamady M. *The influence of sex, handedness and washing on the diversity of hand surface bacteria.* *University of Colorado, UCB 215. CO 80309.* 2008.
25. Kim MK. *Evaluation of gender difference in skin type and pH.* *J Dermatol Sci*, 2006; 41:153-156.
26. Dao H, Kazin RA. *Gender differences in skin: A review of the literature.* *Gender Med*, 2007; 4:308-328.
27. Lindstrom ES, Kamst-Van Agterveld MP, Zwart G. *Distribution of typical freshwater bacterial groups is associated with pH, temperature, and lake water retention time.* *Appl Environ Microbiol*, 2005; 71:8201-8206.
28. Roth RR, James WD. *Microbial ecology of the skin.* *Annu Rev Microbiol*, 1988; 42:441-464.
29. Hamady M, Walker J, Harris J, Gold N, Knight R. *Error-correcting bar-coded primers allow hundreds of samples to be pyrosequenced in multiplex.* *Nat Methods*, 2008; 5:235-237. *Hand washing, cleaning, disinfection and sterilization in health care.* *Can Commun Dis Rep* 1998;24(Suppl 8):i-xi,1-57.

Koresponding autor

Vildana Hadžić

Farmaceutsko zdravstveni fakultet,

Ul. Slavka Gavrančića 17 C,

Travnik

Bosna i Hercegovina

E mail: hadzicvildana@yahoo.com

Značaj CT dijagnostike kod zbrinjavanja traume maior (TM) *Significance of CT diagnostics in treatment of major trauma*

Gjulera Deđović Halilbegović¹, Lejla Aladžuz²

¹Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Klinika za urgentnu medicinu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

²J.U. Opšta bolnica "Prim. dr. Abdulah Nakaš", Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Abstract: Major trauma is a serious, life-threatening injury that usually occurs in traffic accidents, due to falls from a height, and as a result of cold weapon or firearm activities. With the goal of reducing mortality and disability in these injuries, it is necessary to establish a harmonized system in pre-hospital and hospital treatment of traumatized patients. For the purpose of survival, the most important thing is the establishment and maintenance of vital functions and surgical management of injuries aimed to prevent the occurrence of irreversible shock. The main goal of this research was how to determine fast, indispensable diagnosis and adequate medical attention, which allows faster surgical treatment and survival of critically traumatized patients, which depends on the quality and speed of providing emergency medical and necessary surgical intervention.

The hypothesis was that injured patients with massive haemorrhage in one of the organ systems have the highest chance of survival if the diagnostic procedures are reduced to minimum needed, so that surgical treatment is done within three hours of the occurrence of violation. The survey covers injured patients admitted to the Clinic of Emergency Medicine of the Clinical Centre University of Sarajevo during 2009 and 2010 with signs of vital function disorders. The study included all patients with life threatening injuries regardless of the injury mechanism, the injured organ or gender, patients over 15 years of age (due to use of a specific scoring systems), who sustained injuries within the Sarajevo Canton (with transportation time of up to 30 minutes), and who at admission had signs of haemodynamic instability or clinical and radiological verification of life threatening traumatic substrate. The study excluded patients with lethal exitus occurring immediately after the reception and patients in which the vital surgery recommendation was not determined upon the reception.

The study group consisted of 60 critically injured patients recommended for urgent surgery. The primary or the intention group (GI) consisted of 30 patients who were surgically treated in the first operating period. The secondary group (GII) consisted of 30 patients who were surgically treated 3 hours later. This research has proven the hypothesis that surgical treatment in the first three hours following the injury provides higher survival rate with faster general condition stabilization and minimum post-traumatic sequelae.

Key words: major trauma, trauma system, MSCT, the first operating period

Sažetak: Major trauma su teške po život opasne povrede, koje najčešće nastaju u saobraćajnim udesima, kod padova sa visine, te kod djelovanja hladnog ili vatrenog oružja. Da bi se smanjio mortalitet i invaliditet kod ovih povreda, potrebno je uspostaviti usaglašen trauma-sistem u prehospitalnom i hospitalnom zbrinjavanju traumatiziranih pacijenata. Za preživljavanje najvažnije je uspostavljanje i održavanje vitalnih funkcija, te hirurško

zbrinjavanje povrede. Glavni cilj ovog istraživanja je bio da odredi brzu i neophodna dijagnostiku, koja uz adekvatno pruženu medicinsku pomoć omogućava brže hirurško zbrinjavanje i preživljavanje životno ugroženih traumatiziranih pacijenata ovisno od kvaliteta i brzine pružanja urgentne medicinske i neophodne hirurške intervencije.

Pretpostavka je da povrijeđeni pacijenti sa obilnim krvarenjem u nekom od organskih sistema imaju najviše šanse za preživljavanje ako se dijagnostičke procedure svedu na neophodne tako da se operativni tretman učini unutar tri sata od nastanka povrede. Istraživanje je obuhvatilo povrijeđene pacijente koji su primljeni na Kliniku urgentne medicine Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu u toku 2009. i 2010. godine sa znacima poremećaja vitalnih funkcija. U studiju su uključeni svi povrijeđeni životno ugroženi pacijenti bez obzira na mehanizam povrede, organski sistem koji je povrijeđen i spol. Pacijenti su bili stariji od 15 g. (zbog korištenja specifičnog sistema skorovanja), a povreda je nastala unutar sarajevskog Kantona (sa vremenom transporta do 30 minuta). Na prijemu su bili prisutni znaci hemodinamske nestabilnosti, ili je klinički i radiološki verifikovan traumatski supstrat koji ugrožava život. Iz studije su isključeni pacijenti kod kojih je nastupio letalni ishod neposredno nakon prijema i kod kojih na prijemu nije bila postavljena vitalna indikacija za operaciju.

Ispitivanu skupinu sačinjavalo je 60 povrijeđenih, životno ugroženih pacijenata kod kojih je postavljena indikacija za hitnu operaciju. Primarnu ili intencionu grupu (IG) činilo je 30 pacijenata koji su operativno zbrinuti u prvom operacionom periodu. U drugoj, sekundarnoj grupi (IIG) bilo je 30 pacijenata koji su operativno tretirani nakon 3 sata. Ovim ispitivanjem je potvrđena hipoteza da se operativnim zbrinjavanjem u prva tri sata od povrede postiže veći stepen preživljavanja uz bržu stabilizaciju opšteg stanja, sa minimalnim posttraumatskim sekvelama.

Ključne riječi: trauma major, trauma sistem, MSCT, prvi operacijski period

Uvod

Savremeni način života, sve veći razvoj industrije, saobraćaja, ratna žarišta, kao i prirodne nepogode, uvjetuju stalni porast tjelesnih povreda. Stopa mortaliteta i invaliditeta izazvana tjelesnim povredama je sve više u porastu. U svijetu je oko 5 miliona ljudi umrlo od posljedica povrede u 2000. g. - sa stopom smrtnosti od 83,7 na 100 000 stanovnika (1). Trauma maior predstavlja zbir povreda jednog sistema (multipli prijelomi) ali i povredu samo jednog organa (monotrauma) kod kojeg je ISS > 15 + fiziološki poremećaj (životno

ugrožen pacijent) + deterioracija 5 fizioloških faktora (2). Pokriva oko 60% žestokih povreda koje imaju identičnu prognozu (3). Ovaj pojam se koristi od osamdesetih godina prošlog stoljeća. Nastaje kada je povredom poremećena neka od vitalnih funkcija toliko da mogu nastati ireverzibilne promjena u cijelom organizmu, te izazvati nepovoljan ishod, bez brze i adekvatne reanimacije. Ove povrede neposredno ugrožavaju život i bolesnik će umrijeti ako se hitno ne započne s liječenjem (4).

Za preživljavanje najvažnije je uspostavljanje i održavanje vitalnih funkcija.

Kontrolisana kardijalna i respiratorna funkcija i sprečavanje šoka imaju prioritet (5).

Dijagnostički postupak je kratak ali iscrpan - da ništa ne izmakne što ugrožava vitalne funkcije - i treba da pruža uvid u funkcionalno stanje svih važnih organa. Dijagnostika i inicijalni reanimacioni tretman se provode istovremeno uz stalnu provjeru vitalnih parametara jer od brze i precizne dijagnostike, kao i od kvalitetnog medicinskog tretmana zavisit će, prije svega, preživljavanje, kvaliteta oporavka, kao i vraćanje takvih pacijenata u normalan život (6).

Urgentna dijagnostika podrazumjeva laboratorijske pretrage, RTG, UZ i fokusirani CT pojedinih dijelova tijela. Kod hemodinamski nestabilnih pacijenata, posebno politraume, u samom startu po prijemu učini se Multislice Computed Tomography (MSCT) čitavog tijela, koji omogućuje slikovni prikaz mnogobrojnih presjeka kroz razna područja ljudskog tijela, u vrlo kratkom vremenu koje se mjeri desetinkama sekunde. Višeslojna kompjuterska tomografija (MSCT) ostvarila je detaljan anatomski prikaz presjeka ljudskog tijela uz značajno smanjenu izloženost zračenju, a kompjuterska rekonstrukcija snimanih presjeka u tri dimenzije omogućila je prostorne analize snimanog područja (7).

Uloga hirurga u urgentnom centru je prepoznavanje i indiciranje operativnog zahvata prema stepenu urgentnosti. U slučajevima masovnog krvarenja treba indicirati životno spašavajuću hirurgiju, koju je potrebno uraditi u prvom operacionom periodu, bez predhodne dijagnostike, a potrebna konsultacija drugih hirurških profila vrši se u operacionoj sali „ad tabula“.

Prvi operacijski period je akutni ili intencioni period koji obuhvata prva tri sata od dolaska povrijeđenog u bolničku ustanovu gdje se može pružiti potrebni operativni tretman. Podrazumjeva zbrinjavanje vitalno ugroženih, kod kojih spro-

vedene mjere reanimacije ne mogu spriječiti nepovoljan tok, bez hirurške intervencije (8). Glavni cilj ovog istraživanja je bio da potvrdi hipotezu da brza, neophodna dijagnostika, uz adekvatno pruženu medicinsku pomoć, omogućava brže hirurško zbrinjavanje i preživljavanje životno ugroženih traumatiziranih pacijenata ovisno od kvaliteta i brzine pružanj urgentne medicinske i neophodne hirurške intervencije. Pretpostavka je da povrijeđeni pacijenti sa obilnim krvarenjem u nekom od organskih sistema imaju najviše šanse za preživljavanje ako se dijagnostičke procedure svedu na neophodne, tako da se operativni tretman učini unutar tri sata od povrede.

Materijal i metode

Istraživanje je provedeno kao retrospektivno-prospektivna, komparativno analitička studija kod povrijeđenih koji su primljeni u Kliniku urgentne medicine (KUM) Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu (KCUS) u toku 2009. i 2010. godini sa znacima poremećaja vitalnih funkcija. Podaci su uzeti iz protokola pacijenata, originalnih memoranduma pohranjenih u bazi podataka, istorija bolesti i operativnih listova.

Ukupan broj životno ugroženih, traumatiziranih pacijenata koji su primljeni u toku 2009. i 2010. godine u KUM KCUS iznosio je 205. U 2009. godini bilo je 97 pacijenata, a u 2010. godini 108 pacijenata. Od tog broja su formirane dvije grupe po 30 pacijenata: intencion, primarna ili prva (IG) i sekundarna ili druga grupa (IIG) na osnovu operativnog perioda u kojem su tretirani. IG su činili pacijenti kod kojih je urađena životno spašavajuća operacija unutar tri sata od povrede. IIG su činili pacijenti kod kojih je takođe postavljena indikacija za hitnu operaciju, ali je ona urađena u periodu nakon 3 sata od dolaska u KUM.

U studiju su uključeni svi povrijeđeni životno ugroženi pacijenti bez obzira na mehanizam povrede, organski sistem koji je povrijeđen ili spol, koji su stariji od 15 g. (zbog korištenja specifičnog sistema skorovanja koji daje relevantne podatke za osobe starije od 15 godina), kod kojih je povreda nastala unutar sarajevskog Kantona (sa vremenom transporta do 30 minuta), a na prijemu su bili prisutni znaci hemodinamske nestabilnosti ili je klinički i radiološki verifikovan traumatski supstrat koji ugrožava život povrijeđenog.

Iz studije su isključeni pacijenti kod kojih je nastupio letalni ishod neposredno nakon prijema i kod kojih na pri-

jemu nije bila postavljena indikacija za hitnu, životnospašavajuću operaciju.

Svi povrijeđeni koji su zbrinuti u KUM. zbrinjavani su po ABCD sistemu. Da bi se postigla objektivnost procijene težine povrede i očekivanog preživljavanja korišteni su Sistemi Skorovanja; Fiziološki/GCS, RTS/, Anatomski /AIS, ISS/ i Kombinovani /TRISS/ (9).

Rezultati istraživanja

Rezultati istraživanja prikazani su u tabelama 1-8 i grafikonima 1 i 2.

Tabela 1. Grupne vrijednosti ISS

Grupne vrijednosti ISS	Primarna grupa (IG)		Sekundarna grupa (IIG)	
	No	%	No	%
16-24	0	0	4	13
25 i više	30	100	26	87
Ukupno	30	100	30	100

Tabela 2. Očekivano preživljavanje prema TRISS

TRISS Ps	Primarna grupa (IG)		Sekundarna grupa (IIG)	
	No	%	No	%
ispod 50%	18	61	19	63
50-60%	2	7	2	7
61-70%	4	13	1	3
71-80%	1	3	0	0
81-90%	1	3	3	10
više od 90%	4	13	5	17
Ukupno	30	100	30	100

Tabela 3. Vrsta povrede prema zahvaćenosti organskih sistema (opsežnost)

Povreda	Primarna grupa (IG)		Sekundarna grupa (IIG)	
	No	%	No	%
Politrauma	15	50	18	60
Multipla trauma	7	23	2	7
Izolovana trauma	8	27	10	33
Ukupno	30	100	30	100

Tabela 4. Vodeća trauma po organskim sistemima (lokalizacija povrede)

Organski sistemi	Primarna grupa (IG)		Sekundarna grupa (IIG)	
	No	%	No	%
Glava	18	60	17	57
Grudni koš	14	47	15	50
Abdomen	16	53	16	53

Tabela 5. Dijagnostičke pretrage u toku zbrinjavanja u KUM

Dijagnostičke pretrage	Primarna grupa (IG)		Sekundarna grupa (IIG)	
	No	%	No	%
1 lab i MSCT	15	50	12	40
2 tri i više dg pretraga	15	50	18	60
Ukupno	30	100	30	100

Tabela 6. Konsultovani specijalisti

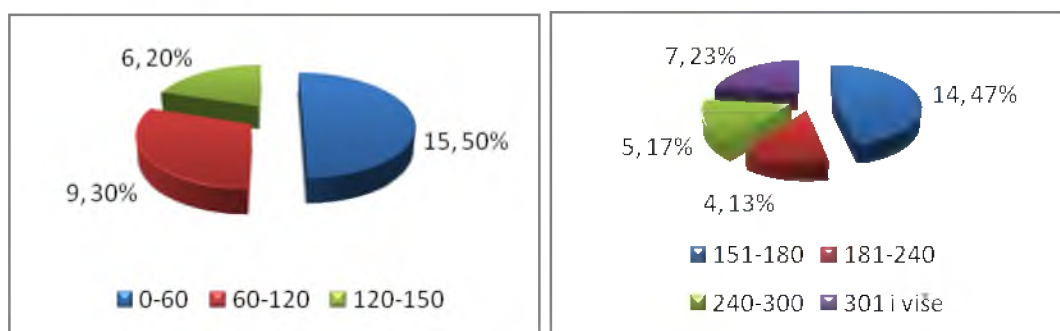
Multidisciplinarni tim	Primarna grupa (IG)		Sekundarna grupa (IIG)	
	No	%	No	%
3 člana	5	17	9	30
4 člana	4	13	3	10
5 članova	6	20	7	23
6 članova	7	23	8	27
7 i više članova	8	27	3	10
Ukupno	30	100	30	100

Tabela 7. Zadržavanje u KUM

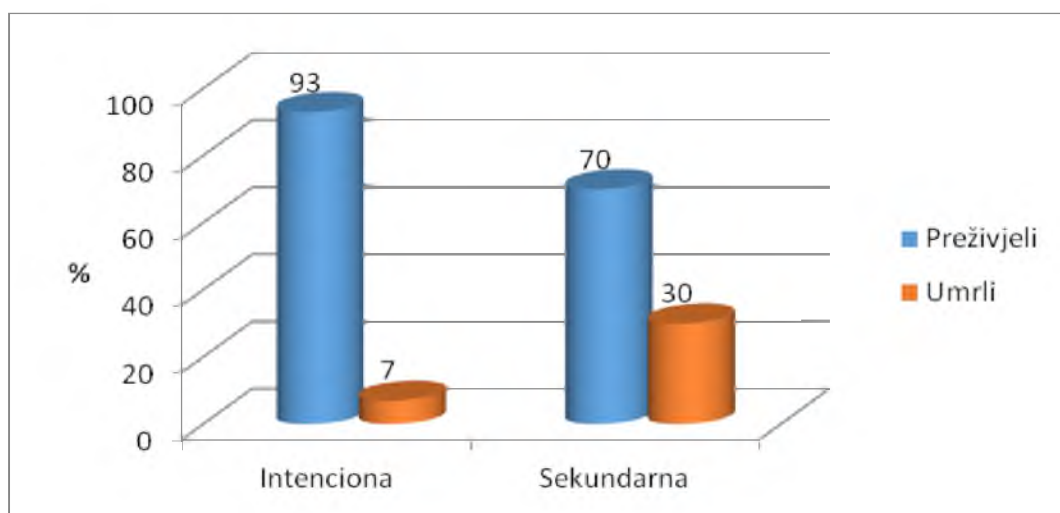
Vrijeme zadržavanja u KUM	Primarna grupa (IG)		Sekundarna grupa (IIG)	
	No	%	No	%
manje od 60 min	11	37	7	23
60-120 min	5	17	13	44
120> min	14	46	10	33
Ukupno	30	100	30	100

Tabela 8. Distribucija prema operacionom bloku gdje je urađana hitna operacija

Operacioni blok	Primarna grupa (IG)		Sekundarna grupa (IIG)	
	No	%	No	%
OB u KUM	22	58	7	21
OB u COB	15	39	19	56
OB na NH	1	3	8	23



Grafikon 1. Vrijeme početka operativnog perioda (u minutama) od dolaska u KUM



Grafikon 2. Ishod liječenja u odnosu na operativni period

Diskusija

U ovom ispitivanju povrede opasne po život, sa ISS>15, najčešće su zadobili muškarci (82%), starosne dobi do 35 godina. Ističe se visok procenat povreda u saobraćajnom udesu (46%), sa prevalencom politraume (55%), ali i povreda zadobijenih hladnim i vatrenim oružjem (41%), sa izolovanom (30%) ili multiplom traumom (15%). Podaci odgovaraju podacima iz epidemioloških istraživanja u domaćoj i svjetskoj literaturi (3,10,11,12). Prema izvještaju Trauma komiteta ACS 34,7% teških, po život opasnih, povreda nastaje u saobraćajnim udesima (11). Udio politraume u ukupnom traumatizmu, prema svjetskoj literaturi, iznosi 3-8% (13), u KCUS 1,5% (12).

Kod velike većine pacijenata, težina povrede je bila ISS>25, dok je kod 61% bio TRISS<50 (10). Akšamija je, u svojoj doktorskoj disertaciji utvrdio da 66,2% politraumatiziranih pacijenata ima referentne vrijednosti ISS>25, dok je očekivano preživljavanje procijenjeno sa TRISS <50% kod 22,8% politraumatiziranih pacijenata (14).

Kod najvećeg broja ispitanika glava i abdomen su bile vodeće traume sa simptomima tupe povrede koja je zahtjevala više dijagnostičkih procedura i angažman hirurga različitih profila.

Urgentna dijagnostika u KUM podrazumjeva laboratorijske pretrage, RTG, UZ i CT. Tabela 5. pokazuje da je u IG upotrebljeno minimalan broj procedura kod 50% pacijenata, a u IIG kod 40%.

Na nivou KUM, multidisciplinarni tim procjenjuje i zbrinjava životno ugrožene pacijente. Po potrebi, čine ga različiti specijalistički profili KCUS. U prvom uzorku, najviše ispitanika (po 23%) pregledano je od strane tri i šest specijalista, četiri člana tima je pregledalo 20%, a po

17% pacijenata je pregledao tim od pet i sedam ili više specijalista. U drugoj grupi, najveći broj pacijenata (30%) je pregledalo od tri člana tima, zatim 27% od šest članova, 23% od pet a najmanje po 10% pacijenta je pregledao tim od četiri i sedam ili više članova tima. U ispitivanju koje je proveo Akšamija, u petogodišnjem periodu, najveći broj (34,2%) politraumatizovanih pacijenata je pregledano u KUM KCUS od strane 6 članova tima, a najmanje (1,9%) od 3 člana (14).

Minimalno urađen broj pretraga (samo MSCT snimanje cijelog tijela) kod obje grupe je u korelaciji sa najvećom zastupljenosti povrede više organskih sistema (politraume) uz angažman više specijalista.

Wurmb je utvrdio da CT dijagnostika cijelog tijela kod politraumatiziranih pacijenata traje 23 min, dok korištenje konvencionalnih protokola, RTG, UZ abdomena i fokusiranog CT u odabranim anatomskim regijama traje 82 min (6).

Da bi se odredilo vrijeme dijagnostičko-reanimacione faze u KUM i mogućnost provođenja životno spašavajuće hirurgije u prvom operacionom periodu, vrijeme zadržavanja (Time-to-tretman) teško povrijeđenih pacijenata skalirano je u intervalima od po 60 minuta u prva dva sata, u trećem 30 minuta, a nakon toga neograničeno. U ambulantno dijagnostičkom bloku KUM, najveći broj pacijenata se zadržao 120 min, što je u velokoj mjeri omogućila MSCT dijagnostika. U IG kod 50% pacijenata je provedena MSCT dijagnostika, a u IIG u 40%. U ispitivanju koje je provedeno 2010. godine u Opštoj bolnici u Ateni utvrđeno je da je dužina boravka u Urgentnom odijelu bila 121+100 (21 - 221) min (15).

Centralni operacioni bloku (COB) se od 2009/2010 godine nalazi na lokalitetu Stare hirurgije, oko 500 metara od KUM i transport se obavlja sanitetskim kolima. U COB je operativno tretirano 57% od ukup-

nog broja povrijeđenih. Kod najvećeg broja pacijenata koji su operativno tretirani u prvom operacionom periodu urađena je životno spašavajuća hirurgija u operacionom bloku KUM (58%). Kod 30% ispitanika iz IG, nakon urađene endopleuralne drenaže u KUM, operativni tretman je nastavljen u COB, kod 13% ispitanika urađena je u KUM operacija abdomena.

Intencioni operativni period u 50% povrijeđenih iz IG počeo je u prvih 60 min od prijema. Kod 47% povrijeđenih iz druge grupe ispitanika operacija je izvedena u intervalu od 3 sata i 30 minuta nakon povrede. Može se objasniti da je taj interval „potrošen“ za dodatne specijalističke preglede i naknadno indicirane dijagnostičke procedure za operativno tretiranih 21% u OB KUM, ili prijem u PIT KUM zbog potrebne reanimacije u toku usaglašavanja konzilija za prijem, ili na transport u COB i prijem pacijenta od strane druge ekipe (anesteziologa i hirurga).

U ispitivanom periodu umrlo je 7% životno ugroženih povrijeđenih pacijenata koji su operisani unutar 3 sata od povrede i 30% povrijeđenih kod kojih je provedena hitna operacija u drugom operacionom periodu. Ukupni hospitalni mortalitet politraumatiziranih pacijenata u KCUS je 25,7% (5). Prema podacima objavljenim u njemačkom Trauma registru, stopa mortaliteta politraume je krajem prošlog stoljeća iznosila 18,6% (16). Sheridan je utvrdio da mortalitet u prvih 6 sati iznosi 50%, u daljnja 24 sata 30%, dok je 20% posljedica sekundarnih oštećenja i komplikacije (17). Carr je u svojoj studiji utvrdio da svaki dodatni sat zadržavanja zbog dijagnostičkih procedura u urgentnom centru povećava smrtnost za 20% (18). Pored toga, Emircan sa saradnicima je utvrdio da starosna dob, hipotenzija, poremećaj frekvence disanja, visoke vrijednosti ISS, niska GCS i RTS, tupe traume uz dodatne povrede abdomena kod 307 pacijenata sa povredom grudnog koša imalo je preživ-

ljavanje 50% (19). U studiji koju je proveo Eid i saradnici, na pacijentima s povredom mozga, utvrđeno je da ISS<25 i hipotenzije smanjuju šansu za preživljavanje (20).

U odnosu na one slučajeve gdje je bolesnik operisan u prvom operacionom periodu, kasniji operativni zahvat je praćen većim postoperativnim komplikacijama, pa i mortalitetom, uz vidno teži, duži i sporiji postoperativni tok i oporavak. Vrsta povrede prema zahvaćenosti organskih sistema (sa prevalencom politraume u obje grupe) i prema vodećoj traumi (glava i abdomen) selektirala je vrijeme operativnog zahvata unutar grupe ali, budući da nije zabilježena statistički signifikantna razlika između promatranih ispitanika u obje grupe, rezultati su bez značajnijih odstupanja. Iz istih razloga i očekivano preživljavanje metodom TRISS nije pokazalo odstupanje između grupa, jer u obje grupe su uključeni povrijeđeni sa poremećajem vitalnih funkcija (težina povrede u obje grupe bila je iznad 25 (ISS >25), a podjeljeni su u dvije grupe prema operativnom periodu (10).

Tabela 6 pokazuje da je na vrijeme operacije najviše uticao operativni blok gdje je pacijent hirurški zbrinut. U ispitivanom periodu, COB je bio stacioniran na lokalitetu Stare hirurgije i pacijenti su transportovani sanitetskim vozilom. Može se zaključiti da je vrijeme operativnog zahvata uticalo na ishod liječenja jer je zabilježena statistički visoko signifikantna razlika u ishodu liječenja, uz najveći broj pacijenata obje grupe koji su preživjeli, tim više što procijenjeno očekivano preživljavanje nije imalo značajno odstupanje između promatranih grupa.

Od brze i precizne dijagnostike, kao i od kvalitetnog urgentnog medicinskog tretmana zavisi prije svega preživljavanje, kvaliteta oporavka, kao i vraćanje takvih pacijenata u normalan život.

Zaključak

Preživljavanje pacijenata sa znacima traume maior zavisi od opšteg stanja prije povrede, starosti, ali u velikoj mjeri i od kvaliteta pružene urgentne medicinske pomoći, brzine stabilizacije stanja pacijenta, brzine neophodnih dijagnostičkih procedura i vremena koje je proteklo od povrede do urgentnog hirurškog tretmana.

Da bi veći broj životno ugroženih traumatiziranih pacijenata dobio mogućnost zbrinjavanja unutar 3 sata od povrede, potrebno je uspostaviti usaglašen *Trauma sistem* u prehospitalnom i hospitalnom zbrinjavanju traumatiziranih pacijenata. Operativni tretman i daljnji oporavak, prioritetno bi trebalo centralizirati na KUM sa multidisciplinarnim pristupom kroz razvijen *Trauma sistem*, kojim se omogućava da odluka o životno ugroženom, traumatiziranom, pacijentu donosi *Trauma tim* na čijem čelu je *Trauma lider* koji od prvog trenutka učestvuje u zbrinjavanju.

Literatura

1. Peden M et al: WHO. World Health Report 2003.
2. Palmer C. Major trauma and the injury severity score-where should we set the bar? *Annu Proc Assoc Adv Automot Med.* 2007; 51:13-29.
3. Sabiston CD. *Textbook of surgery. The Biological basis of Modern Surgical Practice. 15th ed. Philadelphia. Ann Surg.* 1997; 226(5):662.
4. Wilson WC, Grande CH, Hoyt DB. *Trauma: Emergency resuscitation, peri-operative anesthesia, surgical management. Informa* 2007;
5. Hadžiahmetović Z. *Principi primarnog zbrinjavanja i dijagnostika kod životno ugroženih pacijenata, Vaša apoteka (vodič kroz farmaciju i medicinu).* 2007; (5):16-18.
6. Wurmb TE, Frühwald P, Hopfner W, Keil T, Kredel M, Brederlau J, et al. *Whole-body multislice computed tomography as the primary and solid*
7. Hadžiahmetović Z, Varva-Hadžiahmetović N. *Traumatologija: Operativni tretman, Avicena, Sarajevo, 2005:147-157.*
8. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. *Evaluating Trauma Care: The TRISS method. J Trauma* 1987; 27:370-378.
9. Newgard C, Schimcker R, Hedges J, Trickett J, Davis D, Bulger E, et al. *Emergency medical services intervals and survival in trauma: assessment of the "golden hour" in a North American prospective cohort. Ann Emerg Med.* 2010; 55(3):235-246.
10. Dedović Halilbegović G. *Značaj hirurškog tretmana u prvom operacionom periodu za preživljavanje životno ugroženih traumatiziranih pacijenata; Magistarski rad; Med. Fakultet; Sarajevo, 2014.*
11. American College of Surgeons. *Committee on Trauma. Injury prevention. ACS* 2003.
12. Gavrankapetanović I, Gavrankapetanović F, Lazović M, Hadžiahmetović Z, Hajir Y, Kulenović F, i saradnici. *Zbrinjavanje politraumatiziranih - naša iskustva. Med Arh.* 2003; 57(4,supl.1);16.
13. American College of Surgeons. *National Trauma Data Bank. Annual Report 2007. ACS* 2007.
14. Akšamija G. *Korelativnost postojećeg organizacijskog modela zbrinjavanja na konačni ishod liječenja politraumatiziranih pacijenata u KCUS; Doktorska disertacija; Med.Fakultet; Sarajevo, 2010.*

15. Markopoulou A, Argyriou G, Charalampidis E, Koufopoulou A, Nestor A, Nanas S, et al. Time-to-treatment for critically ill-polytrauma patients in Emergency Department. *Health Science Journal*. 2013; 7(1):81-89.

16. Tscherne H, Regel G. *Trauma Management. Tscherne Unfallchirurgie*. Berlin: Springer. 1997; (1):5-13; (2):15-22; (9): 225-237; (11):257-297.

17. Sheridan RL. *The Trauma Handbook of the Massachusetts General Hospital*. Philadelphia: Lippincott, 2004; 4:50-70.

18. Carr B, Kaye A, Wiebe D, Gracias V, Schwab C, Reilly P. *Emergency*

department length of stay: a major risk for pneumonia in intubated blunt trauma patients. *J Trauma*. 2007; 63(1):9-12.

19. Emircan S, Ozguc H, Akkose Aydin S, Ozdemir F, Koksall O, Bulut M. *Factors affecting mortality in patients with thorax trauma*. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2011; 17(4):329-333.

20. Eid H, Barss P, Adam S, Torab F, Lunsjo K, Grivna M, et al. *Factors affectin anatomical region of injury, severity, and mortality for road trauma in a high-income developing country: lessons for prevention*. *Injury*. 2009; 40(7):703-307.

Koresponding autor

Gjulina Dedović Halilbegović

Klinički centar Univerziteta u Sarajevu

Klinika za urgentnu medicinu

Bolnička 25, 71000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

Polna i uzrasna struktura djece oboljele od plućnih opstruktivnih bolesti u Sarajevskom kantonu

Gender and Age Structure of Children Suffering from Obstructive Pulmonary Diseases in the Sarajevo Canton

Nedžad Prazina¹, Amina Asotić¹, Anela Šemsović²

¹Farmaceutsko zdravstveni fakultet, Travnik, Bosna i Hercegovina

²Medicinska škola Novi Pazar, Novi Pazar, Srbija

Abstract: This study analyzes the gender and age structure of children up to 18 years suffering from obstructive pulmonary disease in the Sarajevo Canton. Data have been collected at the pediatric clinic KC University of Sarajevo from the book of protocols in which people with asthma and bronchitis, who have requested medical assistance, have been registered. It has encompassed a period of 15 years with a sample of 34 016 patients and this is by far the most extensive research in this field. In the case of bronchitis, most vulnerable groups are children aged up to one year, figuring 13%, and then the other ones up to 10 years of age while after that age the number of patients decreases. Concerning the asthma's patients, the highest percentage is in children aged 10-18 years. Regarding gender structure of ill children with bronchitis, there were 62% boys and 38% girls, and 66% boys and 34% girls for asthma. It's concluded that in the Sarajevo Canton, boys are almost twice more likely to suffer from asthma and bronchitis than girls.

Key words: obstructive pulmonary diseases, asthma, bronchitis

Rezime: Ovim istraživanjem analizirana je polna i uzrasna struktura djece do 18 godina oboljele od opstruktivnih plućnih bolesti u Sarajevskom kantonu. Podaci su prikupljeni na Pedijatrijskoj klinici KC Univerziteta u Sarajevu iz knjiga protokola u kojima su evidentirani pacijenti oboljeli od astme i bronhitisa koji su zatražili ljekarsku pomoć. Obuhvaćen je period od 15 godina sa uzorkom od 33.780 pacijenata i ovo je do sada najobimnije istraživanje iz ove oblasti. Kad se radi o bronhitisu najugroženija skupina djece je uzrasta do jedne godine i na nju otpada 13%, a potom djeca do 10 godina starosti, dok poslije toga broj oboljelih opada. Kod astme, najviše oboljelih ima kod djece starosti od 10-18 godina. Što se tiče polne strukture oboljele djece od bronhitisa, u ukupnom uzorku na dječake otpada 62% a na djevojčice 38%. Kod astme, na dječake otpada 66% a na djevojčice 34% i možemo zaključiti da u sarajevskom kantonu dječaci skoro duplo češće obolijevaju od astme i bronhitisa nego djevojčice.

Ključne riječi: opstruktivne plućne bolesti, astma, bronhitis

Uvod

Bolesti respiratornog sistema, zadnjih nekoliko decenija, predmet su intenzivnih istraživanja sa

različitih aspekata. Razlog tome je to što su ove bolesti u samom vrhu strukture obolijevanja stanovništva širom planete. Podaci iz bijele knjige o alergiji u Evropi 1997. godine govore da se za

protekle dvije decenije procenat astmatične djece i adolescenata udvostručio, pa čak i utrostručio. Slična pojava registrovana je i u drugim industrijskim zemljama u svijetu (SAD, Australija, Japan). U većini zemalja sa visokim ekonomskim standardom stopa prevalencije dječije astme kreće se između 5 i 15% (3,4).

Jedan od bitnih aspekata izučavanja u ovoj oblasti jesu polna i usrasna struktura oboljelih, pogotovo kad se radi o djeci. Otkrivanjem uzroka različite prevalencije bolesti kod dječaka i djevojčica, kao i starosne strukture, dolazimo do značajnih informacija koje mogu pomoći u prevenciji ove bolesti, kao i u njenom adekvatnijem liječenju. Ono do čega se do sada došlo u istraživanjima jeste da je glavni uzrok toga što dječaci više oboljevaju nego djevojčice, skoro duplo više, to što je do puberteta u dječaka povećan mišićni tonus i moguće veći nivo imunoglobulina E (2).

Materijal i metode

Za izradu ovog rada korišteni su podaci sa Pedijatrijske klinike Kliničkog Centra Univerziteta u Sarajevu. Podaci su prikupljeni iz knjiga protokola u koje su registrovani svi pacijenti školskog uzrasta koji su se obratili za lječničku pomoć. Iz protokola su uzeti svi raspoloživi podaci koji su od značaja za ovo istraživanje, a koji se odnose na vrstu bolesti, pol i starost pacijenata.

Za ovo istraživanje uzeti su u obzir samo pacijenti rođeni i nastanjeni na području Kantona Sarajevo. Uzrasna struktura pacijenata je bila od 3 dana do 18 godina.

Metod koji je korišten u dobijanju podataka o hroničnim plućnim bolestima bio je retrospektivna analiza za 15-ogodišnji period (1997-2011). Posmatrani su sljedeći oblici htoničnog bronhitisa u

uzorku istraživanog stanovništva: (i) *Bronhitis chronica simplex*; (ii) *Bronhitis chronica obstructiva*; (iii) *Bronhitis chronica mukopurulenta*; te (iv) *Asthma bronhalae*.

Prikupljeni podaci su obrađivani korištenjem uobičajenih statističkih metoda. Osnovni ciljevi istraživanja bili su: (1) utvrditi polnu strukturu djece oboljele od astme i bronhitisa; (2) utvrditi starosnu strukturu djece oboljele od astme i bronhitisa; i (3) identificirati najrizičnije skupine djece za obolijevanje od plućnih opstruktivnih bolesti (POB) i procjeniti adekvatne ekološko-zdravstvene mjere u cilju bolje prevencije i terapije POB;

Rezultati

Ovo istraživanje je sprovedeno na uzorku od 33.780 pacijenata koji su se obratili za liječničku pomoć sa nekom od posmatranih POB u periodu od 15 godina na teritoriji Kantona Sarajevo, koji naseljava oko 400.000 stanovnika što je blizu 30% stanovništva Federacije Bosne i Hercegovine. U kantonu Sarajevo je, za istraživani period, evidentirano 26.830 oboljele djece od bronhitisa i 6.958 od astme.

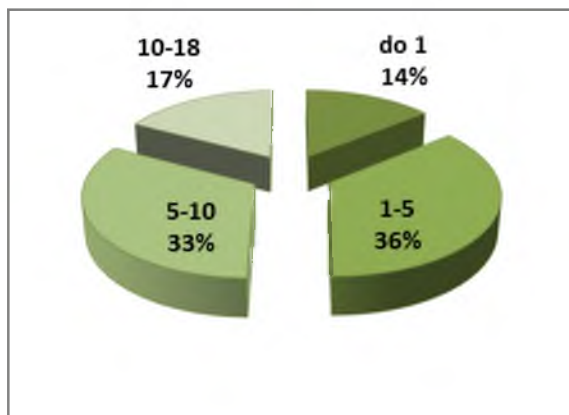
U tabeli 1 prikazani su rezultati istraživanja obolijevanja od bronhitisa i astme po uzrasnim skupinama. Oboljeli pacijenti su razvrstani u četiri skupine starosti i to do jedne godine starosti, zatim od jedne do pet godina starosti, slijedi grupa od 5 do 10 godina starosti i na kraju grupa od 10 do 18 godina. Cilj je bio utvrditi koja je dječija uzrasna grupa najosjetljivija na obolijevanje od POB. Za nekoliko godina nisu nađeni kompletni podaci o broju oboljelih, tako te godine nisu ni uzete u obzir. To međutim, ne utiče u značajnoj mjeri na ukupne rezultate istraživanja pošto je uzet veliki vremenski interval i što je uzorak bio veliki.

Tabela 1. Učestalost bronhitisa i astme kod djece u sarajevskom kantonu

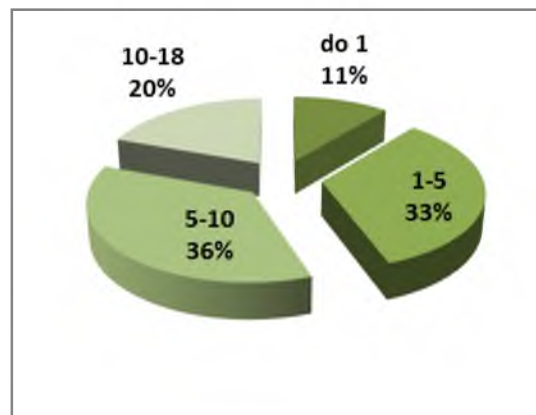
Year	Bronhitis	Astma	Bronhitis		Astma	
			♂	♀	♂	♀
1997	1792	926	1077	680	605	319
2000	1264	821	788	476	584	237
2001	1460	551	936	524	370	181
2002	2515	408	1616	899	270	138
2006	3016	1133	1902	1114	722	411
2007	2848	1270	1741	1107	848	422
2008	3796	402	2315	1481	246	156
2009	3531	625	2175	1356	421	204
2010	3955	415	2515	1440	266	149
2011	2653	407	1710	943	232	175
SUMA	26830	6958	16775	10020	4564	2392
PROSJEK	2683	695,8	167,7	100,2	456,4	239,2

U strukturi muške djece oboljele od bronhitisa, najveći broj oboljelih je bio u prvih 10 godina starosti (Grafikon 1). Kod ženske djece oboljele od bronhitisa, najveći broj oboljelih djevojčica je, takođe, bio u uzrastu do 10 godina (Grafikon 2).

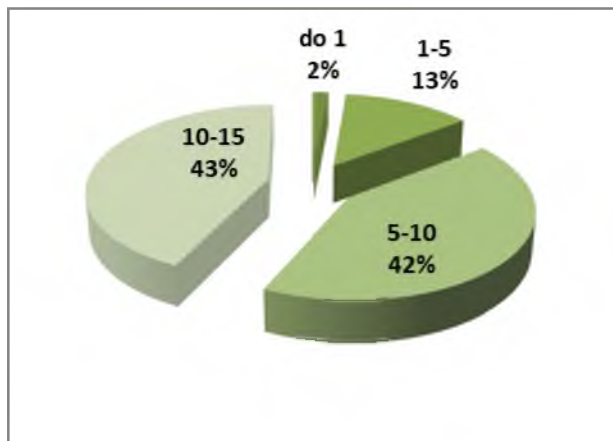
U strukturi muške djece oboljele od astme, najviše oboljelih dječaka je bilo između 5. i 15. godine starosti (Grafikon 3), a slična starosna struktura je utvrđena i za djevojčice (Grafikon 4).



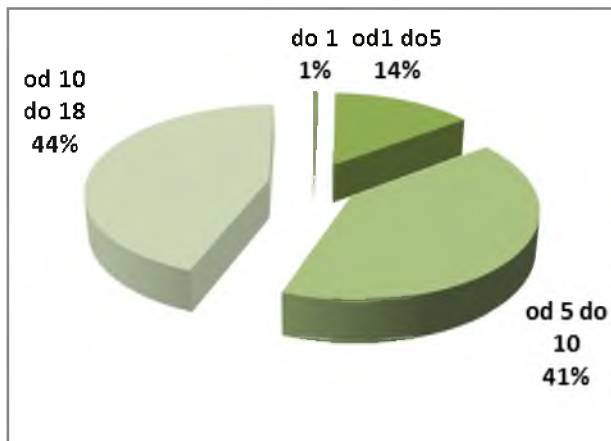
Grafikon 1. Starosna struktura muške djece oboljele od bronhitisa



Grafikon 2. Starosna struktura ženske djece oboljele od bronhitisa



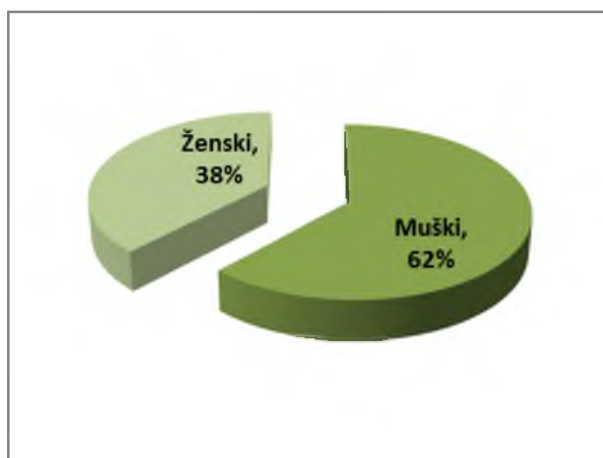
Grafikon 3. Starosna struktura muške djece oboljele od astme



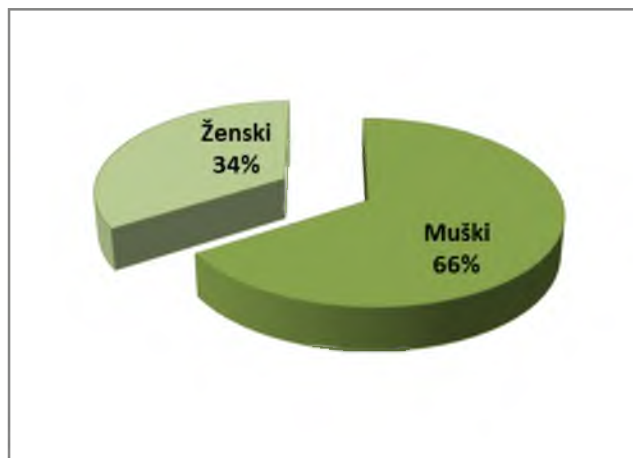
Grafikon 4. Starosna struktura ženske djece oboljele od astme

Što se tiče polne strukture oboljele djece, utvrđeno je da je u ukupnom uzorku bilo 62% muških i 38% ženskih pacijenata oboljelih od bronhitisa (Grafikon 5). Dakle, od bronhitisa su mnogo češće obolijevali dječaci nego djevojčice,

što je, inače, karakteristično i za druge zemlje širom planete. Kad je u pitanju astma, ova razlika je još ubjedljivija - u ukupnom uzorku bilo je 66% oboljelih dječaka, dok je oboljelih djevojčica bilo skoro duplo manje (Grafikon 6).



Grafikon 5. Polna struktura djece oboljele od bronhitisa



Grafikon 6. Polna struktura djece oboljele od astme

Diskusija

U ovom istraživanju došlo se do interesantnih podataka o polnoj i starosnoj strukturi djece oboljele od astme i bronhitisa. Kada je riječ o bronhitisu, najugroženija populacija djece je do 1 godine starosti i kod oba pola i kreće se od 11% kod djevojčica do 14% kod dječaka. Ova uzrasna skupina je najranjivija i treba joj posvetiti posebnu pažnju, pogotovo u zimskom periodu kada se najviše i obolijeva. U širem smislu, ugrožena su i sva druga djeca do 10 godina starosti jer u ukupnoj strukturi oboljelih na njih otpada 83% (Grafikoni 1 i 2). Dakle poslije desete godine obolijevanje od bronhitisa je znatno rjeđe.

Kod astme je nešto drugačija situacija: najugroženija populacija djece je od 10-18 godina starosti (Grafikoni 3 i 4). Kod nas je praksa pokazala da se astma rijetko dijagnosticira kod male djece iako bi to pomoglo u njenom pravovremenom liječenju. To je posebno značajno kod djece čiji roditelji već boluju od ove bolesti.

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđena je korelacija između pola i starosne strukture. Slični podaci su dobijeni i u drugim istraživanjima (1). Što se tiče polne strukture oboljele djece kad se radi o bronhitisu, u ukupnom uzorku 62% su bili dječaci dok je djevojčica bilo 38%. Kao što je već pomenuto ovo je inače svjetski trend, a sam uzrok ovalike razlike pripisuje se različitim fiziološkim karakteristikama između polova. Kod astme je ješ veća razlika, pa je muških bilo 66%, a ženskih pacijenata 34%. Ova se razlika postepeno gubi u pubertetu tako da je kod odraslih približno ujednačen broj oboljelih u oba pola.

Na osnovu ovog istraživanja dobijena je jasna slika o polnoj i starosnoj strukturi oboljele djece od POB u Kantonu Sarajevo, a slobodno se rezultati mogu primjeniti i na cijelu BiH. Dobijeni rezultati mogu poslužiti u svrhu izrade planova preventivnog djelovanja radi smanjivanja

obolijevanja djece, obraćanjem posebne pažnje najugroženijim populacijama, posebno onima koja imaju genetičku predispoziciju.

Ovo istraživanje se nije direktno bavilo samim uzrocima koji dovode do ovalikih razlika u polnoj i uzrasnoj strukturi oboljelih ali dobijeni rezultati mogu biti dobra polazna osnova za istraživanje u tom smjeru.

Zaključak

Ovim istraživanjem je utvrđeno da u Sarajevskom kantonu dječaci skoro duplo češće obolijevaju od POB nego djevojčice. To je posebno izraženo u uzrastu do puberteta, dok se kasnije ta razlika gubi.

Najugroženija populacija djece za obolijevanje od bronhitisa su djeca do jedne godine a u širem smislu do desete. Poslije desete godine se smanjuje učestalost obolijevanja.

Najveća prevalencija astme kod djece je u uzrastu od 10 i više godina.

Ono što treba preduzeti kako bi se obolijevanje djece od astme i bronhitisa smanjilo jeste usmeravanje posebne pažnje na rizične grupe i preduzeti sve moguće preventivne mjere.

Literatura

1. Clifton VL, Murphy VE. *Maternal asthma as a model for examining fetal sex-specific affects on maternal physiology and placental mechanisms that regulate human fetal growth. Placenta, 2004; 25(Suppl A):45-52.*
2. Gissler M, Järvelin M-R, Louhiala P, Hemminki E. *Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. Acta Paediatrica, 2007; 88(3):310-314.*

3. *Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ, 2002; 51:1.*
4. *Prazina N, Redžić A. The frequency of res-piratory diseases in children of Sarajevo Canton in relation to environmental quality. ANUBIH Special editions, 2011; CXLIX:135-142.*

Koresponding autor

Nedžad Prazina

Farmaceutsko-zdravstveni fakultet Travnik

Bosna i Hercegovina

E-mail: prazina@gmail.com

Lijekovi koji djeluju na živčani sustav

Drugs that affect nervous system

Ivana Lučić¹, Božo Banjanin¹, Anela Šemšović²

¹Farmaceutsko zdravstveni fakultet Travnik, Slavka Gavrančića 17c, Travnik, Bosna i Hercegovina

²Medicinska škola Novi Pazar, Novi Pazar, Srbija

Abstract: Function of brain represents a single most important physiological aspect that determines the difference between humans and other species. Dysfunction of brain represent the greatest concern for human society and the field in which pharmacological intervention plays a key role. There are many drugs that are used for the treatment of central nervous system. General anaesthetics can cause surgical anaesthesia, anxiolytics and sedative-hypnotics are used as sedatives and tranquilizers, antipsychotics and antidepressants for the treatment of mental illness, antiepileptics for the treatment of various forms of epilepsy, etc.

Key words: central nervous system, drug synthesis, drug activity

Rezime: Funkcija mozga predstavlja pojedinačno najvažniji fiziološki aspekt koji određuje razliku između ljudske i ostalih vrsta. Poremećaji funkcije mozga predstavljaju najveću brigu za ljudsko društvo i polje u kome farmakološka intervencija igra ključnu ulogu. Mnogo je lijekova koji se upotrebljavaju za liječenje bolesti središnjeg živčanog sustava. Općim anestetikima izaziva se kirurška anestezija, anksiolitici i sedativi-hipnotici se koriste za smirenje i uspavljivanje, antipsihotici i antidepressivi za liječenje duševnih bolesti, antiepileptici za liječenje različitih oblika epilepsije itd.

Ključne riječi: središnji živčani sustav, sinteza lijekovi, djelovanje lijekova

Uvod

Već odavno postoji interes da se što više dozna o promjenama u središnjem živčanom sustavu. Kad bi se upoznao mehanizam djelovanja svih lijekova to bi omogućilo i racionalnu potragu za još boljim i specifičnijim lijekovima, a također bismo doznali mnogo toga i o samim bolestima središnjeg živčanog sustava koje su, često, zagonetka.

Ciljevi istraživanja

- razmotriti mehanizme djelovanja lijekova;

- razmotriti najznačajnije skupine lijekova koji djeluju na živčani sustav;
- razmotriti razvoj strategija za liječenje bolesti.

Podjela živčanog sustava i lijekovi koji djeluju na živčani sustav

Živčani sustav se može podijeliti na:

- 1) *autonomni živčani sustav* koji čine simpatikus i parasimpatikus;
- 2) *periferni živčani sustav* koji čine moždani i moždinski živci;
- 3) *središnji živčani sustav* kojem pripadaju mozak i kralježična moždina
Lijekovi koji djeluju na simpatikus mogu biti:

- lijekovi koji djeluju na adreno-receptore: simpatomimetici, simpatolitici;
- lijekovi koji utječu na noradre-nergične neurone (sinteza, pohrana, otpuštanje noradrenalina).

Simpatomimetici, djelimično ili u potpunosti, oponašaju djelovanje adrenalina ili noradrenalina. Obje vrste simpatomimetskih lijekova aktiviraju adrenergične receptore. Simpatomimetski lijekovi su derivati β - feniletilamina (6).

Lijekovi koji djeluju na parasimpatikus mogu biti:

- kolinomimetici (parasimpatomimetici): posredni i neposredni;
- antikolinergici (parasimpatolitici).

Neposredni kolinomimetici se izravno vezuju za muskarinske i nikotinske receptore i stimuliraju ih. Ove tvari se dijele na estere kolina i prirodne alkaloida. Među antikolinergičnim lijekovima najveće kliničko značenje imaju blokatori kolinergičnih receptora. Dije se na blokatore muskarinskih, te blokatore nikotinskih receptora (8).

Lijekovi koji djeluju na periferni živčani sustav mogu biti:

- *lijekovi koji djeluju na kolinergijsku neurotransmisiju*: muskarinski agonisti (acetilkolin, betanekol, pilokarpin), muskarinski antagonisti (atropin, hioscin), nikotinski agonisti, nikotinski antagonisti, inhibitori acetilkolinesteraze (edrofonij, piridostigmin);
- *lijekovi koji djeluju na adrenergijsku neurotransmisiju*: lijekovi koji djeluju na sintezu, pohranu (rezerpin) i oslobađanje NA, agonisti adreno-receptora (adrenalin, izoprenalin, efedrin), antagonisti adrenoreceptora.

Središnji živčani sustav, *pars centralis systematis nervosi*, obuhvaća mozak i kralježičnu moždinu. U njima se nalaze područja ispunjena pretežno živčanim stanicama (siva tvar) i područja ispunjena

mijeliniziranim živčanim vlaknima (bijela tvar) (37).

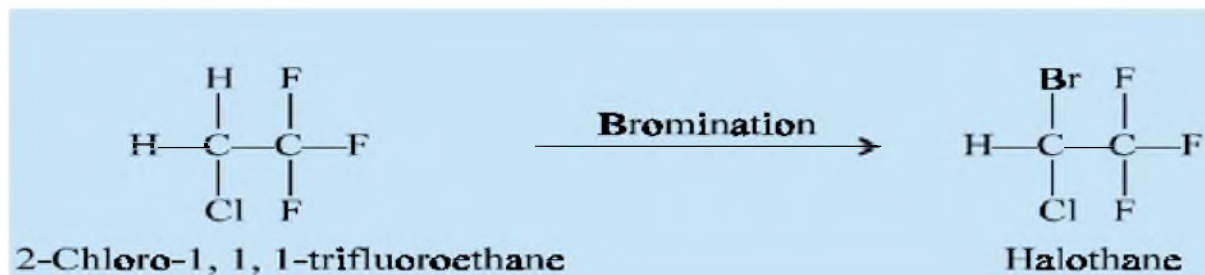
Lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav (SZS):

- opći i lokalni anestetici - za uvođenje i održavanje opće anestezije;
- analgetici - za liječenje jakih bolova;
- antiepileptici - za liječenje epilepsije;
- antiparkinsonici - za liječenje Parkinsonove bolesti;
- antipsihotici - za liječenje jakih psihoza;
- anksiolitici - za liječenje anksioznosti;
- sedativi i hipnotici - za smirenje i uspavlivanje;
- antidepresivi - za liječenje depresija i depresivnih poremećaja;
- stimulansi SZS i psihotomimetici - ekscitatori središnjeg živčanog sustava;
- lijekovi protiv demencije - za liječenje Alzheimerove bolesti.

Opći anestetici

Opći anestetici su grupa lijekova koja uzrokuje gubitak svijesti i, također, gubitak svih osjeta. Primjenjuju se sistemski i efekt postižu djelovanjem na SZS. Opći anestetici dijele se u dvije velike grupe: inhalacijski i intravenozni anestetici. Za razliku od drugih lijekova, inhalacijski anestetici, koji obuhvaćaju različite supstance kao što su halotan, azotni oksidul i ksenon, ne pripadaju ni jednoj poznatoj kemijskoj klasi. Većina studija ukazuje da su smanjeno oslobađanje transmitora i smanjen post-sinaptički odgovor dva glavna mehanizma učinka anestezije na SZS. Do sada je dokazano da većina anestezika djeluje na receptore GABA-A, vezane za kloridne kanale.

Najznačajniji inhalacijski anestetici su halotan, izofluran i sevofluran (9).



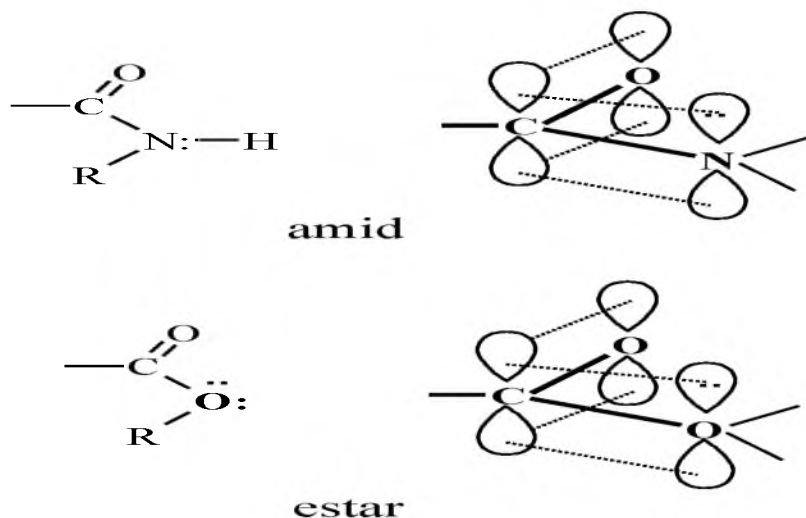
Slika 1. Sinteza halotana

Intravenski anestetici se najčešće upotrebljavaju za uvod u opću anesteziju. Postoji više lijekova i skupina lijekova koji se upotrebljavaju kao intravenski anestetici. Barbiturati su najznačajnija skupina.

Lokalni anestetici

Lokalni anestetici su lijekovi koji prouzrokuju neosjetljivost određenog dijela

tijela pri potpuno očuvanoj svijesti. Većina lokalnih anestetika sadrži jednu lipofilnu grupu (najčešće aromatični prsten), koja je povezana lancem estarskog ili amidnog tipa sa bočnom grupom koja se ionizira. Estarsku strukturu imaju sljedeći anestetici: kokain, prokain, tetrakain i benzokain. Amidnu strukturu imaju: lidokain, mepi-vakain, bupivakain, etidokain i prilokain (3).



Slika 2. Bioizosterija amidske i estarske funkcionalne grupe

Analgetici

Lijekovi protiv bola dijele se u dvije osnovne skupine: opioidne analgetike i analgetike-antipiretike (neoploidne analgetike). Neoploidni analgetici kemijski su heterogene supstance, no njihovo djelovanje se temelji na zajedničkom meha-

nizmu djelovanja, a to je inhibicija sinteze prostaglandina djelovanjem na enzim ciklo-oksigenazu (COX-1 i COX-2). Opioidni analgetici analgetski učinak postižu vezi-vanjem na specifične opioidne receptore u SŽS, gdje sprječavaju prijenos bolnih impulsa.

U opioidne (narkotičke analgetike) ubrajaju se:

- *alkaloidi opijuma i njihovi polusintetski derivati* (morfin, kodein, diacetil-morfin);
- *sintetski analgetici* (petidin, metadon, pentazocin i dr.).

U neopioidne (antipiretičke) analgetike ubrajaju se: *acetilsalicilna kiselina, paracetamol, aminofenazon, fenilbutazon*.

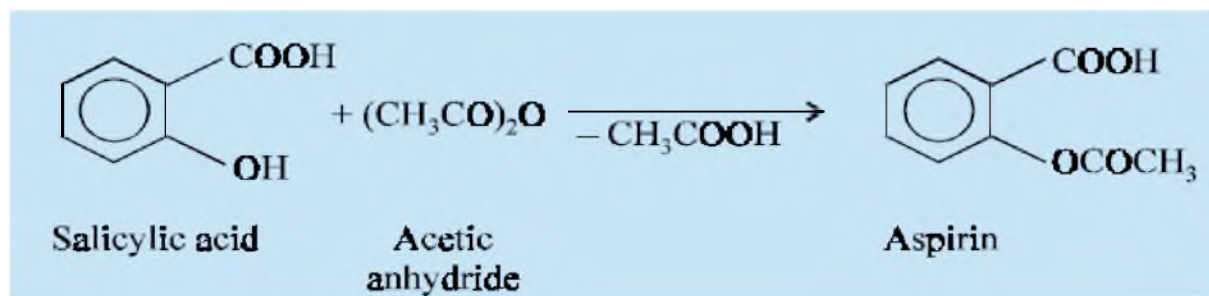
Svi opiodi, u manjoj ili većoj mjeri, prouzrokuju stvaranje ovisnosti, dok antipiretički analgetici nemaju to svojstvo (12).

Antipiretički analgetici se primjenjuju za liječenje blagih do umjereno jakih bolova. Analgetičko djelovanje neopioidnih

analgetika je slabije od djelovanja opioidnih analgetika.

Mehanizam analgetičkog i protuupalnog djelovanja temelji se na inhibiciji sinteze prostaglandina, a antipiretičkog pre-ko centra za regulaciju temperature u hi-potalamusu. Na ove analgetike ne razvija se tolerancija niti ovisnost, a kronično uzimanje može uzrokovati znatne nus-pojave.

Neopioidni (antipiretički) analgetici su svrstani u četiri grupe: salicilati, pirazoloni, paracetamol i noviji antiinflamatorni lijekovi. Salicilati su derivati salicilne kiseline. Daleko najvažniji lijek među salicilatima jest acetilsalicilna kiselina – aspirin (4).



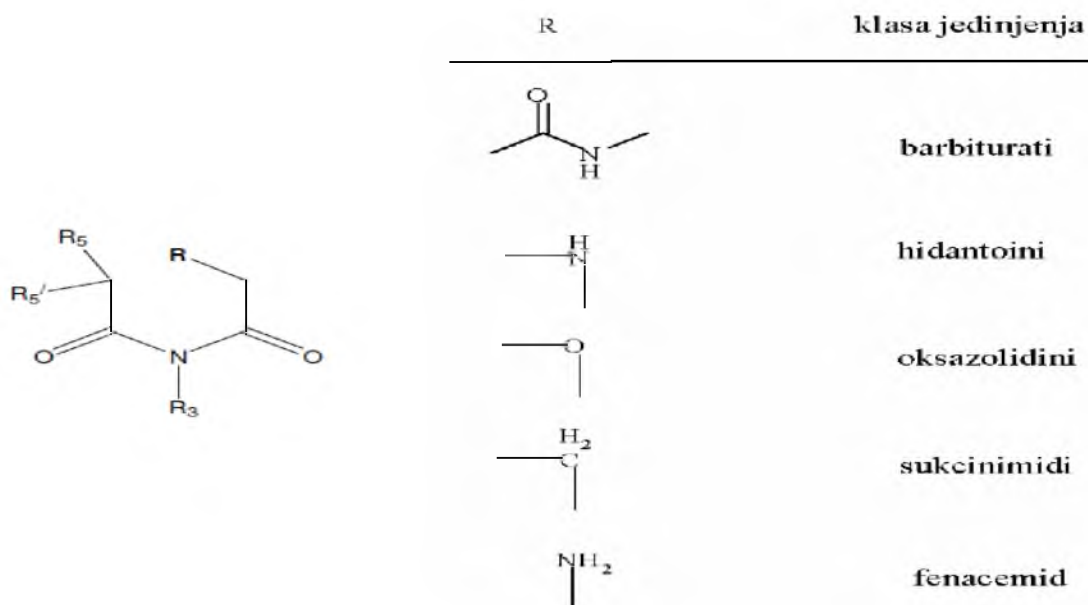
Slika 3. Sinteza aspirina

Paracetamol ima analgetičko i antipiretičko, ali nema antiinflamatorno djelovanje. On je posebno indiciran u slučajevima kada bolesnici ne podnose acetilsalicilnu kiselinu.

Antiepileptici

Epilepsija je bolest središnjeg živčanog sustava praćena epizodnim napadajima, koje karakteriziraju poremećaji motorike, kao i senzornih, autonomnih i psihičkih funkcija, a pojavljuje se u oko 1% pu-

čanstva (3). Od 16 glavnih antiepileptičkih lijekova, njih 13 može se klasificirati u pet kemijskih grupa: **barbiturati** (fenobarbiton, metilfenobarbiton), **hidantoini** (fenitoin), **oksazolidini** (trimetadion), **sukcinimidi** (etosuksimid, fensuksimid), **acetilureje**. Za sve ove grupe lijekova je zajedničko da u sebi sadrže heterociklički prsten sa različitim tipovima bočnih supstituenata. Najvažniji lijekovi u terapiji epileptičkih napada su fenitoin, karbamazepin i fenobarbiton (17).



Slika 4. Klasa jedinjenja antiepileptika

Antiparkinsonici

Parkinsonova bolest je progresivno oboljenje koje se karakterizira poremećajima pokretljivosti. Najčešće je idiopatskog porijekla, ali može biti i posljedica virusnih infekcija, ili može biti izazvana lijekovima koji smanjuju količinu dopamina u središnjem živčanom sustavu.

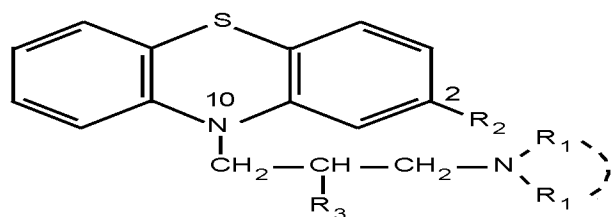
U liječenju Parkinsonove bolesti se koriste sljedeći lijekovi: *lijekovi za povećanje koncentracije dopamina - levodopa, dopaminergički agonisti, lijekovi koji oslobađaju dopamin, antagonisti acetilkolina* (37).

Levodopa je prethodnik dopamina koji se, pomoću enzima dekarboksilaze, pretvara u dopamin. Kao aminokiselina i prekursor dopamina prodire u mozak, gdje se metabolizira u aktivni dopamin. Samo mali postotak primijenjene doze, svega 1-3%, ulazi u mozak gdje se dalje dekarboksilira u dopamin, što je inače cilj terapije (17).

Antipsihotici

Psihoza je ozbiljna i teška kronična duševna bolest s relativno visokom učestalošću od oko 1% u općoj populaciji. Glavne kategorije antipsihotika su: klasični, „tipični“ antipsihotici i noviji, „atipični“ antipsihotici (45). U kemijskom pogledu, antipsihotici se mogu podijeliti na sljedeće grupe: *derivati fenotiazina, derivati tio-ksantena, derivati butirofenona, ostali derivati sa raznovrsnom strukturom* (12). Svi antipsihotici su blokatori D2 receptora, iako u različitom postotku. Smatra se da nema antipsihotičnog učinka ukoliko je okupiranost D2 receptora manja od 50%.

Klorpromazin je jedan od prvih sintetiziranih antipsihotika. Pripadnik je skupine fenotiazina. Butirofenoni se razlikuju kemijski od drugih neuroleptika, ali su farmakološki vrlo slični fenotiazinima sa piperazinom u bočnom lancu. Najpoznatiji predstavnici ove grupe lijekova su *haloperidol, droperidol i penfluridol* (32).



Slika 5. Opća strukturna formula fenotiazinskih antipsihotika

Anksiolitici

Anksiolitici su među najčešće propisivanim lijekovima. Anksiolitici su lijekovi koji se koriste za ublažavanje laganih psihičkih poremećaja. Ponašaju se kao antikonvulzivi, centralni miorelaksansi i centralni antihipertenzivi (37). Grupi anksiolitika pripadaju:

- *benzodiazepini* (diazepam, oksazepam, medazepam, bromazepam, alprazolam, lorazepam);
- *karbamati* (meprobamat) - nisu preporučljivi;
- *azaspirodekandioni* (buspiron).

Diazepam je benzodiazepinski preparat sa širokim područjem djelovanja. Djeluje anksiolitički, miorelaksirajuće i antikonvulzivno. Nakon vezivanja diazepama na receptor povećava se funkcija neurotransmitora GABA, a također i inhibicija u SŽS.

Sedativi i hipnotici

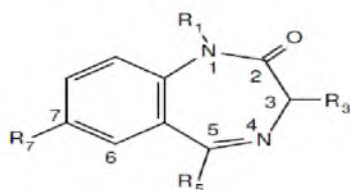
Nesanica je definirana kao trajna teškoća spavanja koja ometa dnevne funkcije organizma. Mogu je izazvati psihički poremećaji, neuredan život, a najopasnija je nesanica nepoznatog po-

rijekla (4). Po kemijskom sastavu, sedativi i hipnotici se mogu podijeliti na sljedeći način:

- *benzodiazepini*: klordiazepoksid, nitrazepam, flurazepam, midazolam, lorazepam, triazolam;
- *barbiturati*: fenobarbiton, metilfenobarbiton, ciklobarbiton, pentobarbiton;
- *ostali sedativi i hipnotici*: kloral-hidrat, glutetimid, bromidi i dr.

Benzodiazepini se, općenito, dobro podnose, učinkoviti su hipnotici, pa se rabe u liječenju poremećaja spavanja.

Farmakokinetičke osobine pojedinog benzodiazepina određuju i indikaciju za primjenu. Bez obzira na široku primjenu benzodiazepina, njihova primarna indikacija ostaju anksiozni poremećaji. Prvi benzodiazepin patentiran 1959. godine bio je klordiazepoksid, a promjenom pojedinih radikala na tim tricikličnim spojevima dobiven je veliki broj benzodiazepinskih spojeva - diazepam, bromazepam, lorazepam, medazepam i drugi (16). U grupi alkohola, kao hipnotici, terapijski značaj imaju tercijarni alkoholi, kao i nezasićeni halogeni derivati tercijarnih alkohola.



Naziv	R ₁	R ₃	R ₅	R ₇
Nitrazepam	H	H	C ₆ H ₅	NO ₂
Lorazepam	H	OH	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	Cl
Flurazepam	-CH ₂ CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	H	<i>o</i> -F-C ₆ H ₄	Cl

Slika 6. Derivati benzodiazepina

Antidepresivi

Depresija je najčešći afektivni poremećaj, koji se kreće od vrlo blagog stanja koje se graniči s normalnim, pa sve do ozbiljnih (psihotičnih) depresija, koje su praćene halucinacijama i deluzijama (12).

Antidepresivi su skupina lijekova vrlo različitog mehanizma djelovanja i strukture, sa zajedničkim svojstvom da kod visokog postotka depresivnih osoba dovode do djelomičnog ili potpunog povlačenja de-presivnih simptoma (14).

Svi antidepresivi se mogu podijeliti u četiri grupe: triciklični i ciklični antidepresivi, inhibitori unosa serotonina, i inhibitori MAO. Triciklični i ciklični antidepresivi, inhibitori unosa serotonina, kao i inhibitori MAO, povećavaju koncentraciju nekih neurotransmitera u sinaptičkoj pukotini, a to se ponajprije odnosi na monoamine serotonin i noradrenalin.

Antidepresivi djeluju ne samo preko monoaminskih receptora, nego i preko kolinergičnih, histaminskih i drugih receptora. (3)

Lijekovi protiv demencije

Demencija predstavlja stečeno ili permanentno sniženje dvije ili više intelektualnih funkcija. Postoji više tipova demencije, a najčešće su Alzheimerovog tipa (AD) i vaskularna demencija (VD).

Donepezil je reverzibilni inhibitor kolinesteraze koji je registriran u terapiji blage i umjereno teške Alzheimerove demencije. Pokazao se efikasnim u liječenju vaskularne demencije koja je drugi najčešći uzročnik demencije.

Rivastigmin je reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze sa središnjim djelovanjem. Koristi se za simptomatsko liječenje blaže do srednje teške Alzheimerove demencije, te za simptomatsko liječenje blage do umjereno teške demencije u bolesnika s Parkinsonovom bolesti (4).

Stimulansi SZS i psihotomimetici

To su lijekovi koji u prvom redu stimuliraju SZS, uz brojne druge učinke, pa se često nazivaju i ekscitatorima SZS (3).

Oni se dijele u tri velike grupe:

- konvulzivi i respiratorni stimulansi;
- psihomotorni stimulansi;
- psihotomimetski lijekovi.

Konvulzivi i respiratorni stimulansi kemijski su raznolika grupa jedinjenja sa mehanizmima dejstva koja, sa nekim izuzecima, nisu baš najjasnija (12).

Psihomotorni stimulansi - Nazivom je obuhvaćena skupina spojeva koji su heterogeni i po kemijskom sastavu i po far-

makološkim učincima. Njihovo je značenje više toksikološko nego terapijsko (3).

Psihotomimetici su supstance i lijekovi koji mogu prouzrokovati halucinacije. Najpoznatije supstance i lijekovi iz ove grupe su: LSD (dietilamid lizerginske kiseline), salvinorini, modafinil, fenciklidin i njegovi derivati, kanabis (11).

Psihofarmaci su lijekovi koji, uz svoje specifičnosti, trebaju biti posebno tretirani zbog činjenice da su namijenjeni duševnim bolesnicima koji mogu biti u stanju nemogućnosti slobodnog opredjeljenja za uzimanje ili neuzimanje tih lijekova.

Zakonom o suzbijanju zlouporabe opojnih droga reguliraju se razni postupci koji mogu dovesti do zlouporabe droga, a u svrhu sprječavanja zlouporabe opojnih droga (38).

Diskusija

Poznat je veliki broj supstanci koje djeluju na SŽS i u stanju su da promijene njegove osnovne funkcije. Među ovim supstancama nalaze se lijekovi koji imaju značajnu praktičnu medicinsku primjenu, kao što su opći anestetici, analgetici, sedativi, hipnotici, antipsihotici i drugi. Međutim, mnoge supstance sa učinkom na SŽS ne uzimaju se iz medicinskih razloga, ali je njihova primjena socijalno prihvaćena u najvećem broju suvremeno organiziranih društava. Takvi su, na primjer, kofein, alkohol i nikotin. Izvjestan broj lijekova i drugih supstanci stvaraju psihičku i fizičku ovisnost, sa mogućim posljedicama po zdravlje pojedinaca, ali i čitavog društva. To je razlog da se primjena takvih lijekova može prakticirati samo uz visoku profesionalnu spremnost, ili se pak mora i zakonski ograničavati.

Zaključak

SŽS je funkcionalno mnogo složeniji od drugih sustava u organizmu, i to otežava razumijevanje efekata lijekova. Veza između ponašanja pojedinačne stanice i organa kao cjeline mnogo je manje direktna u mozgu nego, na primjer, u srcu ili bubregu.

Većina neuroaktivnih lijekova djeluje tako što stupa u interakciju sa kemijskim signalima koji su u osnovi funkcioniranja mozga.

Literatura

1. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine. (2013). *Registar lijekova Bosne i Hercegovine*.
2. Beale JM, Block JH. *Wilson and Gisvold's textbook of Organic medicinal and pharmaceutical chemistry 12th ed.* USA: Wolters Kluwer, 2011.
3. Bulat M, Geber J, Lacković Z. *Medicinska farmakologija*. Zagreb: Školska knjiga, 1999.
4. Francetić I. *Farmakoterapijski priručnik (šesto izdanje)*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.
5. Guyton A G. *Medicinska fiziologija*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1988.
6. Jadrijević-Mladar Takač M *Farmaceutska kemija*. Zagreb: Farmaceutsko- biokemijski fakultet, 2008.
7. Janicak P, Davis J. *Principles and practice of Psychopharmacotherapy*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2001.
8. Kalir A, Edery H, Pelah D. *Medicinal Chemistry*. 1969.
9. Kar A. *Medicinal chemistry*. 4th ed. New Delhi: New Age International, 2006.

10. Keros P, Andreis I, Gamulin M *Anatomija i fiziologija*. Zagreb: Školska knjiga, 1991.
11. Petrović S, Maksimović Z, Kundaković T. *Analiza sastojaka biljnih droga: priručnik za teorijsku u praktičnu nastavu iz predmeta Farmakognozija*. Beograd: Farmaceutski fakultet, 2013.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter M, Moore PK. *Farmakologija (peto izdanje)*. Beograd: Data status, 2005.
13. Samaržija I. *Farmakologija: Vježbe iz farmakologije*. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2002.
14. Stahl SM *Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
15. Stahl SM *Stahl's essential psychopharmacology*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2008.
16. Smith D, Wesson DR. *The benzodiazepines: current standards for medical practice*. Boston: MTP Press, 1985.
17. Varagić VM, Milošević MP. *Farmakologija*. Beograd: Elit medica, 2012.
18. *Zakon o lijekovima i medicinskim sredstvima (Službeni glasnik Bosne i Hercegovine, br. 58/08)*.
19. Agundez J, Martinez C. *Pharmacogenomics in Aspirin Intolerance*. *Curr. Drug Metab.* 2009.
20. Bort R, Mace K. *Biochemical Pharmacology: Metabolism of Diclofenac*, 1999.
21. Buchi J, Perlia X. *Design of local anesthetics*. In: Ariens EJ. (ed). *Drug design*. New York: Academic Press, 1972.
22. Božić F. (n.d.). *Lijekovi s djelovanjem na periferni živčani sustav [online]*. Zagreb: Veterinarski fakultet. Dostupno na: www.jelena-suran.com/predavanja/3.%20Lijekovi%20s%20djelovanjem%20na%20PZS.pdf [31.07.2014]
23. Copolov DL, Link CG. *A multicentre, double blind, randomized comparison of quetiapine*. *Psychological Medicine*. 2000.
24. Davis JM, Chen N, Glick ID. *A meta analysis of the efficacy of second generation antipsychotics*. *Arch gen Psychiatry*. 2003 .
25. Dawkins K, Liberman BD. *Antipsychotics: Past and future*. *Schizophrenia Bulletin*. 1999.
26. Domino EF. *PCP (Phencyclidine): Historical and current perspectives*. USA: NPP Books, 1981.
27. *Diagnostic and statistical manual of disorders, fourth edition (1995)*. DSM – IV TM, International version with ICD – 10 codes. American Psychiatric Association. Washington, DC.
28. *Farmakologija 2: Lekovi za lečenje demencije*. (n.d.). Dostupno na: <http://farmaceuti.com/tekstovi/farmakologija-2/lekovi-za-lecenje-demencije/> [25.08.2014]
29. Fleischhacker W *Clozapine: A comparison with other novel antipsychotics*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999.
30. Frankle WG, Laurelle M *Ann Nuci Med*, 16(7). 2002.
31. Goren JL, Levin GM. *Quetiapine, an atypical antipsychotic*. *Pharmacotherapy*, 18(6). 1998.
32. Herceg M *Uloga vrste antipsihotika i drugih čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika nakon prve epizode shizofrenije*. *Disertacija*. Zagreb: Medicinski fakultet, 2010.
33. Hotujac Lj, Rušinović M, Subotičanec S. *Novi antipsihotici*. *Medicus* 11(2). 2002.
34. Ilić N, Brković D., Petrović, S. (2010). *Sinteza i karakterizacija fenciklidina i njegovih derivata*. Beograd: Tehnološko-metalurški fakultet.
35. Joksović D. (n.d.). *Farmakologija centralnog nervnog sistema [online]*. Beograd: Farmaceutski fakultet. Dostupno na:

- www.docstoc.com/docs/158555933/OS_NOVI-FARMAKOLOGIJE-I-TOKSIKOLOGIJE [13.07.2014]
36. Kinon BJ, Lieberman JA. *Mechanisms of action of atypical antipsychotics drugs. Psychopharmacology* 124(1). 1996.
37. *Lekovi za bolesti nervnog sistema* (2008). Anon. Dostupno na: <http://www.stetoskop.info> [31.07.2014]
38. *Medicus* (2002). Vol. 11, No. 2.
39. Petrik J. *Hormoni srži nadbubrežne žlijezde*. Zagreb: Farmaceutsko-bioke-mijski fakultet, 2012.
40. Pilowsky LS, Bussato GF, Taylor M, i sur. *Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novo atypical antipsy-chotic olanzapine. J Psychopharm*, 1996.
41. Runichoue (2013). *Lijekovi za liječenje poremećaja pokreta*. Dostupno na: <http://perpetuum-lab.com.hr/> [14.08.2014]
42. Sinanović O. *Ovisnost o psihoaktivnim supstancama i medicina rada*. Tuzla: Medicinski fakultet, 2001.
43. Trailović S. (n.d.). *Antikonvulzivi i antiepileptici* [online]. Dostupno na: www.vet.bg.ac.rs/.../Antiepileptici%20i%20antikonvulzivi [13.08.2014]
44. Varda R, Imširagić A. (2008). *Atipični antipsihotici u kliničkoj praksi. Medicus* 17(2).
45. Wyatt RJ. *Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. Schizophrenia Bull*, 1991; Vol. 17

Koresponding autor

Ivana Lučić

Farmaceutsko zdravstveni fakultet Travnik

Slavka Gavrančića 17c

Travnik

Bosna i Hercegovina

Destruktivne lezije mozgovine kod dojenčeta: prikaz slučaja

Destructive lesions of brain in infants: A case report

L. Alađuz¹, I. Abđulović¹, A. Asotić²

¹Javna ustanova Bolnica Travnik, Radiološka služba, Travnik, Bosna i Hercegovina

²Klinički centar Sarajevo, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Abstract: This case report presents atypical destructive lesions within the brain parenchyma of the infant who has long been with working diagnosis of hydrocephalus. The infant, female of 6 months, was hospitalized at the paediatric ward because of poor general condition due to fever and disproportional volume of the head circumference compared to the body. She had a look that resembled the setting sun, was unable to completely close eyelids during sleep, and the lower left limb was entirely thinner compared to the right one. The mother in the fourth month of pregnancy had cytomegalovirus infection that was not treated. Destructive lesions occurred 20 weeks after gestation, when the brain structure was mostly shaped, so they were not malformations in the true sense. Causes could include: vascular disorders (prenatal hypoxic or haemorrhagic brain damage), intrauterine infection or toxic factors in the mother. Ultrasound and CT diagnostics at the hospital in Travnik detected and confirmed the presence of brain destructive lesions in the infant.

Key words: brain destructive lesions, infant

Sažetak: Predstavljen je slučaj atipičnih destruktivnih lezija parenhima mozga kod dojenčeta, koje su dugo vođene kao hidrocefalus. Dojenče ženskog pola, staro 6 meseci, hospitalizovano je na pedijatrijskom odeljenju zbog lošeg opšteg zdravstvenog stanja, visoke telesne temperature i neproporcionalnog obima glave u poređenju sa telom. Imala je pogled koji je podsećao na zalazeće sunce, nije mogla da potpuno zatvori kapke tokom spavanja, a donji ekstremitet sa leve strane je bio u celosti tanji od desnog. Majka je u četvrtom mjesecu trudnoće imala citomegalovirusnu infekciju koja nije bila liječena. Destruktivne lezije su se pojavile 20 nedelja posle porođaja, kada je struktura mozga bila uglavnom već formirana, tako da to nisu bile malformacije u pravom smislu te riječi. Uzroci su mogli biti: vaskularna oboljenja (prenatalne hipoksičke ili hemoragijske povrede mozga), intrauterina infekcija ili toksične nokse od majke. Ultrazvučna i CT dijagnostika, koje su urađene u bolnici u Travniku, potvrdile su postojanje destruktivnih lezija mozgovine kod dojenčeta.

Ključne riječi: destruktivne lezije mozga, dojenče

Uvod

Destruktivne lezije nastaju posle 20 sedmica trudnoće, kada su strukture mozga najvećim dijelom oblikovane, pa i ne spadaju u malformacije u pravom smislu reči. Uzroci mogu biti vaskularni poremećaji (prenatalna hipoksična i hemoragična oštećenja mozga), intrauterine infekcije, intrapartalna asfiksija i toksični faktori kod majke.

Vaskularno izazvane destruktivne lezije dijele se prema težini poremećaja na: hidrancefaliju, kao najteži oblik, koji nastaje usljed okluzije karotidnih arterija obostrano, i porencefaliju, koja predstavlja lakši oblik okluzije samo jednog krvnog suda, čiji simptomi ovise od veličine okluzije.

Perinatalna oštećenja nastala infekcijama javljaju se od 0,5%-2,5% u općoj populaciji, a uzročnici su brojni, najčešće toksoplazma, rubeola, citomegalovirus i herpes (akronim TORCH), kao i Treponema palida, EBV, Rota, Varicela zoster, Hepatitis, Morbili i HIV (2).

Prema Volpeu, kod oko 35% novorođenčadi s fokalnim ishemijskim oštećenjem

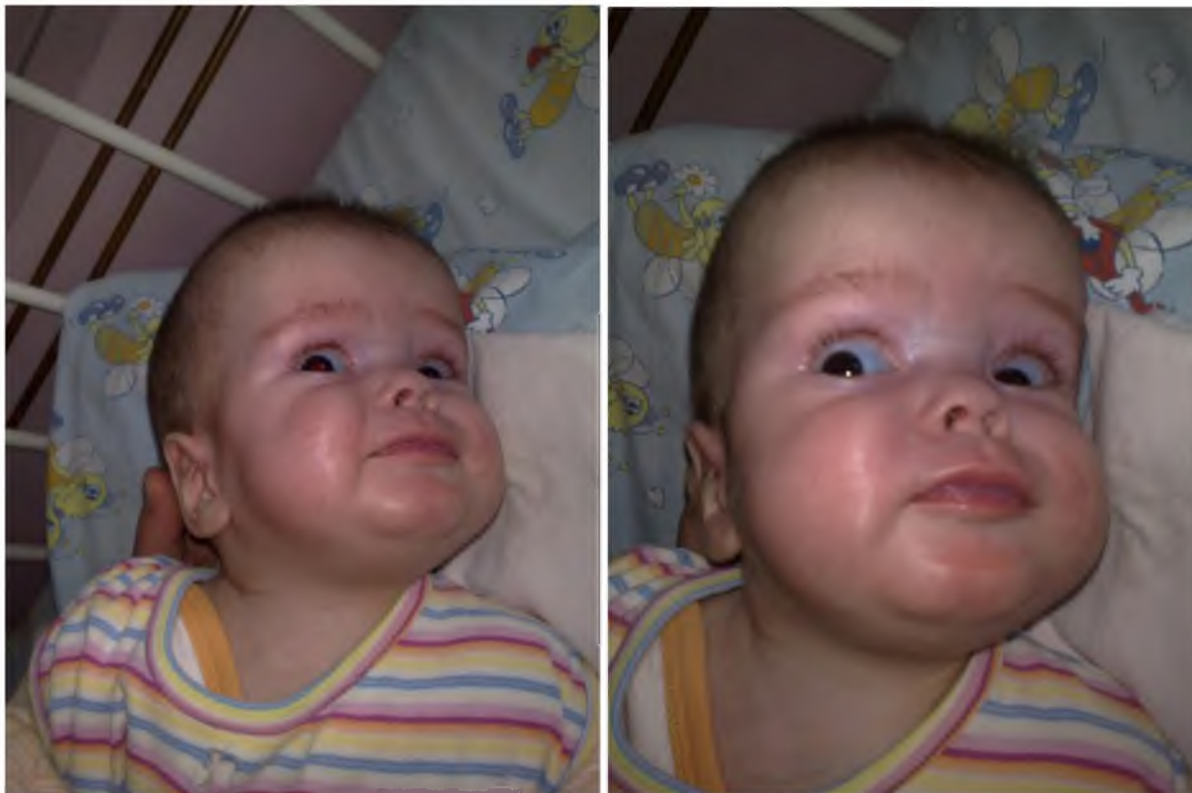
mozga uzrok je bila intrapartalna asfiksija (3).

U toksične nokse kod majke ubrajamo prekomjernu konzumaciju alkohola i opijatnih droga, pušenje i upotrebu lijekova u trudnoći (1).

Cilj ovog prikaza je da opiše atipične destruktivne lezije unutar parenhima mozgovine kod dojenčeta koji se duže vremena vodilo pod radnom dijagnozom „Hydrocephalus“.

Prikaz pacijenta

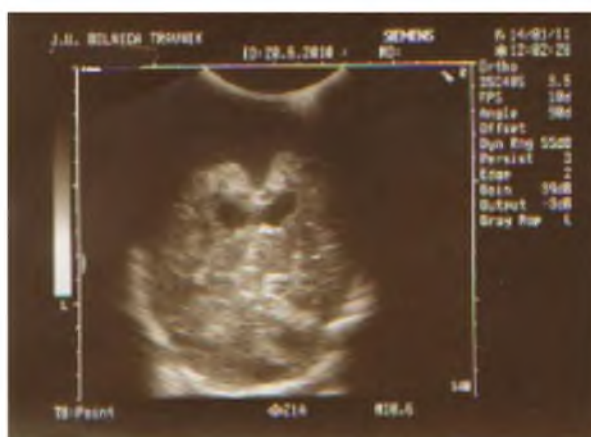
Dojenče ženskog spola, u dobi od 6 mjeseci, hospitalizirano je na pedijatrijskom odjeljenju zbog lošeg općeg stanja usljed povišene tjelesne temperature i nesrazmjernosti volumena obima glave naspram tijela. Dijete je imalo pogled „zalazećeg sunca“, bez mogućnosti potpunog zatvaranja očnih kapaka tokom spavanja (Slika 1). Donji lijevi ekstremitet u cijelosti je bio tanji u poređenju sa desnom stranom. Dijete je bilo iz četvrte nekontrolisane trudnoće majke, kojoj je u četvrtom mjesecu trudnoće dijagnostikovana citomegalovirusna infekcija. Nije liječena.



Slika 1. Spoljašnji izgled djeteta

Ultrasonografska pretraga mozga urađena standandarnim pristupima i presjecima. Utvrđena je atrofija mozgovine fronto-temporoparijetalnih i okcipitalnih režnjeva obostrano, dok je subarahnoidalni

prostor bio ispunjen opsežnom količinom cerebrospinalnog fluida (Slike 2-4). Zbog toga je preporučeno da se učini CT neurokraniuma.



Slika 2. Proširenje subarahnoidalnog prostora fronto-temporo-parietalno, obostrano



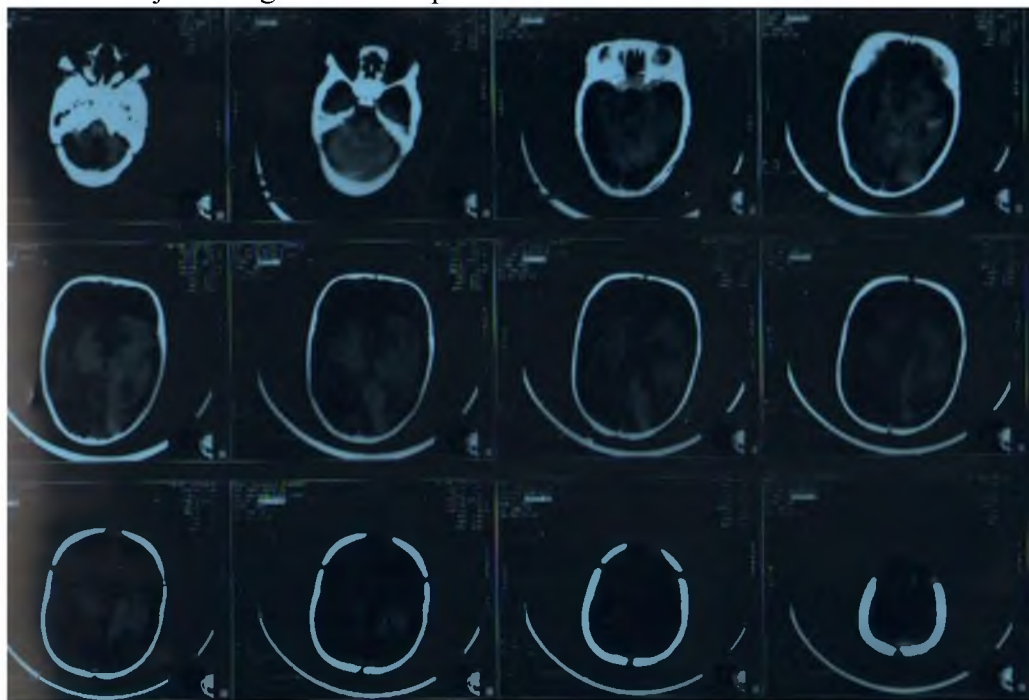
Slika 3. Proširenje subarahnoidalnog prostora okcipitalno



Slika 4. Cerebrospinalni fluid parasagitalno i frontalno, obostrano

CT pretraga u nativnoj seriji potvrdi izrazitu atrofiju mozgovine sa početnom dilatacijom komornog sistema (treće i obje lateralne moždane komore), a na dva transverzalna skena CT neurokraniuma vidi se suspektna komunikacija sa subarahnoidalnim prostorom koji je ispunjen CSF. Supratentorijalno temporo-okcipitalno obostrano i parasagitalno više desno vidi se nejasno ograničena hipo-denzna

area, promjera 40x30 mm, što po Ct karakteristikama može odgovarati CVI-u. Predhodno opisane promjene uz nevedene pretrage (UZ i CT dijagnostikom) ukazuje na subarahnoidalno proširenje prostora fronto-temporoparietalno i okcipitalno obostrano, praćen poremećajem u migraciji neurona (Ulegyria).



Slika 5. CT transverzalni skenovi neurokraniuma

Zaključak

Ultrazvučna i CT dijagnostika, koje se koriste i u JUB Travnik, metode su izbora u otkrivanju i potvrđivanju destruktivnih lezija mozgovine kod dojenčeta. Važno je napomenuti da se ne smiju zanemariti ni informativni i laboratorijski podaci, te adekvatna saradnja pedijatra sa radiologom, u cilju pravovremene dijagnostike i preporuke daljih terapijskih postupaka.

Koresponding autor:

Leila Aladž

JU Bolnica Travnik

Travnik

Bosna i Hercegovina

Literatura

1. *Zergollern Lj, i sar. Pedijatrija. Zagreb: Naprijed, 1994.*
2. *Harper P. Practical genetic counseling. 4th edition. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994.*
3. *Volpe JJ. Neurology of the newborn. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000.*

Uputstvo za autore - Časopis Vox Scientiae PHARM-HEALTH

Sve rukopise treba slati na e-mail: casopis@fzf.edu.ba

Svaki upućeni članak dobija svoj broj i autor(i) se obavještavaju o prijemu rada i njegovom broju. Taj broj koristit će se u svakoj korespondenciji. Rukopis treba otipkati na standardnoj veličini papira (format A4), ostavljajući s lijeve strane marginu od najmanje 3 cm. Način prezentacije rada ovisi o prirodi materijala, a (uobičajeno) treba da se sastoji od naslovne stranice, sažetka, sažetka na engleskom (abstract), teksta, popisa referenci na koje se autor pozivao u radu (literatura), tabela, legendi za slike i slika. Svoj rad otipkajte u MS Wordu dostavite i na e-mail ili na kompakt disku Redakcijskom odboru, čime će te olakšati redakciju vašeg rada.

Naziv članka

Prvi Autor¹, Drugi Autor², Treći Autor³

¹ *Institucija, Grad, Država,*

² *Institucija, Grad, Država,*

³ *Institucija, Grad, Država.*

Rezime / Abstract (na Bosanskom i Engleskom jeziku)

Rezime (sažetak) treba da sadrži sve bitne činjenice rada-svrhu rada, korištene metode, bitne rezultate (sa specifičnim podacima, ako je to moguće) i osnovne zaključke. Sažeci trebaju da imaju prikaz istaknutih podataka, ideja i zaključaka iz teksta. U sažetku se ne citiraju reference. Ispod sažetka navodi se maksimalno pet ključnih riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada..

Ključne riječi:

Uvod

Da bi se postigao i održao visok kvalitet radova, od autora se traži da slijede instrukcije date u ovom uzorku. Redovno, dužina radova je 5 do 12 stranica. Članci moraju lektorisani od strane stručnjaka, a abstrakt mora uraditi stručna osoba za engleski jezik. Ne može biti prihvaćen članak s gramatičkim i pravopisnim greškama.

Centralni dio rukopisa

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava (diskusija) i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitaocu omoguće ponavljanje opisanog istraživanja. Poznate metode se ne navode nego se navode izvorni literaturni podaci. Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Statistička analiza

Testove koji se koriste u statističkim analizama treba prikazivati i u tekstu i na tabelama ili slikama koje sadrže statistička poređenja. Način statističke analiza navodi se u poglavlju „Metode rada“.

Tabele i slike

Tabele treba numerirati prema redosljedju i tako ih prikazati da se mogu razumjeti i bez čitanja teksta. Svaki stubac mora imati svoje zaglavlje, a mjerne jedinice (SI) moraju biti jasno označene, najbolje ispod tabela, arapskim brojevima ili simbolima. Slike također, treba numerisati po redosljedju kojim se javljaju u tekstu. Crteže treba priložiti na bijelom papiru ili paus papiru, a crno-bijele fotografije na sjajnom papiru. Legende uz crteže i slike treba napisati na posebnom papiru formata A4. Sve ilustracije (slike, crteži, dijagrami) moraju biti originalne i na poleđini sadržavati broj ilustracije, prezime prvog autora, skraćeni naslov rada i vrh slike. Poželjno je da u tekstu autor označi mjesto za tabelu ili sliku. Slike u elektronskom obliku potrebno je dostavljati u TIFF formatu rezolucije 300 DPI, minimalnih dimenzija 10x10 cm.

Korištenje kratica

Upotrebu kratica treba svesti na minimum. Konvencionalne SI jedinice mogu se koristiti i bez njihovih definicija.

Zaključak

Budite kratki i dati najvažniji zaključak iz vašeg rada. Nemojte koristiti jednadžbe i brojke ovdje.

Zahvalnice (ako ih ima)

Ovaj i literatura naslovi su masnim slovima.

Literatura

Literaturu treba navoditi u onom obimu koliko je stvarno korištena. Preporučuje se navođenje novije literature. Samo publicirani radovi (ili radovi koji su prihvaćeni za objavljivanje) mogu se smatrati literaturom. Neobjavljena zapažanja i lična saopćenja treba navoditi u tekstu u zagradama. Literatura se označava onim redom kako s pojavljuju u tekstu. Literatura koja se citira u tabelama ili uz slike također se numerišu u skladu s redosljedom citiranja. Ako se navodi rad sa šest ili manje autora, sva imena autora treba citirati; ako je u citirani članak uključeno sedam ili više autora, navode se samo prva tri imena autora s dodatkom "et al". Naslovi časopisa skraćuju se prema Index Medicusu, a ako se u njemu ne navode, naslov časopisa treba pisati u cjelini. Fusnote-komentare, objašnjenja i slično ne treba koristiti u radu.

Primjeri za navođenje citiranih referenci:

1. *Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. N Engl J Med 1999; 341: 1284-1291.*
2. *Stewart SM, Lam TH, Beston CL, et al. A Prospective Analysis of Stress and Academic Performance in the first two years of Medical School. Med Educ 1999; 33(4): 243- 50.*

Adresa za korespondenciju

Na kraju teksta, nakon poglavlja „Literatura“, treba navesti autora za moguću korespondenciju sa zainteresovanim čitaocima, a i sa redakcijom časopisa:

Koresponding autor

Ime i prezime,

Institucija,

Grad,

Država,

E-mail: