

Godina 9 - Broj 2 - 2021.

ISSN 2303-4424

e-ISSN 2303-5536

Vox Scientiae PHARM-HEALTH

Časopis Farmaceutsko zdravstvenog fakulteta Univerziteta u Travniku

Vox scientiae PHARM-HEALTH - Godina 9 - Broj 2 - 2021.

Vox Scientiae
PHARM-HEALTH

Godina 9 - Broj 2 - 2021

EDITORIAL BOARD

Editor

Mithat Asotić

Executive Editor

Ljubomir Todorović

Secretary

Muamer Mehmedović

Lectors

Selma Asotić

Adisa Spahić

Members

Nedžad Mulabegović

Radoje Stevanović

Alija Uzunović

Nermir Granov

Faris Fočo

Zlata Brkić

Erzika Antić

Radomir Biočanin

Miodrag Jeftić

Alma Efendić

Vladimir Biočanin

Samir Prohić

Saša Pilipović

Dejan Oprić

Asim Sadibašić

Azra Kudumović

Emir Turkušić

Enver Halilović

Amina Asotić

Address of the Editorial Board

Slavka Gavrančića 17c, Travnik

phone/fax 0038730515770

info@fzf.ba - <http://www.fzf.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 9 - Broj 2 - 2021

- Endodontsko-protetski tretman
adolescentnog pacijenta: prikaz slučaja 63-68**
**Endodontic and Prosthetic Treatment of
Adolescent Patient: A Case Report**
Mervana Spahić-Dizdarević, Antonela Mišanović-Ostojić, Lejla Bašinać-Hamuša
- Primjena antiepileptika kod djece 69-76**
Antiepileptics Use in Children
*Mirsada Husović, Nuđejma Osmić, Merdžana Jesenković, Minela Dacić,
Alija Uzunović, Ranka Prerad, Larisa Alagić-Džambić*
- Uticaj pandemije COVID-19 na mentalno zdravlje
zdravstvenih radnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti 77-85**
***The COVID-19 Influence on Mental Health of
Healthcare Employees in the Primary Health Care***
Denial Durmišević, Dženana Hrustemović, Sanela Salihagić, Nelica Savić
- Antidepresivi - selektivni inhibitori
ponovne pohrane serotonina 87-94**
***Antidepressants - Selective
Serotonin Reuptake Inhibitors***
*Marijela Milošević, Nuđejma Osmić, Merdžana Jesenković, Minela Dacić,
Alija Uzunović, Ranka Prerad, Larisa Alagić-Džambić*
- Derivati benzodiazepina registrovani u
Bosni i Hercegovini 95-102**
***Benzodiazepine derivatives registered in
Bosnia and Herzegovina***
*Jasmin Demir, Nuđejma Osmić, Merdžana Jesenković, Minela Dacić,
Alija Uzunović, Ranka Prerad, Larisa Alagić-Džambić*

Primjena uzorkovanja u biomedicinskim istraživanjima 103-111

The Use of Sampling in Biomedical Research

Eldina Mandžukić, Edis Mandžukić

**Utjecaj izloženosti endokrinim disruptorima
na reproduktivno zdravlje žena 112-119**

Influence of Endocrine Disruptors' Exposure on

Women Reproductive Health

Ranka Prerad, Adna Korić

Endodontsko-protetski tretman adolescentnog pacijenta: prikaz slučaja

Endodontic and Prosthetic Treatment of Adolescent Patient: A Case Report

Mervana Spahić-Dizdarević, Antonela Mišanović-Ostojić, Lejla Bašinić-Hamuša

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

Sažetak

Adolescencija je veoma osjetljiv period, sa važnim promjenama u psihičkim i fizičkom razvoju djeteta, što se odražava i na usnu šupljinu sa zubima. U ovom periodu, poslije 12. godine života, završava se smjena mliječnih zuba, mladi stalni zubi još nisu potpuno sazreli, a i gingiva se nalazi u fazi formiranja oko zuba. Hormonalne promjene povećavaju osjetljivost gingive na zubne naslage i dovode do promjena u sastavu pljuvačke. Tokom adolescencije kod većine mladih osoba pojavljuje se nekontrolisano ponašanje, koje može uzrokovati i zapostavljanje lične higijene, ali i pretjerivanje u njoj. U tom periodu postoji sklonost pojačanog unosa gaziranih napitaka, slatkiša, grickalica i druge kariogene hrane, što za posljedicu ima pojavu karijesnih lezija na zubima koje rapidno progrediraju prema pulpi.

U radu je prikazan dječak u adolescentnom dobu sa dubokim karijesnim lezijama zuba interkaninog sektora sa posljedičnim obolijevanjem pulpe, te potrebom endodontskog i protetskog zbrinjavanja.

Ključne riječi: adolescencija; karijes zuba; stomatološko zbrinjavanje

Summary

Adolescence is a very sensitive period, with substantial changes in the mental and physical development of the child, which is reflected in the oral cavity and teeth as well. During this period, after the age of 12, the replacement of deciduous teeth ends, the young permanent teeth have not been yet fully matured, and the gingiva are in the phase of formation around the teeth. Hormonal changes increase the sensitivity of the gingiva to dental plaque and lead to changes in the composition of saliva. During adolescence, most young people develop uncontrolled behaviour, which can include a complete neglect of personal hygiene, as well as overdoing it. During this period, there is a tendency toward an increased intake of carbonated beverages, sweets, snacks and other cariogenic food, which results in the appearance of carious lesions on the teeth that rapidly progress towards the pulp. The paper presents a case of a boy in adolescence with deep tooth carious lesions in the intercanine sector with consequent pulp disease, and endodontic and prosthetic care needs.

Key words: Adolescence; Tooth Caries; Dental Treatment

Uvod

Adolescencija je mnogo širi psihosocijalni pojam od biološkog sazrijevanja. Osnovni zadatak adolescentske faze, kao očekivanog procesa razvoja, jeste odvajanje mlade osobe od svojih roditelja, individualizacija iz ovisnog djeteta u samostalnu, zrelu i odgovornu odraslu osobu. Završetak perioda adolescencije nije vidljiv kao što je period puberteta, zato što je procjena „zrelost i odgovornost“ osobe odrasle dobi vrlo rastegljiv pojam (ne mali broj ljudi nikada i ne odraste u smislu prihvaćanja „zrelih“ oblika življenja)¹. U ranoj adolescenciji, hormonalne promjene direktno utiču na raspoloženje - izražena je emocionalna nestabilnost. Prisutan je sveopšti nemir, adolescenti ne znaju kuda bi sa sobom, imaju potrebu za kretanjem te im ustaljene obaveze i učenje predstavljaju veliki napor. Bez obzira na inteligenciju, koja je u svojoj završnoj fazi, činjenica je da je preduslov za svaku intelektualnu aktivnost emocionalna stabilnost koju adolescent nema. Iz tih razloga u ovom periodu se može pojaviti određeni nemar i površnost u radu i disciplini. Upravo to pomanjkanje odgovornosti osnovni je uzrok loše oralne higijene što narušava oralno zdravlje osoba ove dobne skupine^{1,2}.

Oralna higijena jedna od najznačajnijih mjera za očuvanje i unaprijeđenje oralnoga zdravlja. Zadatak oralne higijene je redovno uklanjanje i čišćenje materija koje mogu štetno da djeluju na zube, parodonticijum i oralnu sluznicu. Glavni ciljevi oralne higijene su: uklanjanje dentalnog biofilma i sprečavanje njegovog ponovnog formiranja, čišćenje zuba od ostataka hrane i premazivanje pastama čiji sastojci sprječavaju karijes, paradontalno oboljenje ili osjetljivost vrata zuba. Poznato je da su mikroorganizmi koji se nalaze u dentalnom plaku primarni faktori koji uzrokuju nastanak karijesa, gingivitisa i paradontopatije. Plakovni biofilm se kontinuirano formira na površinama zuba nepo-

sredno nakon njihovog čišćenja. Ipak, svakodnevnim temeljnim uklanjanjem dentalnog plaka, posebno pažljivim čišćenjem interdentalnih prostora, može se spriječiti nastanak ili kontrolisati tok karijesa, gingivitisa, paradontopatije. Dentalni plak je organizirani mikrobiološki ekosistem, čvrsto vezan proteinskim matriksom i ekstracelularnim polisaharidima za površinu zuba, sa aktivnošću enzima u smislu demineralizacije gleđi i inicijacije karijesa. Karijes je patološka destrukcija tvrdih zubnih tkiva izazvana vanjskim uzrocima, progresivnog toka, ireverzibilne prirode, koja se sa gleđi ili cementa širi u dentin, kasnije zahvaća pulpu sa mogućim daljnjim komplikacijama iznad apeksa zuba. Najčešće nastaje kao rezultat međusobnog djelovanja primarnih (kauzalnih) i sekundarnih (predisponirajućih) faktora, uključujući i vrijeme^{3,4}.

Zavisno od dubine lezije, simptomatologija može biti različita. Kada dođe u neposrednu blizinu zubne pulpe, ona reaguje odbrambeno i javlja se upala seroznog karaktera - pulpitis, koji prvo zahvata samo koronarni dio pulpe, a potom i cijelu pulpu. Neadekvatnim liječenjem, može da nastane prvo nekroza pulpe, a potom, usled naseljavanja mikroorganizama, i gangrena. Reakcija apikalnog parodonticijuma na prisustvo mikroorganizama i toksina u kanalu korijena manifestuje se inflamacijom - apikalnim parodontitisom, akutnim ili hroničnim. Neblagovremeno djelovanje i dugotrajna ekspozicija kauzalnim faktorima nastanka karijesa i njegova progresija do pulpe može uzrokovati komplikacije koje ometaju kvalitet života, umanjuju radnu sposobnost, otežavaju komunikaciju i socijalizaciju čovjeka uopšte^{5,6}.

Prema statističkim podacima, u Federaciji Bosne i Hercegovine, vodeća stomatološka oboljenja dobne grupe od 7 do 18 godina, 2016. i 2017. godine, bila su zubni karijes (42,3%), oboljenja zubne pulpe i periapikalnog tkiva (20,2%), dentofacijalne anoma-

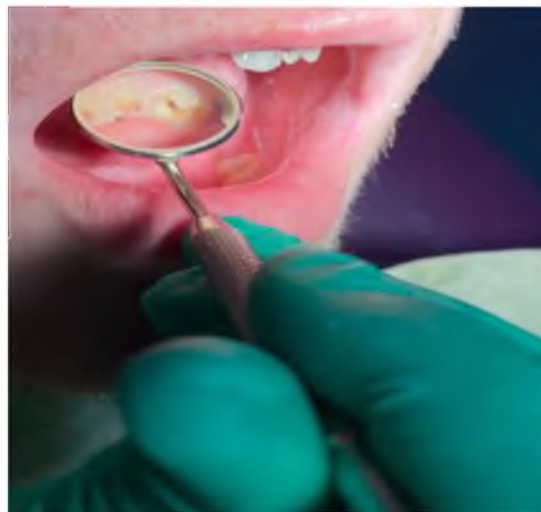
lije (17,0%); slijedili su gingivitis i periodontalna oboljenja, te druga oboljenja tvrdih zubnih tkiva¹¹.

Prikaz pacijenta

Pacijent Z.H. u pratnji oca dolazi na polikliniku Medical centar u Travniku zbog stomatološkog pregleda i sanacije karijesnih zuba. Pacijentu je uzeta detaljna medicinska, porodična i socijalna anamneza – pri čemu su negirana sistemska oboljenja i alergijske reakcije na lijekove. Nakon uzetih podataka, pristupljeno je stomatološkom kliničkom pregledu pacijenta koji je podrazumijevao ekstraoralni i intraoralni pregled. Ekstraoralnim pregledom je uočena normalna konfiguracija glave i vrata, vrat pokretljiv, limfni čvorovi vrata palpatorno neosjetljivi. Pacijent komunikativan, orijentisan u vremenu i prostoru. Lice i usne normalnog kolorita bez patoloških promjena.

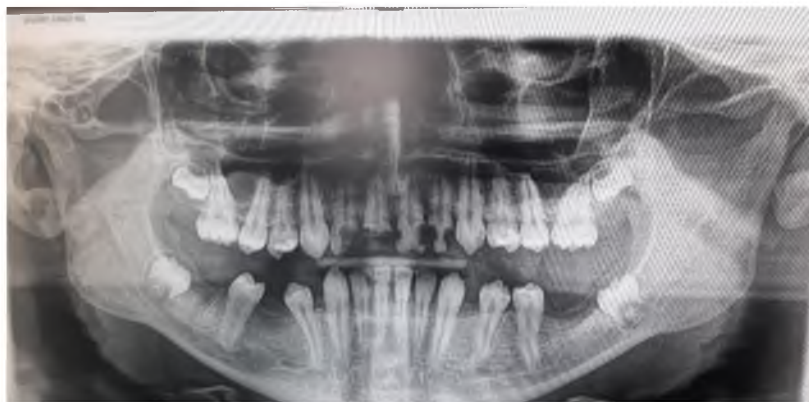
Intraoralnim pregledom uočene su opsežne destrukcije zuba 11, 21, 22, 31, 32, 41 i 42, kao i fraktura zuba 12, inflamirana gingiva i jak *fetor ex ore* kao posljedica neadekvatne oralne higijene i detritusa hrane u obliku dentalnog plaka (Slika 1).

Za što bolji uvid u stanje tvrdih zubnih tkiva, pacijentu je na poliklinici Medical Centar snimljen i ortopantomogram (Slika 2).



Slika 1. Intraoralni pregled pacijenta - uočava se destrukcija zuba interkaninog sektora maksile

Nakon detaljno uzete anamneze, kliničkog pregleda i rendgen-dijagnostike, napravljen je plan stomatološke rehabilitacije pacijenta, koji je podrazumijevao endodontski tretman zuba 11, 12, 21 i 22 zbog destrukcije većeg dijela zubne krunice uzrokovane dubokim karijesnim lezijama sa eksponiranom pulpom, a nakon endodontskog tretmana, u konsultaciji sa specijalistom protetike, predloženo je da se urade intrakanalni kočići sa provizornim krunicama, zbog velike destrukcije na pomenutim zubima i starosne dobi pacijenta.



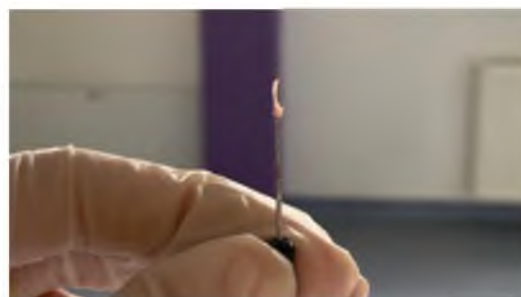
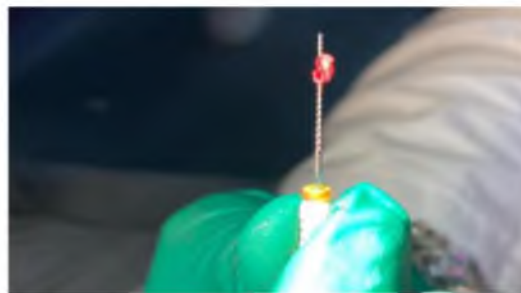
Slika 2. Ortopantomogram pacijenta Z.H.

Nakon pripreme pacijenta i obezbijedenja suhog radnog polja, aplicirana je pleksus-anestezija, preparisan pristupni kavitet (Slika 3), te je urađena vitalna ekstirpacija pulpe zuba 11, 12, 21 i 22 (Slike 4 i 5).



Slika 3. Preparacija pristupnog kaviteta zuba 11 za endodontski tretman

Nakon vitalne ekstirpacije pulpe i irigacije kanala sa 2,5% natrijum-hipohloridom, kanali zuba 12 i 22 prošireni su na radnu dužinu 19 mm, a zuba 11 i 21 na radnu dužinu 21 mm. Od endodontskih tehnika širenja kanala zuba, izbor je bila *step-back* tehnika, gdje je inicijalni file za širenje kanala zuba 12 i 22 bio ISO 15, a MAF (Master Apical File) ISO 30, dok je kod širenja kanala zuba 11 i 21 korišten inicijalni file ISO 30, a master file ISO 40.



Slike 4 i 5. Vitalna ekstirpacija pulpe zuba 11 i 12

U daljnjoj proceduri endodontskog liječenja, pacijentu je aplicirano biološko punjenje kanala zuba na bazi kalcijum-hidroksida u vremenskom periodu od 21 dan. Nakon biološkog punjenja, pristupljeno je završnoj obradi kanala korijena zuba i opturaciji kanala tehnikom laterarne kondenzacije. U tu svrhu korišteni su gutaperka poeni i sealer - endoseal MTA (Slika 6).



Slika 6. Priprema materijala za definitivno punjenje

Za definitivno punjenje zuba 12 i 22 upotrebljena je gutaperka - glavna gutaperka ISO 30, ostale gutaperka poeni ISO 20, a kod de-

finitivnog punjenja zuba 11 i 21 glavna gutaperka ISO 40, ostale gutaperka poeni ISO 25 (Slike 7 i 8).

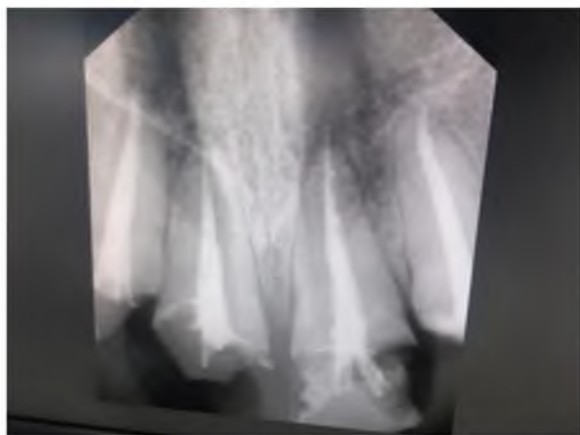


Slike 7 i 8. Definitivno punjenje zuba 12,21 sa gutaperka poenima i endoseal MTA

Nakon definitivnog punjenja kanala korijena pomenutih zuba, urađen je kontrolni retroalveolarni snimak liječenih zuba da bi se ustanovilo da li su kanali u potpunosti opturirani korištenim materijalima za definitivno punjenje (Slika 9).



Slika 10. Pacijent nakon završenog restaurativnog tretmana



Slika 9. Kontrolni RTG snimak zuba 11,12,21,22

Po završetku endodontskog tretmana i kompozitne restauracije zuba interkaninog sektora, pacijentu su aplicirani intrakanalni kočići na liječenim zubima, sa provizornim krunicama u cilju estetske i funkcionalne rehabilitacije (Slika 10).

Zaključak

Osobe u adolescentnom dobu ne prihvataju autoritete i nametanje mišljenja pa, shodno tome, treba im omogućiti da sami dolaze do rješenja. Želja za dokazivanjem u društvu u pozitivnom smislu može biti inicijalna kapsula za razvoj svijesti mladih ljudi o značaju očuvanja svog oralnog zdravlja i redovnijoj kontroli mekih i tvrdih zubnih tkiva u stomatološkim ordinacijama. Također, veliku ulogu u ovom kompleksnom procesu imaju roditelji i doktori dentalne medicine koji, svojim podsticanjem, mogu motivisati adolescente u očuvanju vlastitog zdravlja.

Literatura

1. Coleman J. *The Nature of Adolescence*. U: Coleman J, Warren-Adamson C. (Eds). *Youth Policy in the 1990s*. London, UK: Routledge. 1990; pp 8-27.
2. Arnett JJ. *Emerging adulthood: A theory of development from the late teens through the twenties*. *American Psychologist*, 2000; 55(5):469-480.
3. Welbury RR, Duggal MS, Hosey M-T. *Paediatric Dentistry*. New York, Oxford: Oxford University Press. 2005.
4. Koch G, Sven Poulsen S. *Pediatric Dentistry - A Clinical Approach*. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2003.
5. Šutalo J. *Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva*. Zagreb: Naklada Zadro. 1994.
6. Gajić M, Lalić M. *Dečja stomatologija*. Pančevo: Grafos Internacional. 2011.
7. Jurić H. *Dječja dentalna medicina*. Zagreb: Naklada Slap. 2015.
8. Šutalo J, et al. *Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva*: Zagreb: Naklada Zadro. 1994.
9. McTigue DJ, Subramanian K, Kumar A. *Case series: management of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series*. *Pediatr Dent*, 2013; 35:55-60.
10. Živković S, et al. *Osnovi restaurativne stomatologije*. Beograd: Data Status. 2009.
11. *Federalni zavod za statistiku*. www.fzs.ba

Corresponding author:

Doc.dr Mervana Spahić-Dizdarević

Univerzitet u Travniku

Farmaceutsko-zdravstveni fakultet

E-mail: mervana.dizdarevic@gmail.com

Primjena antiepileptika kod djece

Antiepileptics Use in Children

Mirsada Husović¹; Nuđejma Osmić²; Merdžana Jesenković²; Minela Dacić³; Alija Uzunović⁴; Ranka Prerad²; Larisa Alagić-Džambić⁵

¹JU Dječiji dom Mladost, Bijelo Polje, Crna Gora

²Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, Bosna i Hercegovina

³Bosnalijek dd, Sektor razvoj i registracija, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

⁴Agencija za lijekove i medicinska sredstva, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

⁵Bosnalijek dd, Sektor osiguranje i kontrola kvaliteta, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Epilepsija je hronično neurološko oboljenje koje se karakteriše spontanim ponavljanjem epileptičnih napada, usljed povremene abnormalne aktivnosti neurona. Epileptični napadi mogu početi u bilo kom uzrastu života, u posebnim okolnostima čak i neposredno nakon rođenja. U tri četvrtine svih bolesnika s epilepsijom prvi napad javlja se prije dvadesete godine života, posebno u prve tri godine života i u doba puberteta. Dijagnozu je potrebno što ranije postaviti i započeti što ranije s liječenjem.

Redovno i uredno uzimanje propisanih lijekova - antiepileptika sprečava ponavljanje napada. Dijete treba uzimati lijekove tako dugo dok liječnik specijalist ne odluči o početku postupnog smanjivanja doze, do definitivnog ukidanja terapije. U ovom radu će biti generalno opisana epilepsija, napadi koji je karakterišu, kao i lijekovi koji se koriste za djecu u domu "Mala grupna zajednica" Bijelo Polje.

Ključne riječi: epilepsija; dijete; antiepileptici, registrovani

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disease characterized by spontaneous recurrence of epileptic seizures, due to occasional abnormal neuronal activity. Epileptic seizures can begin at any time of life, in special circumstances immediately after birth. In three-quarters of all patients with epilepsy, the first seizure occurs before the age of twenty, especially in the first three years of life, and at puberty. The diagnosis should be made as early as possible and treatment should start as early as possible.

Regular use of the prescribed drugs - antiepileptics, prevents a recurrence of seizures. The child should regularly use medication until the specialist decides to start with gradual reducing the dose, until the therapy is completely stopped. This paper will explain in detail the disease, characteristic seizures, as well as medication used for children in the children home in Bijelo Polje, Montenegro.

Keywords: Epilepsy; Child; Antiepileptics, registered

Uvod

Epilepsija predstavlja paroksizmalni poremećaj funkcije središnjeg centralnog sistema, koji je po svom karakteru rekurentan, stereotipan i povezan s ekscesivnim, sinhronim i u početku ograničenim neuronalnim

izbijanjima¹. To je jedna od čestih bolesti kojima se bavi neurologija, a predstavlja ozbiljan medicinski i socijalni problem zbog svojih karakteristika.

Uzrok nastanka bolesti i simptomi izrazito su različiti. To može predstavljati hronični poremećaj stanica moždane kore, koje

iz različitih raloga postaju „prenadražljive“ i reagiraju sinhronim izbijanjima električkih impulsa, što se manifestira epileptičkim napadima. Epileptički napad je klinički simptom koji nastaje nakon abnormalne aktivnosti grupe neurona koja se očituje kao iznenadna ponavljajuća epizoda motornih, osjetnih ili autonomnih abnormalnosti i eventualni poremećaj svijesti i ponašanja. Istraživanja su pokazala da je epilepsija „riješena“ kod osoba koje su 10 godina bez pojave napada i pri tome 5 godina bez antiepileptičke terapije, ili koje su prošle dob vezanu za pojavu sindroma².

Historija epilepsije

Epilepsija je davno poznata bolest, o čemu govore brojni medicinski zapisi. Najstariji zapis epileptičkog napada zapisan je u staroj Mezopotamiji na akademskom jeziku oko 2000. godine prije nove ere, gdje je određenoj osobi „dijagnosticiran“ uticaj boga mjeseca, te je podvrgnuta egzorcizmu³. Dokazi babilonskih zapisa o epilepsiji nalaze se na ploči u Britanskom muzeju u Londonu na kojoj su isječci Babilonske knjige medicine iz 2000. godine prije nove ere i koji su povezivali napad s opsjednutošću zlim duhovima, te je i liječenje većinom bilo duhovnog karaktera⁴. Epilepsija se javlja u grčkoj mitologiji kao oblik božje kazne. Boginja mjeseca Selena i boginja Artemida kažnjavale su epileptičnim napadima one koji su ih razgnjevili. Grci su vjerovali da su Julije Cezar i Heraklo bolovali od epilepsije 400 godine prije nove ere.

Grčki liječnik Hipokrat prvi je napisao knjigu o epilepsiji, „O svetoj bolesti“, odbijajući tvrdnju da je epilepsija prokletstvo ili vidovnjačka moć, Hipokrat je prvi naziva bolest mozga, te predlaže fizičko liječenje, a u slučaju da bolest postane hronična, smatrao je neizlječivom⁴. Stari Rimljani su epilepsiju smatrali božjim prokletstvom, te su smatrali da epilepsija dolazi od demona i da je zarazna bolest koju epileptičari prenose dodiranjem ili dahom. Također se smatralo da

su izuzetno pametni, jer su neki od rimskih velikana, uključujući Julija Cezara i Petraraku, bolovali od epilepsije.

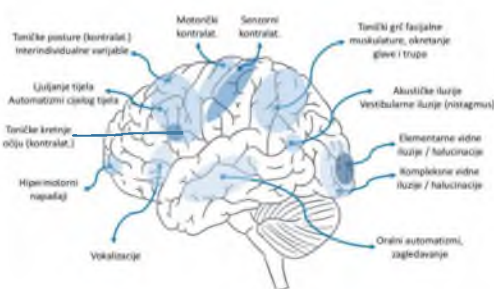
Počekom 18. vijeka javlja se ideja da je epilepsija idiopatska bolest koja potiče od mozga ili jetre. William Cullen i Samuel A. Tissot posebno su zaslužni za tu promjenu i za temelje nauke o epilepsiji⁵. Sir Lock otkrio je antikonvulzivnu važnost kalijeva bromida i počeo ga je primjenjivati kod svojih pacijenata³. Tokom 18. i 19. vijeka posebno se ističe rad Johna Hughlings Jacksona, neurologa iz Londona, koji zagovara tezu da je epilepsija rezultat iznenadnih kratkih elektrohemijskih izbijanja u mozgu⁶.

U 19. vijeku neurolog John Hughlings Jackson definisao je epileptični napad kao klinički fenomen koji je rezultat povremenog, iznenadnog i ekscitativnog izbijanja sive tvari mozga. Na početku 20. vijeka španski patolog i neurolog Cajal napravio je važan napredak u području mikroskopske strukture mozga i živčanog sistema, tako što je opisao strukturu neurona i sinapsi, što je značajan nalaz u historiji neurologije. Njemački psihijatar Hans Berger, 1929. godine, otkrio je da postoji metoda bilježenja električnih struja koje proizvodi mozak bez otvaranja lobanje. Tu novu metodu nazvao je elektroencefalografija, koja se i danas koristi⁷.

Godine 1912. dva neovisna tima hemičara spoznala su djelotvornost fenobarbitala, te se on smatra najstarijim anti-epileptikom, a i danas je u upotrebi⁸. U narednim godinama razvili su se lijekovi slični fenobarbitonu, uključujući metilfenobarbiton i primidon. Ubrzo zatim otkrivaju se i odobravaju fenitoin (1938), karbamazepin (1953), etosukcimid (1958), valproat (1963), felbamat i gabapentin (1993), lamotrigin (1994), topiramet (1996), levetiracetam (1999) i drugi⁹.

Epilepsija ima značajan ekonomski uticaj sa aspekta potrebe za zdravstvenom zaštitom, prerane smrti i smanjene produktivnosti rada. Prognoza bolesti je uglavnom dobra. Prosječno trajanje bolesti je 10 godina, ali u 50% oboljelih manje od 2 godine.

U 20-30% oboljelih epilepsija traje doživotno. Ukoliko se pristupi liječenju na samom početku, uz optimalan izbor anti-epileptika ili njihove kombinacije, 75% oboljelih može biti bez napada i živjeti kvalitetnim životom. U današnje vrijeme svjedoci smo velikog napretka neuro-radioloških, neurofizioloških, nuklearno-medicinskih i laboratorijskih dijagnostičkih procedura i terapijskih opcija, kako medikamentnih tako i neurohirurških. Poznavanje kliničke semiologije epileptičnih napada, koja je u uskoj vezi s funkcijskom neuroanatomijom moždane kore, temelj je za odluku o daljem dijagnostičkom i terapijskom algoritmu (Slika 1). Klinička semiologija napada je neprocjenjiva u preoperativnoj obradi bolesnika i uspjehu neurohirurškog liječenja, omogućavajući lokalizaciju simptomatogene zone koja se ili preklapa ili je u blizini s epileptogenom zonom. Određivanje kliničke semiologije epileptičnih napada, te klasifikacije epilepsije, odnosno epileptičnog sindroma, vrlo je važno pri postavljanju ispravne dijagnoze, te odabiru prikladnog terapijskog algoritma¹⁰.



Slika 1. Klinička semiologija napada

Liječenje epilepsije

Glavni cilj liječenja epilepsije jeste da se postigne kontrola napada i poboljša kvaliteta života pacijenta. Metode liječenja epilepsije su: primjena antiepileptika, kortikosteroida i/ili intravenskih imunoglobulina, ketogena

dijeta, stimulacije nervusa vagusa, hirurško liječenje, te u novije vrijeme primjena kanabidiola kod posebnih epileptičkih sindroma.

Pri korištenju antiepileptika, glavni cilj je primjena što efikasnijeg antiepileptika sa što manje sporednih efekata, te primjena jednog lijeka ako je to moguće. Postavljanjem ispravne dijagnoze epilepsije ili epileptičkog sindroma, liječenje se započinje primjenom jednog od antiepileptika koji po svojim farmakološkim svojstvima najviše odgovara specifičnim karakteristikama svakog pojedinog bolesnika (uzrast, pol, komorbiditeti, komedikacija, profesija, životne navike, intelektualni kapacitet i slično). Liječenje se započinje korištenjem niske doze antiepileptika koja se postupno povećava do zadovoljavajućeg učinka ili javljanja nepodnošljivih sporednih efekata. Primjenom jednog antiepileptika postiže se remisija u oko 50% bolesnika. Ukoliko je prisutan loš klinički odgovor, lijek se mijenja novim ili se doda drugi lijek. Cilj antiepileptičkih lijekova je suzbijanje abnormalnih neuronalnih električnih izbijanja, pri čemu antiepileptici ne djeluju na uzrok napada, nego je njihova uloga simptomatsko liječenje. Da bi se suzbilo abnormalno neuronalno izbijanje, može se:

- pojačati GABA inhibicijska transmisija;
- smanjiti glutamergička ekscitacija;
- modifikovati akcijski potencijal membrane neurona djelovanjem na propusnost jonskih kanala za Na^+ , Ca^{2+} .

Izbor antiepileptika prvenstveno zavisi o tipu napada (Tabela 1), farmakokinetским i farmakodinamskim svojstvima lijeka, te međusobnim interakcijama s drugim lijekovima kao što su oralni kontraceptivi, psihotropni lijekovi, antikoagulansi, antibiotici, antidijabetici i dr¹¹.

Tabela 1. Antiepileptici i tip napada

Tip napada	Antiepileptici
Generalizirani i parcijalni	Fenitoin, valproat, karbamazepin, pirimidon, fenobarbital, lamotrigin, levetiracetam, topiramata
Parcijalni	Gabapentin, tiagabin, zonisamid, rufinamid, felbamat
Apsans	Etosukcimid, valproat

Mehanizmi djelovanja nekih anti-epileptika su¹²:

- inhibicija funkcije voltažnih natrij-umskih kanala - karbamazepin, oksakarbazepin, fenitoin, felbamat, topiramata, valproat, lamotrigin;
- inhibicija funkcije voltažnih kalcij-umskih kanala (u CNS postoje tri tipa ovih kanala T, N, P/Q) – valproat inhibira (N i P/Q tip), lamotrigin (N i P/Q tip), etosukcimid (T-tip), gabapentin i pregabalin (N-tip);
- smanjenje glutamatne aktivnosti - parampanel, felbamat, topiramata, fenitoin, fenobarbital;
- pojačavanje GABA aktivnosti - fenobarbital, benzodiazepini (klonazepam, diazepam, lorazepam), topiramata, felbamat, gabapentin, pregabalin, fenitoin, valproat;
- drugi mehanizmi djelovanja – levetiracetam (vezanje na SV₂A transporter).

Valproatna kiselina

Valproatna kiselina (VPA) se koristi od 1963. godine s glavnom indikacijom liječenja žarišnih i generalizovanih napada, ali i u psihijatriji kao stabilizator raspoloženja. Pretpostavlja se da djeluje putem modulacije GABA aktivnosti, te modulacijom kalcij-umskih (T-tip) i kalij-umskih kanala. Kao i fenitoin, ima velik afinitet vezanja za serumske proteine¹³.

Najčešće nuspojave uključuju porast tjelesne težine, tremor, alopeciju, hirzutizam, poremećaje menstrualnog ciklusa kod žena, te sindrom policističnih jajnika. Jedan je od najteratogenijih antiepileptika; kod djece trudnica koje su na terapiji valproatnom kiselinom razvijaju se fetalne malformacije, kao rascjep usnice i nepca, kardiovaskularne malformacije, poremećaji u razvoju genitourinarnog sistema, endokrini poremećaji, poremećaj razvoja udova, te tegobe vezane za poremećaje iz autističnog spektra. Teratogeni učinak direktno zavisi o dnevnoj dozi VPA, te se kod doza < 700 mg/d javlja u 5-10% liječenih, dok se pri dozama > 1500 mg/d javlja u oko 25% slučajeva.

VPA bi svakako trebalo izbjegavati kod žena germinativog uzrasta; međutim, postoje slučajevi u kojima to jednostavno nije moguće. Tada se preporučuje planiranje trudnoće, redukcija VPA u monoterapiji na manju dozu od 1000 mg na dan, uz dodatak folne kiseline, te češći fetalni monitoring tokom trudnoće¹⁴.

Levetiracetam

Levetiracetam se koristi za napade djelimičnog početka, mioklonične ili tonično-klonične napade, a uzima se oralno, kao formulacija s trenutnim ili produženim oslobađanjem, ili intravenski. Česte nuspojave levetiracetama uključuju pospanost, vrtoglavicu, osjećaj umora i agresiju. Teške nuspojave mogu uključivati psihozu, suicidalne ideje i alergijske reakcije, poput Stevens-Johnsonovog sindroma ili anafilaksije.

Levetiracetam je S-enantiomer etiracetama. Njegov mehanizam djelovanja još nije jasan. Apsorpcija levetiracetama nakon peroralne primjene brza je i u biti potpuna. Bioraspoloživost levetiracetama blizu je 100%, a učinak hrane na apsorpciju neznan je. Levetiracetam se veže na proteine plazme (manje od 10%). Metabolizam levetiracetama ne vrši se putem enzima citohroma P450 jetre, već putem drugih metaboličkih puteva, kao što su hidroliza i hidrosilacija. Kod osoba s normalnom

funkcijom bubrega, levetiracetam se iz tijela eliminiše prvenstveno putem bubrega, a oko 66% izvornog lijeka prelazi nepromijenjeno u urin. Poluvrijeme levetiracetama u plazmi kod odraslih je oko 6 do 8 sati.

Oko 13% ljudi koji uzimaju levetiracetam ima negativne neuropsihijatrijske simptome, koji su obično blagi. To uključuje uznemirenost, neprijateljstvo, apatiju, tjeskobu, emocionalnu labilnost i depresiju. Ozbiljne psihijatrijske štetne nuspojave koje se ponište prekidom lijeka javljaju se u oko 1%. To uključuje halucinacije, samoubilačke misli ili psihoze. Oni su se javljali uglavnom unutar prvog mjeseca terapije, ali mogli su se razviti u bilo kojem trenutku tokom liječenja. Nisu primijećene značajnije farmakokinetičke interakcije između levetiracetama ili njegovog glavnog metabolita i istodobnih lijekova. Na farmakokinetički profil levetiracetama ne utiču fenitoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin, valproična kiselina, lamotrigin, gabapentin, digoksin, etinilestradiol ili varfarin.

Tačan mehanizam kojim levetiracetam djeluje u liječenju epilepsije nije poznat. Levetiracetam ne pokazuje farmakološka djelovanja slična onima kod klasičnih antikonvulziva. Ne inhibira Na^+ kanale zavisne o naponu, ne utiče na GABA-ergični prenos i ne veže se za GABA-ergičke ili glutamatergične receptore. Međutim, lijek se veže na SV2A, sinaptički glikoprotein mjehurića, i inhibira presinaptičke kalcijumove kanale, smanjujući oslobađanje neurotransmitera i djelujući kao neuromodulator^{15,16}.

Klonazepam

Klonazepam je namijenjen liječenju svih oblika epilepsije i epileptičkih napada kod odojčadi, djece i odraslih, posebno kod apsans napada (*petit mal*) uključujući atipične apsans napade, primarnih ili sekundarno generalizovanih (*grand mal*) napada, toničnih ili kloničnih napada, jednostavnih ili kompleksnih parcijalnih (fokalnih) napada, različitih oblika mio-

kloničnih napada, mioklonusa i udruženih abnormalnih pokreta.

Klonazepam pokazuje farmakološke osobenosti koje su zajedničke svim benzodiazepinima, a to su antiepileptički, sedativni, mišićno relaksirajući i smirujući učinci. Brzo djeluje, te prigušuje mnoge tipove epileptičke aktivnosti i stoga se može koristiti za liječenje svih tipova epilepsije. Jedna od njegovih pozitivnih strana je i ta što je praktički netoksičan, osim u primjeni s drugim agensima koji djeluju na centralni nervni sistem, posebno u kombinaciji sa opijatima (Metadonom, Morfinom, Diacetilmorfinom, Tramadolom, Fentanilom), alkoholom, antikolinergičnim lijekovima (Biperiden, Atropin, Hioscijanin) i drugim benzodiazepinima. Tada postaje toksičan i sinergistički dopunjava djelovanja ostalih agenasa, što može rezultirati opasnim nuspojavama od pada krvnog pritiska, depresije disanja, usporenja srčanog ritma i nesvjestice, do kome, kardiovaskularnog kolapsa i, na kraju, može prouzrokovati i smrt.

Klonazepam se brzo i gotovo potpuno apsorbira nakon peroralne primjene lijeka. Maksimalne koncentracije u plazmi se u većini slučajeva postižu u roku od jednog do četiri sata nakon peroralne doze. Biodostupnost nakon peroralnog uzimanja iznosi 90%. Srednji volumen raspodjele klonazepama procjenjuje se na oko 3 l/kg. Za klonazepam se pretpostavlja da prolazi posteljičnu barijeru, jer je otkriven i u majčinom mlijeku¹⁷.

Fenobarbital

Fenobarbital je derivat barbituratne kiseline koji djeluje kao neselektivni depresant centralnog nervnog sistema. On promovira vezivanje za inhibitorski tip receptora GABA i modulira protok hlorida kroz receptorske kanale. On snažno inhibira glutatomom indukovane depolarizacije.

Fenobarbital jedan je od prvih anti-epileptika. U kliničku praksu uveden je početkom 20. vijeka (1912. godine) i do danas je jedan od najpropisivanih, a ujedno i najjeftinijih dostupnih antiepileptika. Pokazuje učinkovitost kod različitim tipovima

napada, izuzev apsansa. Njegov mehanizam djelovanja prilično je neselektivan, a uključuje modulaciju provodljivosti natrijumskih i kalijumskih jona, djelovanje na GABA receptore, inhibiciju ekscitabilnosti posredovane glutamatom. Dostupan je u obliku oralnih, ali i parenteralnih preparata koji se uglavnom koriste u liječenju epileptičnog statusa.

Uprkos velikoj učinkovitosti, prate ga teške nuspojave poput kognitivnih smetnji, depresije centralnog nervnog sistema u obliku sedacije, te jetrene lezije. Kod hronične primjene, zapažena je i pojava Dupuytrenovih kontraktura. Potreban je oprez pri isključivanju iz terapije budući da naglo ukidanje može uzrokovati pojavu epileptičnih napada¹⁸. Fenobarbiton je jedan od prvih barbiturata sa antiepileptičkim svojstvima. Ima slične efekte kao i fenitoin. Dobro se apsorbira i oko 50% lijeka u krvi je vezano za albumine plazme. Oko 25% se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Preostalih 75% se metaboliše, uglavnom putem oksidacije i konjugacije posredstvom hepatičkih mikrozomnih enzima¹⁹.

Glavno neželjeno dejstvo fenobarbitala je sedacija. Može da prouzrokuje megaloblastnu anemiju, reakcije preosjetljivosti srednje jačine i osteomalaciju. Ako se predozira, fenobarbiton može izazvati komu i zastoj respiratornih i cirkulatornih funkcija.

Fenobarbiton se svrstava među dugodjelujuće barbiturate kada se uzima peroralno. Počinje djelovati nakon jednog sata ili kasnije, a djelovanje traje 10 do 12 sati. Maksimalne koncentracije u serumu postižu se 2 do 18 sati nakon peroralne primjene²⁰. Poluvrijeme života fenobarbitona u plazmi kreće se u rasponu od 53 do 118 sati kod odraslih, 60 do 73 sata (srednje vrijeme 63 sata) kod djece, a 45 do 200 sati kod novorođenčadi. Kod bolesnika s cirozom jetre, poluvrijeme života može biti i do 180 sati²⁰. Biotransformacija se zbiva u jetri. Fenobarbiton povećava klirens drugih lijekova koji se metabolizuju posredstvom jetrenih mikrosomalnih enzima, međutim, nema jasnih dokaza da ubrzava i vlastiti

metabolizam. Glavni metabolit je hidroksifenobarbiton, koji se izlučuje urinom u obliku glukuronida. Oko 25% primijenjene doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku. Izlučivanje zavisi o uzrastu, funkciji jetre i pH urina. Kod odraslih izlučivanje traje oko 4 dana, kod djece 3 dana, kod novorođenčadi i do 7 dana, a kod bolesnika s cirozom jetre i do 8 dana. Alkalni urin smanjuje resorpciju fenobarbitona u bubrežnim kanalčićima, ubrzavajući tako njegovu eliminaciju²¹.

Fenobarbiton inhibira natrijumske i kalcijumske voltažne kanale, antagonist je AMPA receptora, pojačava inhibiciju posredovanu sa GABA i inhibira glutamat. Kliničke indikacije za primjenu su dodatna terapija za parcijalne i generalizovane napade rezistentne na „nove” lijekove, neonatalne i febrilne konvulzije, epileptični status. Početna doza fenobarbitona je 25 mg, a uobičajena doza je 50-200 mg/dan. Pri istovremenoj primjeni, fenobarbiton smanjuje koncentraciju karbamazepina, lamotrigina, fenitoina, valproata^{22,23}.

Zaključak

Epilepsija kod djece obično uključuje genetske/nasljedne, nepoznate, metaboličke i strukturne promjene mozga, dok su stečena stanja, kao što su trauma glave, infekcija i cerebralni moždani udar rijetko uzrok epilepsije u dječjem uzrastu. Epilepsija je usko povezana s dječjim uzrastom, a dokazano je da se i veliki broj procesa vezanih za sazrijevanje mozga odvijaju u dječjem uzrastu. Mozak je tada u razvoju, osjetljiv, podložan raznim oštećenjima, što može dovesti do lošeg ishoda bolesti. Jedan od najvažnijih faktora ranog početka bolesti (najčešće proučavana epilepsija temporalnog režnja) jeste pozitivna lična anamneza na febrilne konvulzije. Neki autori smatraju da se febrilne konvulzije pojavljuju prvenstveno kod predisponiranih pojedinaca (genetski faktori, malformacije mozga, oštećenje mozga), koji će kasnije

razviti mezijalnu temporolobarnu epilepsiju s hipokampalnom sklerozom.

Liječenje epilepsije započinje primjenom jednog od antiepileptika prve linije za dijagnostikovani oblik bolesti koji, po svojim farmakološkim svojstvima, najviše odgovara specifičnim karakteristikama svakog pojedinog bolesnika - uzrast, pol, komorbiditeti, komedikacija, profesija, životne navike, intelektualni kapacitet i slično. Liječenje djece predstavlja dodatne

probleme, pogotovo zbog uticaja lijekova na razvoj mozga, učenje i ponašanje, kada se lijek upotrebljava dugotrajno. Takođe, treba paziti i na nuspojave lijekova, poput hepatotoksičnosti, neurološke toksičnosti, teratogenosti, preosjetljivosti, metaboličkih i endokrinoloških promjena, bilo da se radi o neadekvatnoj dozi ili interakciji s drugim lijekovima. Stoga, odabir „pravog“ lijeka je veliki izazov.

Literatura

- Hajnšek, S. *Epilepsije: klasifikacija i klinička slika*. *Neurology Croatica*, 2010; 5-21.
- Fisher RS. *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*. *Epilepsia*, 2017; 531-542.
- Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantidis A. *Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity*. *Epilepsy and Behavior*. 2010; 103-108.
- Longrigg J. *Epilepsy in ancient greek medicine - the vital step*. *Seizure*, 2009; 12- 21.
- Temkin O. *The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology*. *Journal of Neurology*, 1971; 75.
- Friedlander W *The rise and fall of bromide therapy in epilepsy*. *Archives Neurology*, 2000; 1782-1785.
- Millet D. *Hans Berger: From psychic energy to EEG*. *Perspectives in biology and medicine*. 2001; 522-542.
- Locock C. *Analysis of fifty-two cases of epilepsy observed by the author*. *The Lancet*, 1857; 527-529.
- Prous J. *A century of progress in drug therapy*. *Drug news perspect*, 1999; 581-591.
- Engel J, Pedley TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008; 151-156.
- Pisani F, Pavlidis E, Facini C, La Morgia C, Fusco C, Cantalupo G. *A 15-year epileptogenic period after perinatal brain injury*. *Functional Neurology*, 2017; 49-53.
- Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M. *Antiepileptici; Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
- Evropska medicinska agencija, Dostupno 2021-02-12 na <https://www.ema.europa.eu>.
- Agencija za lijekove i medicinska sredstva. Dostupno 2021-02-12 na <https://www.alims.gov.rs>.
- Specchio LM, Gambardella A, Giallonardo A T. *Open label, long-term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsy Research*, 2006; 32-39.
- Shorvon S. *Handbook of epilepsy treatment*. Wiley-Blackwell, 2010; str. 7-10.
- Mellion SA, Bennett KS, Ellsworth GL, Moore K, Riva-Cambrin J, Metzger RR. *High-dose barbiturates for refractory intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2013; 239-247.
- Janszky J, Janszky I, Ebner A. *Age at onset in mesial temporal lobe epilepsy with a history of febrile seizures*. *Neurology*, 2004; 1296-1298.
- Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. *The long-term risk of epilepsy after febrile sei-*

- zures in susceptible subgroups. *American journal of epidemiology*, 2007; 911-918.
20. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev Med Child Neurol*, 2008; 648-654.
 21. Aboud O, Mark RE, Boop FE, Griffin WST. Epilepsy: neuroinflammation, neurodegeneration and APOE genotype. *Acta Neuropathol Commun*, 2013; 1:41.
 22. Matsuda A, Nagao K, Matsuo M, Kioka N, Ueda K. (S)-hydroxycholesterol is actively eliminated from neuronal cells by ABCA1. *J Neurochemical*, 2013; 93-101.
 23. Holmes G. Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity. *Mental retardation and developmental disabilities*, 2004; 101-105.

Corresponding author:

Larisa Alagić-Džambić

Bosnalijek d.d.

Sektor osiguranje i kontrola kvaliteta

Sarajevo

E-mail: larisatravnik@gmail.com

Uticaj pandemije COVID-19 na mentalno zdravlje zdravstvenih radnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

The COVID-19 Influence on Mental Health of Healthcare Employees in the Primary Health Care

Denial Durmišević¹, Dženana Hrustemović^{2,3}, Sanela Salihagić⁴, Nelica Savić⁵

¹Javna Ustanova Dom zdravlja Kantona Sarajevo, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

²OJ za kvalitet i sigurnost zdravstvenih usluga, KCUS, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

³Farmaceutsko zdravstveni fakultet, Travnik, Bosna i Hercegovina

⁴Klinika za rekonstruktivnu i plastičnu hirurgiju, KCUS, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

⁵Klinika za bolesti srca, krvnih žila i reumatizam, KCUS, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Uvod: Pandemija COVID-19 uvjetovala je brojne promjene u našim životima. Kompleksna, naglo nastala promjena životne situacije, poput ove koju sada proživljavamo, a u kojoj je ugroženo tjelesno i psihičko zdravlje, te socijalno funkcioniranje i egzistencija, dovodi do povećanja količine stresa, anksioznosti, depresije i straha. Ljudski resursi u zdravstvu, posebno u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ), zauzimaju jedinstveni položaj u bilo kojoj kriznoj situaciji, pa tako i u odgovoru na aktuelnu pandemiju COVID-19. Zdravstveni radnici u PZZ, kao okosnica zdravstvenog sistema, budući da su na samom mjestu pružanja zdravstvene zaštite oboljelim, oni su i najugroženiji.

Cilj istraživanja: ispitati uticaj pandemije na mentalno zdravlje zdravstvenih radnika u PZZ, ispitati najznačajnije stresne agense koji su se pojavili u toku pandemije, te istražiti razloge za povećanu incidencu mentalnih oboljenja kod radnika u PZZ.

Metod: Istraživanje je provedeno među zdravstvenim radnicima oba spola, raznih profila u PZZ. U istraživanju je učestvovalo 100 zdravstvenih radnika. Kao instrument za istraživanje korišten je anonimni upitnik - anketni list konstruisan na osnovu postojeće literature i preporuka Svjetske zdravstvene organizacije. Budući da je anketa bila potpuno anonimna, tajnost i povjerljivost ličnih podataka je bila zagarantovana. Anketa je sprovedena u periodu od 25.07. do 25.08. 2021. godine putem interneta. Ona je uglavnom uključila zdravstvene radnike u PZZ sa područja Kantona Sarajevo, ali i iz drugih kantona u Bosni i Hercegovini.

Rezultati: Situacije u kojoj je ugroženo tjelesno i psihičko zdravlje, socijalno funkcioniranje i egzistencija, doveli su do povećanja količine stresa, anksioznosti, depresije i straha među zdravstvenim radnicima PZZ. Rezultati ovog istraživanja su potvrdili postojanje pomenutih simptoma, tako da je 44% ispitanika ponekad imalo problem sa kontrolom brige, dok je 22% njih bilo često zabrinuto. Čak se 28% ispitanika u toku radnog procesa iznervira, dok se 22% ne može opustiti. 38% ispitanika ponekad ne može da se smiri te uzima neki od anksiolitika. Rezultati istraživanja pokazuju da su za pomenuta stanja odgovorni različiti stresni agensi, a prvenstveno teža klinička slika oboljenja. Od 50% ispitanika, nakon testiranja, niko nije bio pozitivno na Covid 19, što ne znači da nisu bili inficirani virusom. Pozitivnih na COVID-19 je bilo 10% ispitanika i to sa težom kliničkom slikom, od čega je 2% bilo hospitalizovano. Veliki uticaj na psihičko stanje uposlenih je bio i rad sa nekim od kolega koji su imali teži obilk COVID-19 (70%). Jedan od značajnijih stresora koji mogu uticati na mentalno zdravlje uposlenika bio je smrt kolege sa posla u toku pandemije (24%). Logično je zaključiti da je dužina izloženosti stresorima presudan faktor za pojavu ovakvih rezultata nakon godinu ili godinu i po dana trajanja pandemije.

Zaključak: Uposlenici Primarne zdravstvene zaštite imaju izraženiji distress u odnosu na podatke prije pandemije. To se prvenstveno odnosi na poteškoće i oboljenja iz anksioznog spektra

mentalnih poremećaja. Iz toga se može izvući smjernica za budućnost, ako situacija s pandemijom još bude trajala - važno je smanjivati anticipaciju opasnosti, te zdravstvenim radnicima jasno dati do znanja da će se pratiti lokalna situacija, da će se zdravstvena služba primjereno organizirati i da se ne mora dogoditi dosadašnja uznemirujuća praksa u radu.

Ključne riječi: COVID-19; mentalno zdravlje; zdravstveni radnici; primarna zdravstvena zaštita

Abstract

Introduction: COVID-19 pandemic has caused many changes in our lives. A complex and sudden changes in a life situation, like the one we are experiencing now, endangering physical and mental health, as well as social functioning and existence, lead to an increase in the amount of stress, anxiety, depression and fear. Human resources in health care, especially in Primary Health Care, occupy a unique position in any crisis situation, including the response to the current COVID-19 pandemic. Healthcare workers in Primary Health Care, as the backbone of the healthcare system, represent a crucial part of the response to the crisis, bearing in mind the fact that they are in the very centre of providing health services, they are also the most endangered population

The aim of the study: to examine the impact of the pandemic on the mental health of healthcare workers in Primary Health Care, to examine the most significant stressors that occurred during the pandemic, and to investigate reasons for the increased incidence of mental illness in Primary Health Care workers.

Method: The research was conducted among healthcare workers of both sexes, and of various profiles in Primary Health Care. 100 healthcare workers participated in the research. An anonymous questionnaire was used as a research instrument - a questionnaire constructed on the basis of the existing literature and recommendations of the World Health Organization. Since the survey was completely anonymous, the confidentiality of personal data was guaranteed. We have assessed the period between 25 July and 25 August 2021 *via* the Internet. The research mostly included workers in Primary Health Care in the Canton Sarajevo, and also in the other cantons in Federation of Bosnia and Herzegovina.

Results: State of endangered physical and mental health, social functioning and livelihoods during the COVID-19 pandemic have led to increased stress, anxiety, depression and fear among healthcare workers in Primary Health Care. The results of this study confirmed the existence of the mentioned symptoms, so that 44% of the respondents sometimes had a problem with anxiety control. Frequent irritability was established in 28% cases, while 22% of healthcare workers in our study group showed frequent concern. Anxiolytic use was evaluated in 38% of cases. The results of the research showed that various stressors have been responsible for the different mental conditions, such as more severe clinical forms of the disease in patients. Negative COVID-19 test was present in 50% of participants in our study, which does not excluded virus exposure. In 10% of participants infection with COVID-19 was confirmed, 2% of which being hospitalized. A great influence on the mental state of employees was the work with some of the colleagues who had a more severe form of COVID-19 (70%). One of the most significant stressors that could affected the mental health of employees was the death of a colleague during COVID-19 pandemic (24%). Therefore we concluded that the length of exposure to stressors was a crucial factor for the mentioned results a year or a year and a half after the start of the pandemic.

Conclusion: Primary healthcare employees have a more pronounced distress compared to pre-pandemic period. This primarily refers to difficulties and diseases from the anxiety spectrum of mental disorders. In the case of recurrence of stressor exposure during a pandemic, this research can be a significant guideline for health professionals in terms of reducing risk anticipation, meaning monitoring the situation at the local level, and appropriate health care organization with reduction of exposure to stress.

Keywords: COVID-19; Mental Health; Healthcare Workers; Primary Health Care

Uvod

Pandemija COVID-19 uvjetovala je brojne promjene u našim životima i brojne izazove na koje treba odgovoriti, kako u profesionalnom, tako i u ličnom životu. Kompleksna, naglo nastala promjena životne situacije poput ove koju sada proživljavamo, a u kojoj je ugroženo tjelesno i psihičko zdravlje, te socijalno funkcioniranje i egzistencija, dovodi do povećanja količine stresa, anksioznosti, depresije i straha. Pandemija novim koronavirusom SARS-CoV-2 nije prva pandemija zarazne bolesti koja je zaprijetila čovječanstvu u 21. stoljeću^{1,2}. Možemo reći da su zarazne epidemije neizbježne, međutim iskustva pokazuju da se njihov uticaj može kontrolirati i ublažiti. One se mogu svrstati u kategoriju prirodnih nepogoda. Na temelju dosadašnjih iskustava, znamo više o prepoznavanju i razumijevanju psiholoških, kao i odgovora ponašanja pojedinaca i zajednice na navedene prijetnje, ali i o potrebnim intervencijama za očuvanje mentalnog zdravlja³. U toku 2020. godine, u svijetu je sprovedeno mnoštvo istraživanja koja su rađena već u ranoj fazi pandemije pa sve do druge polovine 2021. godine, kada pandemija ulazi u svoj IV val. Ono što je sigurno jeste da je njen uticaj sve veći kako vrijeme odmiče, a što je bilo i za očekivati.

Iako je broj oboljelih, ali i procenat umrlih, među oboljelima dosta smanjen u toku proteklih 18 mjeseci, mentalno zdravlje opšte populacije, a i zdravstvenih radnika, u stalnom je pogoršanju. Što je dužina trajanja pandemije veća, to su i negativne posljedice po mentalno zdravlje veće. Prva istraživanja su rađena na populaciji oboljelih, tj onih koji su prebolovali COVID-19 infekciju. Ova istraživanja su pokazala da svaki četvrti pacijent ima simptome nekog psihičkog oboljenja^{4,5}. Na početku je kao uzrok najčešće spominjan strah od smrtnog ishoda i težine kliničke slike, ali je takođe nastao problem kada je dokazana velika incidenca komplikacija kod ljudi sa blagom kliničkom slikom. Dalja istraživanja su utvrdila da corona virus pored disajnih organa napada i sve druge

organe u tijelu, ponekad uzrokujući i čitav niz psihičkih problema, počevši od nesаницe pa i suicidalnih misli. Napadi panike i teška anksiozna stanja bili su najčešći simptomi i oni bi trajali čak i nekoliko sedmica nakon što bi pacijent bio izliječen od infekcije^{6,7}. Međutim, ljekari i drugi zdravstveni radnici su primjetili i povećani broj mentalnih poteškoća među ljudima koji nisu imali infekciju COVID-19. Posebno je ovaj fenomen primjećen kod određenih vulnerabilnih kategorija, među kojima su i zdravstveni radnici, a posebno oni koji su direktno uključeni u borbu protiv pandemije.

Uloga primarne zdravstvene zaštite

Primarna zdravstvena zaštita (PZZ) osnova je globalnog odgovora na pandemiju COVID-19. PZZ, a posebno porodična medicina igra značajnu ulogu „čuvara vrata“ u zdravstvenom sistemu putem trijaže pacijenata s respiratornim simptomima, testiranja stanovništva, postavljanja rane dijagnoze, medicinskom zaštitom lakših slučajeva oboljelih od COVID-19, pomaganjem vulnerabilnim grupama da se nose sa anksioznošću zbog oboljenja i nesigurne situacije, kao i smanjenjem opterećenja za više nivoje zdravstvene zaštite. Generalno, PZZ mora se smatrati važnim uporištem u vanrednim situacijama jer je prva na udaru u zdravstvenom sistemu i predstavlja prvi kontakt stanovništva sa zdravstvenim sistemom⁸.

Ljudski resursi u zdravstvu, posebno u PZZ, zauzimaju jedinstveni položaj u bilo kojoj kriznoj situaciji, pa tako i u odgovoru na aktuelnu pandemiju COVID-19. U cijelom svijetu pandemija COVID-19 pokazala je koliko je neophodno vrednovati zdravstvene radnike, te ulagati u njih i zdravstvo u cjelini. Epidemiološke karakteristike virusa doprinijele su neviđenom povećanju obima rada i opterećenja ljudskih resursa u sistemu zdravstvene zaštite, dok se, istovremeno, smanjila aktivnost zdravstvenih radnika zbog oboljevanja. Zdravstveni radnici u PZZ, kao okosnica zdravstvenog sistema, predstavljaju ključni dio odgovora na krizu, a budući da su na samome mjestu pružanja zdravstvene zaštite oboljelima, oni su i najugroženiji⁹.

Uticaj stresora na mentalno zdravlje zdravstvenih radnika

Stresori su faktori koji utiču na pojavu stresa, a kao emocionalne/psihičke reakcije na stres nastaju različiti mentalni poremećaji, koji su uglavnom iz spektra anksioznih i depresivnih premećaja. Budući da su zdravstveni radnici u stalnom kontaktu sa oboljelima, jasno je da je rizik od oboljevanja od COVID-19 među njima veći¹⁰.

Jedan od problema sa kojima su se susreli svi zdravstveni sistemi svijeta u doba pandemije jeste nedostatak kvalifikovanog kadra, a neki sistemi su se susreli i sa nedostatkom materijalnih sredstava i zaštitne opreme. U BiH, zdravstveni sistem se borio sa oba problema. Nedostatak kvalifikovanog kadra u BiH predstavlja problem i mimo pandemije, a u pandemiji je bio još izraženiji. Ovaj nedostatak se morao nadoknaditi promjenom radnog vremena i obustavljanjem nekih medicinskih usluga, kako bi se kadar preusmjerio u borbu protiv pandemije. Sve su to razlozi zbog kojih su zdravstveni radnici u vulnerabilnoj kategoriji za mentalne bolesti, jer je ova skupina posebno izložena stresorima¹¹.

Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. ispitati uticaj pandemije COVID-19 na mentalno zdravlje zdravstvenih radnika u PZZ;

2. ispitati najznačajnije stresore koji su se pojavili u toku ove pandemije;
3. istražiti posledice povećane incidence mentalnih oboljenja kod radnika u PZZ.

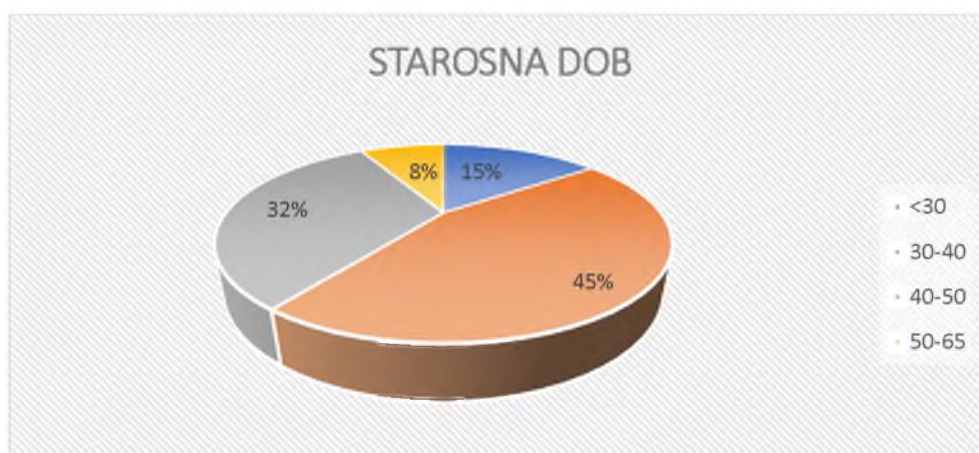
Ispitanici i metod rada

Istraživanje je provedeno među zdravstvenim radnicima oba spola, raznih profila u PZZ. U istraživanju je učestvovalo 100 zdravstvenih radnika. Kao instrument istraživanja korišten je anonimni upitnik - anketni list konstruisan na osnovu postojeće literature i preporuka Svjetske zdravstvene organizacije. Budući da je anketa bila potpuno anonimna, tajnost i povjerljivost ličnih podataka bila je zagarantovana. Anketa je sprovedena u periodu od 25. jula do 25. avgusta 2021. godine putem interneta. Ona je uključila zdravstvene radnike u PZZ uglavnom sa područja Kantona Sarajevo, ali i iz drugih kantona u Bosni i Hercegovini.

Rezultati istraživanja

Demografska statistika

Broj ispitanika i njihova starosna struktura prikazani su grafički na slici 1. Kao što se vidi, najveći broj ispitanika bio je u životnoj dobi između 30 i 40 godina, dok je najmanji broj onih preko 50 godina starosti (Slika 1).



Slika 1. Starosna dob anketiranih

Od 100 ispitanih, 74 su bili ženskog spola, a 26 muškog spola (Slika 2), što približno i

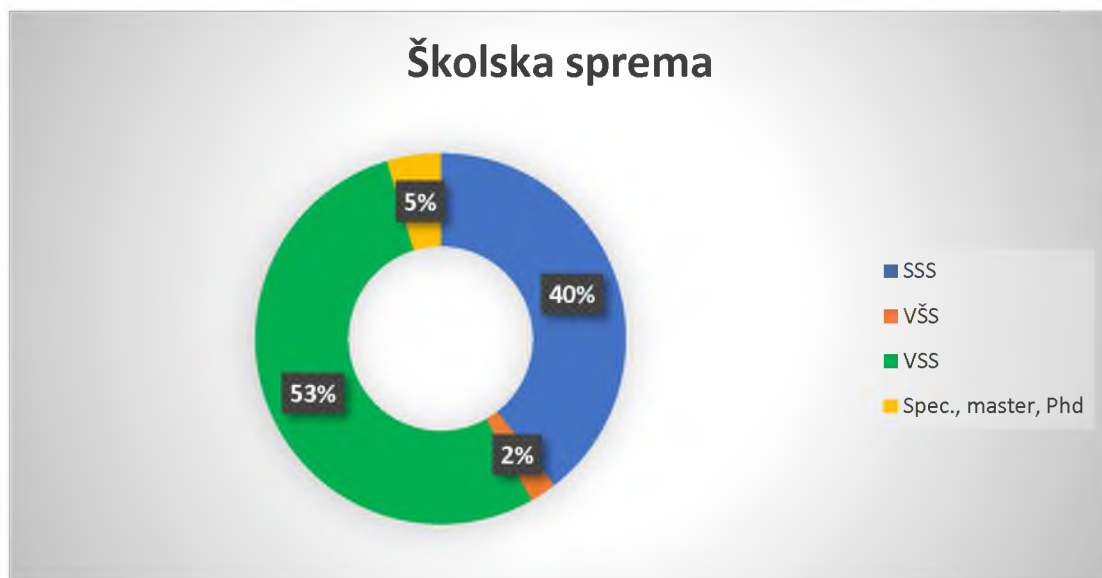
predstavlja odnos uposlenika u PZZ prema spolu.



Slika 2. Prikaz ukupnog broja ispitanika po spolu

U pogledu stručne spreme ispitanika (Slika 3), sa visokom stručnom spremom bio

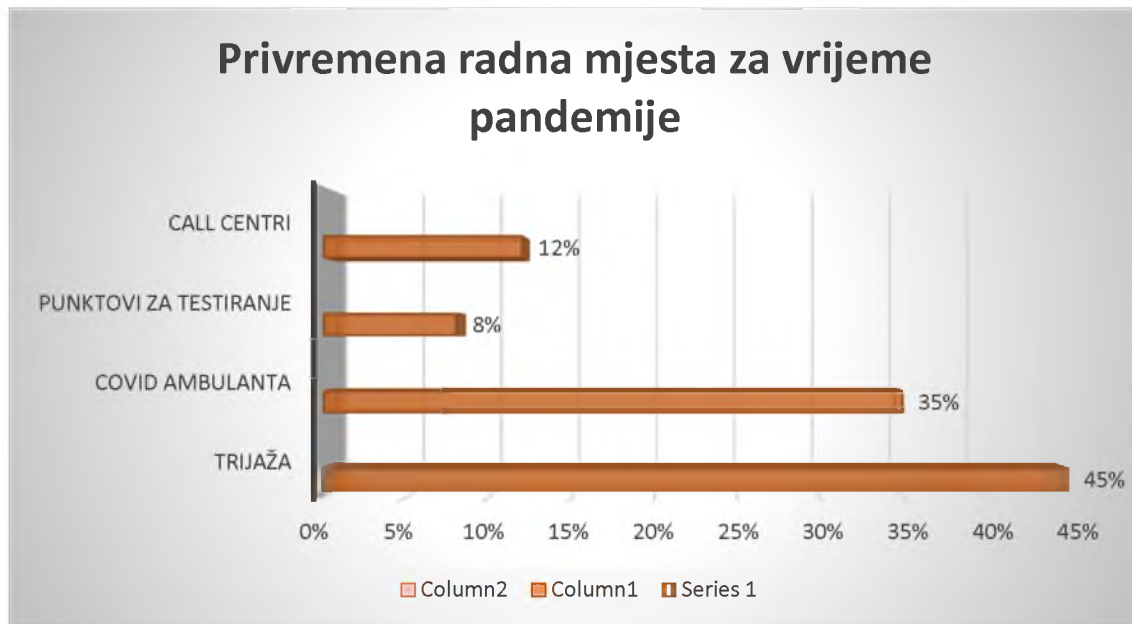
je najveći postotak anketiranih ispitanika (58%).



Slika 3. Školska sprema anketiranih ispitanika

Ispitanici su u toku pandemije bili raspoređivani na privremena radna mjesta zbog organizacije rada u posebnim uslovima.

Najveći broj njih radio je na trijažnim punktovima i u Covid-ambulantama, dok su neki radili i na više mjesta.

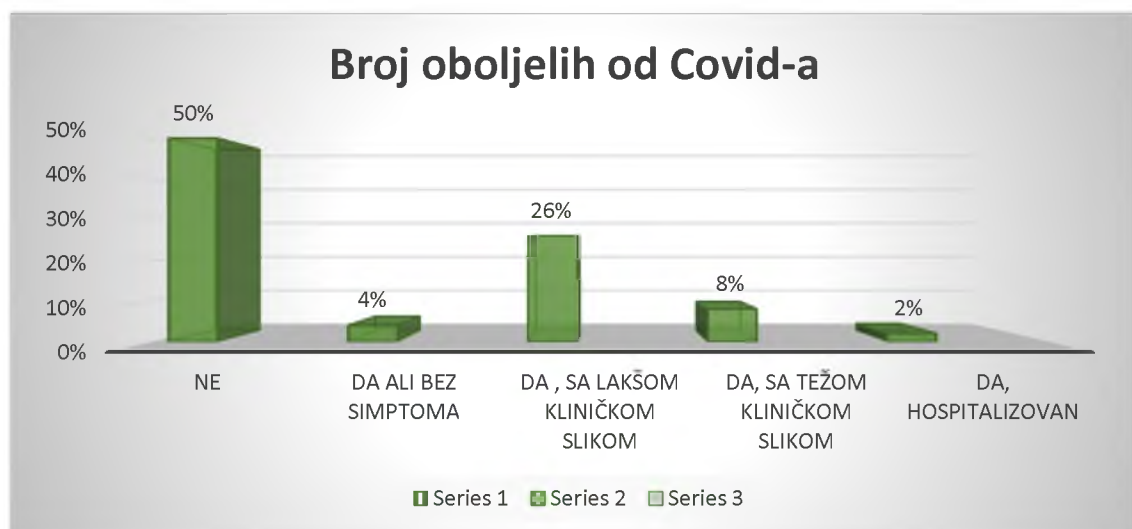


Slika 4. Broj anketiranih ispitanika na privremenim radnim mjestima u toku pandemije

Epidemiološki podaci

Iako 50% ispitanika nakon testiranja nije bilo pozitivno na COVID-19 (Slika 5), to ne znači da nisu bili nosioci virusa. Pozitivnih na

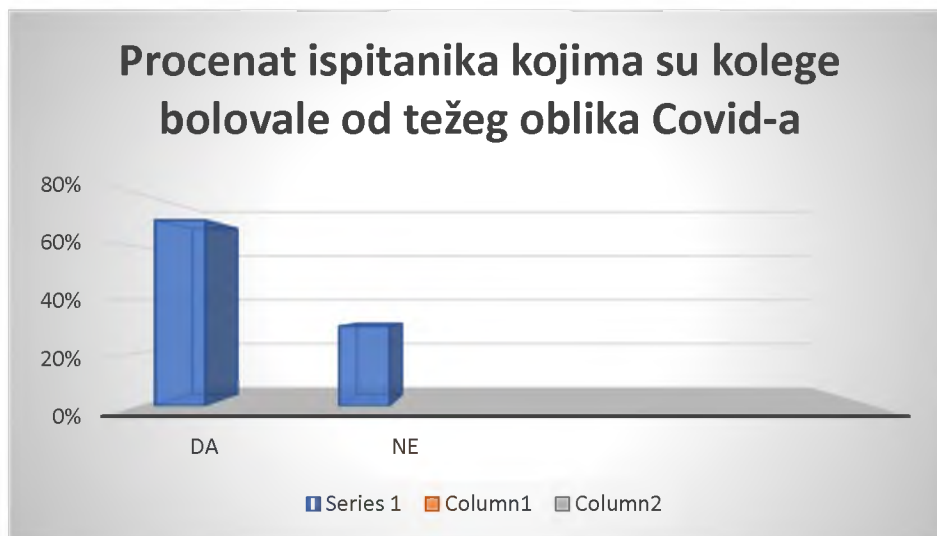
COVID-19 je bilo 10% ispitanika i to sa težom kliničkom slikom, od čega je 2% bilo hospitalizovano.



Slika 5. Težina kliničke slike COVID-19 obolelih anketiranih ispitanika

Razmatrajući procenat anketiranih ispitanika koji su radili sa nekim od kolega koji su imali teži oblik COVID-19 (Slika 6),

zapaženo je da je čak 70% njih radilo sa nekim od obolelih kolega.

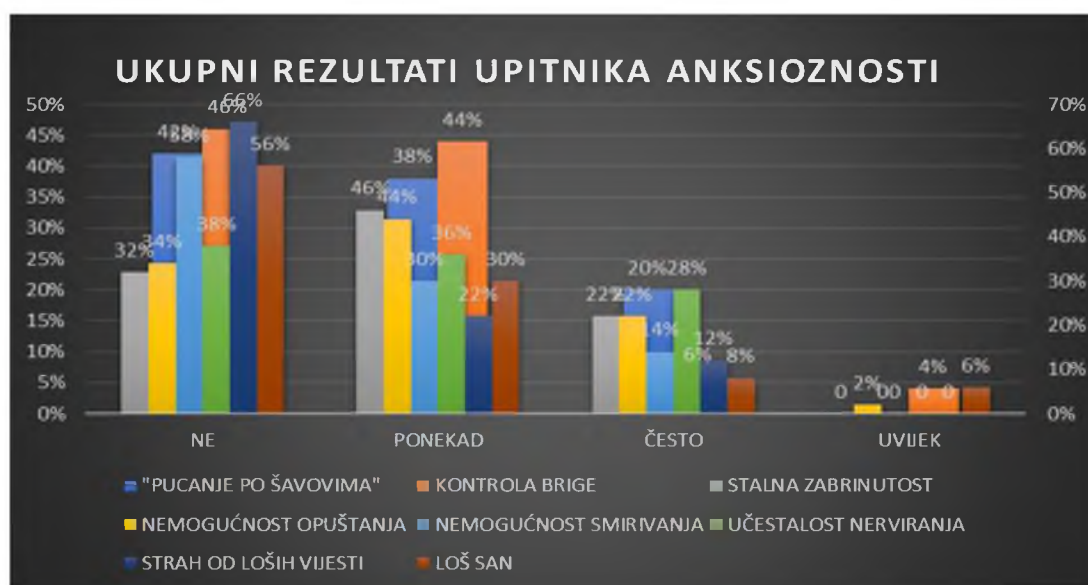


Slika 6. Prikaz broja ispitanika kojima su kolege na poslu bolovale od težeg oblika COVID-19

Pri tom, 24% anketiranih doživjelo je smrt kolege sa posla u toku pandemije, što potencira mogući uticaj ovog stresora na mentalno zdravlje uposlenika.

Učestalost pojedinih simptoma anksioznosti kod anketiranih ispitanika prikazana je na slici 7. Kao što se u grafikonu vidi, najviše

ispitanika (44%) ponekad je imalo problem sa kontrolom brige, dok je 22% njih bilo često zabrinuto. Čak 28% ispitanika u toku radnog procesa znalo se iznervirati, dok se 22% njih nije moglo opustiti, a 38% ispitanika je ponekad uzimalo neki od anksiolitika da bi se smirili.



Slika 7. Prikaz incidence 8 tipičnih simptoma anksioznosti kod ispitanika

Diskusija

U rezultatima dobivenim anketiranjem uposlenika PZZ vidi se da je pandemija uzrokovana sa COVID-19 imala negativan uticaj na mentalno zdravlje zdravstvenih radnika. Stresori koji su se pojavili sa pandemijom, a koji su trajali i traju neprekidno više od godinu dana, bili su uzroci pojave poteškoća i u mentalnom zdravlju. To se prvenstveno odnosi na poteškoće i oboljenja iz anksioznog spektra mentalnih poremećaja. Statistika koja je prikazana u 7. grafikonu pokazala je da su zabrinutost („ponekad“ kod 44% ispitanika, a „često“ kod 22%), te nemogućnost smirivanja i opuštanja („ponekad“ kod 45%, a „često“ kod 21% ispitanika) bili glavni stresori i problemi sa kojima se nosila većina ispitanika. Podaci iz dosadašnjih istraživanja, provedenih većinom u Kini i Švedskoj, zemljama s lošijom epidemiološkom situacijom, takođe pokazuju da su zdravstveni radnici izloženi visokim nivoima stresa tokom pandemije COVID-19 i da oni predstavljaju rizičnu skupinu za ugroženo mentalno zdravlje⁷.

Jedan od stresora je i problem nedostatka kadra i materijalnih sredstava. Problemi kod uposlenika izazvani ovim stresorom su se kod većine javljali ponekad, dok su kod određenog broja ispitanika bili prisutni veoma često ili gotovo konstantno. Treći veoma čest problem bio je osjećaj „pucanja po šavovima“, tj. osjećaj da će u jednom momentu doći do popuštanja svih odbrambenih mehanizama i da će se, kao posljedica stalnog pritiska, desiti nešto strašno, bilo fizički ili psihički. Na ovaj osjećaj je uticalo mnogo različitih faktora. Ti se problemi objašnjavaju većim radnim opterećenjem, radom s teškim pacijentima, velikim brojem smrtnih slučajeva, nedostatkom medicinske opreme i potrebom za donošenjem teških moralnih odluka. Sve su to izvori stresa koji su bili prisutni i u zemljama u kojima je opterećenje zdravstvenog sistema bilo veliko¹².

Iako je samo jedan od ovih stresora ponekad dovoljan da čovjek vremenom psihički oboli, njihova kombinacija značajno

povećava rizik od oboljevanja, što je ova anketa i pokazala. Ovo istraživanje je takođe pokazalo da je pandemija u Bosni i Hercegovini izazvala slične probleme u mentalnom zdravlju zdravstvenih radnika kao i svugdje u svijetu, mada se mogu primjetiti određene razlike kad su u pitanju uzroci. Dok su u većini razvijenih zemalja problemi sa manjkom resursa bili gotovo zanemarivi, kod nas su takvi problemi veoma izraženi, bilo zbog logističkih ili zbog finansijskih poteškoća. Ovo istraživanje je potvrdilo očekivane rezultate s obzirom na rezultate sličnih istraživanja u svijetu. Rezultati su pokazali male razlike u procentima pojave određenih simptoma. Incidenca pojedinih simptoma pokazala je tipičnu krivulju kada je riječ o mentalnim poremećajima iz spektra anksioznosti.

Neka istraživanja koja su rađena na početku pandemije, poput istraživanja sveučilišta u Zagrebu koje je rađeno u proljeće 2020. godine, nisu pokazala ovakav negativan uticaj na mentalno zdravlje uposlenika¹³. Logično je zaključiti da je dužina izloženosti stresorima presudan faktor za pojavu ovakvih rezultata nakon godinu ili godinu i po dana trajanja pandemije. Stresori, pa i oni najmanji, mogu lako uticati na mentalno zdravlje pojedinca ako je pojedinac tome izložen konstantno i dugotrajno.

Zaključak

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je, kad se radi o razmatranjima posljedica pandemije COVID-19, važno uzeti u obzir i kompletnu epidemiološku situaciju u zemlji. Uposlenici PZZ imaju izraženiji distres u odnosu na podatke prije pandemije, što se prvenstveno odnosi na poteškoće i oboljenja iz anksioznog spektra mentalnih poremećaja. Izražene zdravstvene i ekonomske brige, u kombinaciji s pojačanim zahtjevima na poslu, mogu predstavljati povećani rizik za zdravstvene radnike i taj aspekt brige za mentalno zdravlje ne bi trebalo zanemariti. Uzimajući u obzir činjenicu da zdravstveni radnici nisu skloni tražiti pomoć za vlastite

psihičke smetnje, zdravstveni sistem bi trebao osigurati sigurne i povjerljive kanale pomoći, koji bi bili dostupni i izvan njihovog neposrednog radnog okruženja, kako se ne bi narušio osjećaj kompetencije. Važan je podatak da je bojazan o premještanju na druge radne zadatke tokom pandemije glavni izvor stresa zdravstvenim radnicima u PZZ, koji dovodi do narušavanja mentalnog zdravlja. Iz

toga se može izvući smjernica za budućnost, ako se situacija s pandemijom ponovi - važno je smanjivati anticipaciju opasnosti, te zdravstvenim radnicima jasno dati do znanja da će se pratiti lokalna situacija, da će se zdravstvena služba primjereno organizirati i da se ne mora dogoditi dosadašnja uznemirujuća praksa u radu.

Literatura

1. Amin S. *The psychology of corona virus fear: are healthcare professionals suffering from corona-phobia?* *International Journal of Healthcare Management*, 2020; 13(3):249-256.
2. Cai X, Hu X, Otte EI, Wang J, An Y, Li Z, Yuan B. *Psychological Distress and Its Correlates Among COVID-19 Survivors During Early Convalescence Across Age Groups.* *The American journal of geriatric psychiatry*, 2020; 10.
3. Casagrande M, Favieri F, Tambelli R, Forte G. *The enemy who sealed the world: Effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population.* *Sleep Medicine*, 2020; 75:12-20.
4. Fawaz M, Samaha A. *COVID-19 quarantine: Post-traumatic stress symptomatology among Lebanese citizens.* *International Journal of Social Psychiatry*, 2020; 1-9.
5. Kato K, Zweig R, Schechter CB, Barzilai N, Atzmon G. *Positive attitude toward life, emotional expression, self-rated health, and depressive symptoms among centenarians and near-centenarians.* *Aging & Mental Health*, 2016; 20(9):930-939.
6. Madani A, Boutebal SE, Bryant CR. *The Psychological Impact of Confinement Linked to the Coronavirus Epidemic COVID-19 in Algeria.* *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020; 17(10):3604.
7. Fiorillo A, Gorwood P. *The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice.* *Eur Psychiatry*, 2020.
8. *Postupanje zdravstvenih djelatnika u slučaju postavljanja sumnje na COVID-19, bolest uzrokovanu novim koronavirusom (SARS-CoV-2).* Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. *Verzija 12 (2. travanj 2020.)*
9. Usher K, Bhullar N, Jackson D. *Life in the pandemic: Social isolation and mental health.* *Journal of Clinical Nursing*, 2020.
10. Ornell F, Schuch JB, Sordi AO, Kessler FHP. *“Pandemic fear” and COVID-19: mental health burden and strategies.* *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2020.
11. Niezel MT, Bernstein DA, Milich R. *Uvod u kliničku psihologiju.* Zagreb: naklada Slap, 2001.
12. Santos CF. *Reflections about the impact of the SARS-COV-2/COVID-19 pandemic on mental health.* *Braz J Psychiatry*, 2020.
13. Jokić Begić N, et al. *Kako smo? Život u Hrvatskoj u doba korone.* Zagreb: Odsjek za psihologiju Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, 2020.

Corresponding author

Denial Durmišević

Dom zdravlja Kantona Sarajevo,

Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Email: Denial1976@hotmail.com

Antidepresivi - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

Antidepressants - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

Marijela Milošević¹, Nuđejma Osmić¹, Merdžana Jesenković¹, Minela Dacić², Alija Uzunović³, Ranka Prerad¹, Larisa Alagić-Džambić⁴

¹Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, BiH

²Bosnalijek dd, Sektor razvoj i registracija, Sarajevo, BiH

³Agencija za lijekove i medicinska sredstva, Sarajevo, BiH

⁴Bosnalijek dd, Sektor osiguranje i kontrola kvaliteta, Sarajevo, BiH

Sažetak

Antidepresivi predstavljaju grupu lijekova koji se ordiniraju nakon uspostavljanja dijagnoze depresije. S obzirom na njihovu strukturu i djelovanje, antidepresivi su heterogena grupa lijekova, a njihovo djelovanje zasniva se na povećanju aktivnosti monoamina u mozgu. Dok neki antidepresivi koriste jedan monoaminski sistem, drugi mijenjaju funkciju više sistema. Mogu djelovati na receptore i na prijenosnike signala.

U ovom radu će se ukazati na definiciju depresije, a zatim će fokus biti usmjeren na antidepresive, njihovu klasifikaciju, farmakokinetiku i farmakodinamiku.

Ključne riječi: depresija; antidepresivi; fluvoksamin; escitalopram; paroksetin; sertralin

Abstract

Antidepressants are a group of drugs that are prescribed after making a diagnosis of depression. Concerning their structure and action, it is a heterogeneous group of drugs and their action is based on an increase of monoamine activity in the brain. While some antidepressants use one monoamine system, others alter function of several systems. They can act on receptors and signal transporters.

In this paper, we will point to depression definition, and thereafter focus on antidepressants, their classification, pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Keywords: Depression; Antidepressants; Fluvoxamine; Escitalopram; Paroxetine; Sertraline

Uvod

Depresiju karakteriše dugotrajno smanjenje raspoloženja, koje znatno odstupa od normalnog raspoloženja, te bitno narušava društvenu i radnu sposobnost bolesnika. Depresija nije obična tuga sa kojom se svaka osoba više puta susretne tokom svog života. Ona se javlja bez očitog razloga, ili je razlog nesrazmjerni jačini te tuge, smanjeno raspoloženje ne prestaje ili se ponavlja, a osoba nije u stanju normalno izvršavati svoje obaveze i uloge, kako radne tako i one u društvu.

Statistički gledano, antidepresivi i sedativi smatraju se jednim od najtraženijih lijekova u Bosni i Hercegovini. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da će do 2030. godine svaki četvrti čovjek na planeti imati neki oblik depresivog ili anksioznog poremećaja¹. Trenutno, u vrijeme pandemije Korona virusom koji uzrokuje bolest COVID-19, zabilježen je porast posjeta psiholozima i psihijatrima, kao i veća primjena antidepresiva i sedativa u praksi. Razlog tome su mnoge frustracije, nedostak fizičkog kontakta, promjena život-

nih navika, anksioznost i strah od bolesti i/ili njenog ishoda, kao i povećana smrtnost. Zabilježeno je da neke obitelji izgube više članova porodice upravo zbog ove bolesti; takvi gubici, također, mogu prouzrokovati ili biti okidač za nastanak depresije².

Antidepresivima nazivamo one lijekove koji se koriste za ublažavanje simptoma depresije. To je složena, heterogena, grupa lijekova, čija klasifikacija nije jednostavan zadatak. Iako postoji podjela prema hemijskoj strukturi ili generacijama, za kliničara je najvažnija podjela prema mehanizmu djelovanja. Međutim, niti ona nije potpuno precizna, budući da među antidepresivima postoje velika preklapanja, a učinci na receptore se mijenjaju ovisno o dozi, čak i za isti antidepresiv³.

Neurobiologija depresije

Depresija je emocionalno stanje obilježeno velikom tugom i zlim slutnjama, osjećajem bezvrijednosti i krivnje, povlačenjem od drugih, nesanicom, gubitkom apetita, gubitkom spolnih žudnji, ili gubitkom zanimanja za uobičajne aktivnosti i zadovoljstva koje iz njih proizlazi. Depresija je često povezana sa drugim psihološkim problemima i medicinskim stanjima⁴. Podaci pokazuju da čak 15% depresivnih bolesnika počini samoubistvo. Stoga depresija zahtjeva ozbiljan pristup, rano prepoznavanje i što raniji početak liječenja, kako bi se spriječile ozbiljne posljedice.

Uvođenje novijih antidepresiva i proučavanje melatoninskih puteva dovelo je do povezanosti depresije i cirkadijanih ritmova. Osobe s poremećajem cirkadijanih ritmova puno su češće oboljevale od poremećaja raspoloženja od normalne populacije⁵. Neurotransmiteri su signalne molekule različite veličine koje sudjeluju u prijenosu živčanog podražaja između neurona međusovno ili neurona i ciljnih stanica. U klasične neurotransmitere ubrajaju se male, električki nabijene molekule brzog djelovanja: acetilholin, aminokiseline (glutamat, GABA i glicin) i biogeni amini (serotonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin i hista-

min)¹. Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), biogeni amin, u prirodi se nalazi u plodovima biljaka. Za sintezu serotonina neophodna je esencijalna aminokiselina triptofan, koja prelazi krvno-moždanu barijeru pomoću aktivnog aminokiselinskog prijenosnika u kompeticiji s ostalim velikim neutralnim aminokiselinama (fenilalanin i tirozin, leucin, izoleucin i valin). Djelovanjem specifičnog i selektivnog enzima triptofan-hidroksilaze, koji se nalazi isključivo u onim stanicama u kojima dolazi do sinteze serotonina, hidroksilacijom triptofana nastaje 5-hidroksitriptofan, a u sljedećoj stepenici sinteze, dekarboksilacijom pomoću neselektivnog enzima dekarboksilaze aromatskih aminokiselina, nastaje serotonin. Reakcije razgradnje serotonina katalizirane su enzimima monoaminoooksidazom (MAO) tipa A i aldehid-dehidrogenazom, a glavni produkt razgradnje je 5-hidroksiindololactona kiselina, koja se iz organizma uklanja urinom.

U središnjem živčanom sistemu some serotonininskih neurona smještene su u području jezgara rafe. Nervni završeci ascendentnih serotonininskih neurona nalaze se u velikom broju moždanih regija s najvećom gustoćom u području moždane kore, hipokampusu, amigdala i bazalnih ganglija.

Nervni završeci descendentnih serotonininskih neurona nalaze se u kičmenoj moždini, posebno u njenom ventralnom rogu. Svoj učinak, serotonin ostvaruje putem serotonininskih receptora, koji su po svojim farmakološkim svojstvima, mehanizmima prijenosa signala i drugim glasnicima (adenilat-ciklaza, fosfolipaza C) grupirani u sedam grupa označenih brojevima od 5-HT-1 do 5-HT-7. Većina serotonininskih receptora su metabotropni receptori koji su vezani uz G-protein (osim 5-HT-3 receptora, koji su povezani s ionskim kanalom – ionotropni receptor). Vezivanje liganda za 5-HT-3 receptore uzrokuje brzu depolarizaciju, do koje dolazi zbog otvaranja neselektivnih kationskih kanala.

Dijagnoza i tipovi depresije

U dijagnozi poremećaja raspoloženja, pa tako i depresije, možemo se koristiti DSM V ili MKB10 klasifikacijama. MKB-10 psihijatrijska oboljenja svrstava pod slovo F, konkretnije, poremećaje raspoloženja od F30 do F39. Prva depresivna epizoda sa svojim podtipovima stoji pod oznakom F32, ponovljeni depresivni poremećaj F33, dok su trajni poremećaji raspoloženja svrstani pod oznakom F34. Podtipovi svih navedenih kategorija jesu detaljniji opisi pacijentovog stanja, poput izraženosti smetnje ili prisutnosti psihotičnih simptoma⁶.

DSM V depresivna stanja dijeli na poremećaj disregulacije raspoloženja, veliku depresivnu epizodu odnosno veliki depresivni poremećaj, distimiju, predmenstrualni disforični poremećaj, depresivni poremećaj induciran supstancama/lijekovima, depresivni poremećaj induciran nekim drugim patološkim stanjem, ostale specificirane i nespecificirane poremećaje.

Depresija može biti unipolarna ili bipolarna. Ako se javlja uz halucinacije i sumanute ideje radi se o psihotičnoj depresiji. Reaktivna depresija opisuje depresivne simptome nakon nekog stresnog događaja i pomalo se napušta u kliničkoj praksi. Sezonska depresija se javlja uz određena

godišnja doba. Kod distimija je prisutan kontinuirani niz depresivnih simptoma kroz 2 i više godina. Isto tako trebamo razlikovati proces žalosti od depresije, naime kod procesa žalosti simptomi prolaze sami od sebe nakon određenog perioda, a anti-depresivi ne pokazuju uobičajene učinke⁷.

Antidepresivi

Kroz historiju, liječenje psihijatrijskih poremećaja, prvo poremećaja raspoloženja, pokazalo se prilično neuspješnim. Neke od metoda liječenja uključivale su inzulinsku komu, elektrokonvulzivnu terapiju, opioide, amfetamine i barbiturate. Veliki pomak dogodio se sredinom dvadesetog vijeka, tačnije 1950-tih godina, kada se uspostavilo da iproniazid, ponajprije sintetiziran kao antituberkulotik, posjeduje psihoaktivna svojstva⁸. Imipramin, triciklički antidepresiv, bio je među prvim naširoko korištenim antidepresivima (Tabela 1). Kasnih pedesetih i ranih šezdesetih godina prošlog vijeka pokazivao je vrhunske rezultate u liječenju depresivnih bolesnika koji su u oko 20% slučajeva potvrdili donekle poboljšanje stanja, dok je čak 44% pacijenata pokazalo veoma dobar učinak i gotovo iščezavanje depresivnih simptoma.

Tabela 1. Klasifikacija antidepresiva

SKUPINA ANITIDEPRESIVA	GLAVNI PREDSTAVNICI
Triciklički antidepresivi (TCA)	Amitriptilin, imipramin, maprotilin, dezipramin
Inhibitori monoamino-oksidadze (MAOI)	Fenelezin, tranilcrompromin, isokarboksazid, noklebemid, selegilin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)	Fluvoksamin, escitalopram, citalopram, paroksetin, fluoksetin, sertraline
Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)	Reboksetin, atomoksetin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)	Duloksetin, venlafleksin, milnacipram, levomilnacipram
Inibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)	Bupropion, metilfenildat
Noradrenerški i specifični serotonegički antidepresivi (NASSA)	Nitrazapin, niaserin
Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5-HT_{2C} receptora	Ramelteon, agomelatin, tasimelteon
Modulatori unosa serotonina	Tianeptin

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Krajem osamdesetih godina prošlog vijeka, nova grupa lijekova pod nazivom selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (*Selective Serotonine Reuptake Inhibitors* - SSRI), s prvim predstavnikom

Fluvoksamin. Fluvoksamin je registrovan u Bosni i Hercegovini kao Fevarin. Primjenjuje se u obliku tableta. Kod odraslih preporučena dnevna doza je 100 mg. Bolesnici trebaju početi liječenje s 50 ili 100 mg primijenjenim u pojedinačnoj dozi uvečer. Tri do četiri sedmice nakon početka terapije, dozu lijeka potrebno je preispitati te, ako je to potrebno, prilagoditi je u skladu sa kliničkom procjenom. Iako je kod viših doza moguć veći rizik za nastanak nuspojave, neki bolesnici mogu imati koristi od postupnog povećanja doze, do maksimalno 300 mg na dan, ako nakon nekoliko sedmica na preporučenoj dozi nije postignut zadovoljavajući odgovor na terapiju. Doze do 150 mg dnevno mogu se primijeniti kao pojedinačna doza, poželjno uvečer. Preporučuje se da se ukupna 25-dnevna doza veća od 150 mg primijeni u dvije ili tri podijeljene doze. Doziranje treba pažljivo individualno prilagođavati kako bi se bolesnika održavalo na najnižoj djelotvornoj dozi.

Bolesnike s depresijom potrebno je liječiti dovoljno dugo, najmanje 6 mjeseci, kako bi se osiguralo njihovo stanje bez simptoma. Najmanje sedam dana treba proći između prestanka terapije fluvoksaminom i početka terapije bilo kojim MAO-inhibitorom. Fluvoksamin se ne smije primjenjivati istodobno s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom jer se mogu povećati njihove koncentracije u plazmi, što može rezultirati povećanjem rizika za produljenje QT intervala. Zbog nedostatka kliničkog iskustva, potrebno je obratiti posebnu pozornost u situaciji nakon akutnog infarkta miokarda. Teške kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući

fluoksetinom, dovela je do revolucije u liječenju depresije. Do danas su se SSRI održali kao vodeća psihofarmakološka terapija, prvenstveno zbog malog broja nuspojave i dobre učinkovitosti, naime, čak 69% pacijenata 2001. godine koristilo je neki od SSRI⁹.

multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, bile su povezane s primjenom fluvoksamina. Najveći rizik pojave ovih reakcija je na početku terapije. Ako dođe do pojave kožnih reakcija, primjenu fluvoksamina treba odmah prekinuti, a bolesnik se treba pažljivo pratiti. S obzirom na ograničeno kliničko iskustvo u istodobnoj primjeni fluvoksamina i elektrokonvulzivne terapije, preporučuje se oprez. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije¹⁰.

Escitalopram. Escitalopram se primjenjuje u pojedinačnoj dnevnoj dozi, a može se uzimati uz hranu ili bez nje. Pomoću diobene crte, tableta se može podijeliti na dva jednaka dijela. Uobičajena doza je 10 mg, jednom na dan. Ovisno o individualnom odgovoru pacijenta, doza se može povećati do najviše 20 mg na dan. Obično su potrebne 2 do 4 sedmice za postizanje antidepresivnog odgovora. Nakon povlačenja simptoma, liječenje je potrebno nastaviti još barem 6 mjeseci.

Kontraindicirano je istovremeno liječenje sa neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI), zbog rizika od pojave serotoninog sindroma, sa simptomima poput agitacije, tremora, hipertermije itd. Kontraindicirana je i kombinacija escitaloprama s reverzibilnim inhibitorima monoamino-oksidaze (npr. Moklobemid), ili s reverzibilnim neselektivnim inhibitorima monoamino-oksidaze linezolidom, zbog rizika od nastanka serotoninog sindroma.

Escitalopram je kontraindiciran u pacijenata za koje se zna da imaju produžen QT interval ili u pacijenata s prirođenim sindromom dugog QT intervala. Kontraindicirana je i istovremena primjena escitaloprama s lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval.

Iako se pokazalo da escitalopram ne utiče na intelektualnu funkciju ili psihomotornu aktivnost, svaki psihoaktivni lijek može umanjiti prosuđivanje ili vještine. Pacijente treba upozoriti na potencijalni rizik uticaja lijeka na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama, te se prilikom primjene ovakvog lijeka zahtijeva oprez kod upravljanja motornim vozilima i mašinama.

Klinički podaci o predoziranju s escitalopramom ograničeni su, a u velikom broju slučajeva radilo se o istovremenoj primjeni i drugih lijekova. U većini slučajeva, to su bili blagi simptomi, ili uopće nije bilo prijavljenih simptoma. Fatalni slučajevi predoziranja s escitalopramom kada se primjenjivao kao monoterapija, rijetko su zabilježeni; u većini slučajeva u to je bilo uključeno predoziranje s lijekovima koji su primjenjivani istovremeno. Zabilježena je primjena escitaloprama kao monoterapije u dozama između 400 mg i 800 mg bez ikakvih ozbiljnijih simptoma. Simptomi predoziranja escitaloprama uključuju simptome koji se uglavnom odnose na centralni nervni sistem (u rasponu od omaglice, tremora i agitacije, do rijetkih slučajeva serotoninškog sindroma, konvulzija i kome), kao i simptome gastrointestinalnog sistema (mučnina/povraćanje), kardiovaskularnog sistema (hipotenzija, tahikardija, produženje QT intervala i aritmija), te stanja poremećene ravnoteže elektrolita (hipokalemija, hiponatrijemija)¹¹.

Paroksetin hidroklorid hemihidrat. Kao i uz sve antidepresive, doziranje bi trebalo preispitati i po potrebi prilagoditi unutar perioda od 3 do 4 sedmice od početka terapije, a nakon toga ukoliko se prosudi da je to klinički primjereno. U nekih pacijenata s nedovoljnim odgovorom na 20 mg pa-

roksetina, doza se može postepeno povećavati za po 10 mg, do maksimalno 50 mg na dan, u skladu s pacijentovim odgovorom. Nagli prekid primjene paroksetina trebalo bi izbjeći. U kliničkim ispitivanjima primjenjivan je režim faza postepenog smanjivanja dnevne doze za po 10 mg, u sedmičnim intervalima. Ukoliko se nakon smanjenja doze ili nakon prekida liječenja pojave simptomi koji su nepodnošljivi za pacijenta, trebalo bi razmotriti vraćanje na prethodno propisanu dozu. Nakon toga, ljekar može nastaviti smanjivanje doze, ali znatno sporije.

Paroksetin je kontraindiciran u kombinaciji s inhibitorima monoamino-oksidaze (MAOI). U iznimnim slučajevima, linezolid (antibiotik koji je reverzibilni neselektivni inhibitor monoamino-oksidaze) može se primijeniti u kombinaciji s paroksetinom ukoliko postoje uslovi za pomnu opservaciju simptoma serotoninškog sindroma i za kontinuirano praćenje krvnog pritiska. Paroksetin ne bi trebalo primjenjivati u kombinaciji s tioridazinom jer, poput drugih lijekova koji inhibiraju hepatički enzim CYP450 2D6, i paroksetin može podići plazmatske nivoe tioridazina. Istovremena primjena paroksetina sa serotoninergičkim lijekovima može dovesti do pojave učinaka povezanih sa serotoninom (serotoninški sindrom). Savjetuje se oprez i zahtijeva se pažljivo kliničko praćenje kada se paroksetin kombinira s serotoninergičkim lijekovima, kao što su: L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metiltioninijev klorid (metilensko modriilo), SSR-i, litij, petidin i preparati koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*). Treba obratiti pažnju i kada se fentanil primjenjuje u općoj anesteziji ili u terapiji hroničnog bola. Istovremena primjena paroksetina i MAOI kontraindicirana je zbog rizika od serotoninškog sindroma. Kada se paroksetin istovremeno primjenjuje s poznatim inhibitorom enzima koji metaboliziraju lijek, potrebno je razmotriti primjenu doza paroksetina koje su pri donjem kraju raspona. Kao i uz druge psihotropne lijekove, pacijente treba savjetovati da izbjegnu konzumaciju alkohola za vrijeme

liječenja s paroksetinom. Farmakodinamička interakcija između paroksetina i nesteroidnih antiinflatornih lijekova i acetilsalicilne kiseline je moguća. Konkomitantna primjena paroksetina i nesteroidnih antiinflatornih lijekova i acetilsalicilne kiseline može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Kada je u pitanju predoziranje, pacijenti su se oporavljali bez ozbiljnih posljedica, čak i pri dozama do 2000 mg paroksetina (kada je on primjenjivan sam). Događaji poput kome ili promjena EKG, prijavljivani su povremeno i vrlo rijetko s fatalnim ishodom, obično kada je paroksetin bio primijenjen s drugim psihotropnim lijekovima, sa ili bez alkohola¹².

Sertralin hidrolorid. Sertralin je namijenjen liječenju velikih depresivnih epizoda, prevenciji njihove ponovne pojave, liječenju napadaja panike sa ili bez agorafobije, opsesivno kompulzivnog poremećaja (OKP) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina, socijalnog anksioznog poremećaja, kao i post-traumatskog stresnog poremećaja (PTSP). Sertralin se ne smije koristiti u slučajevima teškog oboljenja jetre, jer za njih nisu dostupni klinički podaci. Sertralin treba uzimati jednom dnevno, ujutro ili navečer. Sertralin tableta može se uzimati sa ili bez hrane. Pri prekidanju terapije sertralinom, dozu treba postepeno smanjivati tijekom najmanje jednog ili dva tjedna, kako bi se smanjio rizik pojave simptoma reakcije ustezanja. Iznenadan prekid terapije treba izbjegavati. Ako se pojave nesnošljivi simptomi nakon smanjivanja doze ili prekida terapije, potrebno je ponovno razmotriti upotrebu prethodno propisane doze. Potom, liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali postepeno.

Prilikom upotrebe selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), uključujući i liječenje sertralinom, zabilježen je razvoj potencijalno životno ugrožavajućih pojava kao što je serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptički maligni sindrom (NMS). Treba biti oprezan kod istovremene pri-

mjene sertralina i drugih lijekova koji potiču učinke serotonergične neurotransmisije, kao što su amfetamini, triptofan, fenfluramin ili 5-HT agonisti, te biljni lijekovi kao npr. gospina trava (*Hypericum perforatum*). Treba izbjegavati takve kombinacije zbog mogućih farmakodinamičkih interakcija. Slučajevi produženja QT intervala prijavljeni su tokom primjene sertralina, a većina prijavljenih slučajeva odnosila se na pacijente s drugim faktorima rizika za produženje QT intervala. Zbog toga sertralin treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s dodatnim faktorima rizika za produženje QT intervala.

Primjenu sertralina treba prekinuti i kod pacijenata koji ulaze u fazu manije. Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje sertralin, također, mogu se povezati s povećanim rizikom od suicida. Nadalje, ta stanja mogu biti komorbiditetna s velikim depresivnim epizodama. Iste mjere opreza treba primjenjivati i tokom liječenja pacijenata s velikim depresivnim epizodama i kod liječenja drugih psihijatrijskih poremećaja.

Sertralin se većinom metabolizira, a izlučivanje nepromijenjenog lijeka urinom je neznatan put eliminacije. Neuromuskularni blokatori SSRI mogu smanjiti aktivnost holinesteraze u plazmi, što produžava neuromuskularnu aktivnost blokiranja mivakuriuma ili drugih neuromuskularnih blokatora. Sertralin može djelovati i kao blagi do umjereni inhibitor CYP 2D6. Dugotrajno doziranje sertralinom od 50 mg dnevno, pokazalo je umjereni porast (srednja vrijednost od 23%-37%) stabilnih razina desipramina u plazmi (marker CYP 2D6 izoenzimske aktivnosti). Mogu se pojaviti klinički važne interakcije s drugim CYP 2D6 substratima s uskim terapijskim indeksom, poput antiaritmika klase IC kao što su propafenon i flekainid, TCA i tipični antipsihotici, posebno kod većih doza sertralina. Sertralin ne djeluje kao inhibitor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 1A2 do klinički važnog stupnja. Ovo su potvrdile *in vivo* interakcijske studije sa CYP3A4 substratima (endogeni kortizol,

karbamazepin, terfenadin, alprazolam), supstratom CYP2C19 diazepam i supstratom CYP2C9 tolbutamid, glibenklamid i fenitoin. *In vitro* studije navode da sertralin ima mali potencijal ili nema potencijal inhibiranja CYP 1A2. Uzimanje 3 čaše soka od grejpa dnevno može povećati nivo sertralina i do 100%, pokazala je jedna unakrsna studija kod osam zdravih japanskih ispitanika. Zbog toga uzimanje soka od grejpa treba izbjegavati za vrijeme terapije sa sertralinom. Na temelju istraživanja interakcije sa sokom od grejpa, ne može se isključiti da istovremena primjena sertralina i potentnih CYP3A4 inhibitora, npr. inhibitora proteaze, ketokonazola, itra-konazola, posakonazola, vorikonazola, klaritromicina, telitromicina i nefazodona, dovodi do još većeg povećanja u izloženosti sertralinom. To se također odnosi i na umjerene CYP3A4 inhibitore, npr. Aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil i diltiazem. Uzimanje jakih CYP3A4 inhibitora treba izbjegavati tokom liječenja sertralinom. Nivo sertralina u plazmi je poboljšán za oko 50% sa slabim metabolizerima CYP2C19 u poređenju s brzim metabolizerima. Interakcija s jakim inhibitorima CYP2C19, npr. omeprazolom, lansoprazolom, pantoprazolom, rabeprazolom, fluoksetinom, fluvoksaminom ne može se isključiti. Sertralin je snažan i specifičan inhibitor preuzimanja neuronalnog serotonina (5 HT) *in vitro*, što rezultira potenciranjem učinaka 5-HT kod životinja. On vrlo slabo djeluje na preuzimanje neuronalnog norepinefrina i dopamina. Pri kliničkim dozama, sertralin blokira preuzimanje serotonina u humanim trombocitima.

Sertralin ne djeluje stimulativno, sedativno ili antiholinergično, niti kardiotoksično u životinja. U kontroliranim studijama uobičajenih dobrovoljaca, sertralin nije uzrokovao sedaciju, te nije interferirao s

psihomotoričkom performansom. U skladu sa svojom selektivnom inhibicijom unosa 5HT, sertralin ne potiče kateholinergične aktivnosti. Sertralin nema afinitet za muskarinske (holinergičke), serotonergičke, dopaminergičke, adrenergičke, histaminergičke, GABA ili benzodiazepinske receptore. Dugotrajna primjena sertralina kod životinja povezana je sa smanjenjem količine norepinefrinskih receptora u mozgu, kao što je uočeno i kod drugih klinički učinkovitih antidepresiva i lijekova protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja¹³.

Zaključak

Antidepresivi čine grupu lijekova koji svojim djelovanjem na monoaminski sistem i receptore djeluju na smanjenje i eliminaciju psihičkih, ali i fizičkih simptoma depresije. Također, potpomažu u liječenju i drugih psihijatrijskih poremećaja. Koriste se sami, ali i kombinovano, zavisno od dijagnoze, vrste bolesti i općeg stanja pacijenta. Prilikom kombinovanja, potrebno je obratiti pažnju na moguće interakcije i uzgredne pojave.

Antidepresivi zauzimaju sve veći postotak propisanih lijekova. Zloupotreba antidepresiva manja je nego, na primjer, benzodiazepina. Razlog tome je znatno brže djelovanje benzodiazepina, dok se prilikom liječenja antidepresivima očekuje strpljenje, jer ne djeluju odmah, period za djelovanje je nešto duži i iziskuje više i duže vremena. Dakle, ako se otkloni mogućnost zloupotrebe antidepresiva, ova grupa lijekova omogućava normalan, kvalitetan, aktivan društveni život i aktivno sudjelovanje u svim aspektima života pacijentima koji se bore sa depresijom ili drugim psihičkim poremećajem.

Literatura

1. Mihaljević-Peješ A, Šagud M *Anti-depresivi u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada. 2011.
2. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA, Jr. *Side effects of antidepressants: an overview*. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2006; 73(4):351-361.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & clinical pharmacology*. 14th ed. *A Lange medical book*. 2012.
4. Boranić M *Psihoneuroimunologija*. Zagreb: Školska knjiga. 2008.
5. McClung C. *Circadian Genes, Rhythms and the Biology of Mood Disorders*. *Pharmacol Ther*, 2007; 114(2):222-232.
6. Hotujac Lj, et al. *Psihijatrija*. Medicinska naklada. 2006. Dostupno na: <http://dsm.psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=556§ionid=41101760> - 2021-04-08.
7. Paykel E. *Basic concepts of depression*. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008; 10(3):279-289.
8. Lieberman J. *History of the Use of Antidepressants in Primary Care*. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*, 2003; 5(7):6-10.
9. Šagud M, Mihaljević-Peješ A, Jakovljević M. *Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina*. *Medicus*, 2002; 11(2):165-170.
10. Zhu H, Bogdanov M *Pharmacometabolomics of Response to Sertraline and to Placebo in Major Depressive Disorder - Possible Role for Methoxyindole Pathway*. *PLoS One*, 2013; 8(7):e68283.
11. Goodman W, Bose A, Wang Q. *Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: Pooled results from double-blind, placebo-controlled trials*. *Journal of Affective Disorders*, 2005; 87(2-3): 161-167.
12. Wagstaff A, Cheer S, Matheson A, Ormrod D, Goa K. *Spotlight on paroxetine in psychiatric disorders in adults*. *CNS Drugs*, 2002; 16(6): 425-434.
13. Hallbäck I, Hägg S, Eriksson A, Whiss, P. *In vitro effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation*. *Pharmacological Reports*, 2012; 64: 979-983.

Corresponding author

Nuđejma Osmić

Univerzitet u Travniku

Farmaceutsko-zdravstveni fakultet

Travnik, BiH

E-mail: osmicn1@gmail.com

Derivati benzodiazepina registrovani u Bosni i Hercegovini

Benzodiazepine derivatives registered in Bosnia and Herzegovina

Jasmin Demir¹, Nuđejma Osmić¹, Merdžana Jesenković¹, Minela Dacić², Alija Uzunović³, Ranka Prerad¹, Larisa Alagić-Džambić⁴

¹Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, BiH

²Bosnalijek dd, Sektor razvoj i registracija, Sarajevo, BiH

³Agencija za lijekove i medicinska sredstva, Sarajevo, BiH

⁴Bosnalijek dd, Sektor osiguranje i kontrola kvaliteta, Sarajevo, BiH

Sažetak

Poznavanjem farmakologije i fiziologije, mehanizmi djelovanja mnogih benzodiazepina sada su u velikoj mjeri jasniji. Iako benzodiazepini imaju mnogo terapijskih uloga, obično se dobro podnose u općoj populaciji, mada nuspojave i toksičnost mogu rezultirati morbiditetom, pa i smrtnošću kod nekih pacijenata. Također, dugotrajna upotreba (uključujući upotrebu od nekoliko sedmica), povezana je sa sindromom ovisnosti, tolerancije i povlačenja.

U ovom radu, posebna pažnja je posvećena registriranim benzodiazepinima u Bosni i Hercegovini, kao što su diazepam, oksazepam, lorazepam, bromazepam, alprazolam, nitrazepam, klonazepam, flurazepam i midazolam.

Ključne riječi: benzodiazepini; derivati benzodiazepina

Abstract

Due to the increased understanding of pharmacology and physiology, the mechanisms of action of many benzodiazepines are now much clearer. Although benzodiazepines have many therapeutic actions, their mediated effects are usually well tolerated in general population, although side effects and toxicity may result in morbidity and even mortality in some patients. Also, a long-term use, meaning the use for several weeks, can be associated with addiction syndrome, tolerance and withdrawal symptoms.

In this article, a special attention is paid to benzodiazepines registered in Bosnia and Herzegovina such as diazepam, oxazepam, lorazepam, bromazepam, alprazolam, nitrazepam, clonazepam, flurazepam and midazolam.

Keywords: Benzodiazepines; Benzodiazepine derivatives

Uvod

Prvi benzodiazepin plasiran je na tržište 1959. godine. Opisan je kao „blago sredstvo za smirenje“ i alternativa barbituratima. Benzodiazepini djeluju pojačavajući uticaj gama-aminobuterne kiseline na GABA-A receptore, što rezultira depresijom centralnog nervnog sistema. Njihovo dejstvo je

anksiolitičko, hipnotičko, antikonvulzivno i relaksantno na mišiće. Uzrokuju i psihomotornu retardaciju. Oni su indicirani za kratkotrajno ublažavanje (najviše 2-4 sedmice) nesanice ili anksioznosti.

Specifični benzodiazepini se koriste za dugotrajne napade, neke oblike epilepsije, palijativno zbrinjavanje, operacije i odvika-

vanje od alkohola. Međutim, dugotrajna upotreba, uključujući upotrebu od nekoliko sedmica, povezana je sa sindromom ovisnosti, tolerancije i povlačenja¹.

Što se tiče benzodiazepina u Bosni i Hercegovini, korištenje istih se dosta povećalo u ratnom i poratnom periodu. U ratu su pretrpljeni brojni stresovi i strahovi za vlastiti život, a poslije rata većina ljudi nije riješila ekonomski i socijalni status, tako da je uvijek postojala potreba da se taj višak napetosti suzbija nekim lijekom.

Benzodiazepini se obično propisuju za širok spektar stanja, uključujući upotrebu kao pomoć u snu, opuštanje mišića i anksiolitički efekat. Međutim, mogu se uočiti nuspojave povezane s dozom, uključujući amneziju i centralnu respiratornu depresiju². Ostali lijekovi, uključujući opioide, alkohol i pomoćna sredstva za spavanje bez recepta, mogu imati aditivne ili sinergijske učinke na centralni nervni sistem i respiratornu funkciju. Određene subpopulacije pacijenata mogu imati značajne i ozbiljne efekte posredovane benzodiazepinima. Zbog toga bi liječnik trebao procijeniti rizike i koristiti od ovih sredstava prije nego što ih propiše³.

Benzodiazepini su široko korišteni lijekovi za nekoliko indikacija, pa zato ovaj rad pruža globalnu viziju benzodiazepina, njihove poznate mehanizme djelovanja, stvarnu klasifikaciju prema hemijskoj strukturi i farmakokinetičkim svojstvima, kao i indikacije za upotrebu⁴.

Hemijska struktura benzodiazepina

Benzodiazepini su biciklički spojevi u kojih je benzenski prsten povezan s heterocikličkim sedmočlanim prstenom s dva atoma dušika na 1. i 4. mjestu (1,4-benzodiazepini) ili na 1. i 5. mjestu (1,5-benzodiazepini). Gotovo svi benzodiazepini imaju još i 5-aril substituentni prsten (na položaju 5 diazepinskog prstena). Zamjenom tog prstena mogu se dobiti benzodiazepinski antagonisti.

Benzodiazepinski spojevi se međusobno razlikuju i u supstituentima na R₁ (CH₃, H, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-N-/C₂H₅/2), R₂(O,H₂), R₃(H,OH), R₄(H,F,Cl) i R₅(Cl,NO₂), koji su veoma važni za njihova farmakokinetika i terapijska svojstva (Slika 1). R₁, R₂, i R₃ se nalaze na diazepinskom prstenu, R₄ na poziciji 2,5-aril supstituentnog prstena, a R₅ na poziciji 7 benzenskog prstena³.

Klinički korišteni benzodiazepini jesu bijeli do žućkasti kristalični prašci, najčešće bez mirisa, praktično netopivi u vodi, a topivi u pojedinim organskim otapalima (najčešće alkohol i kloroform). Hidrokoloide soli nekih od njih (npr. flurazepam hidroklorid) topive su u vodi. Svi se moraju držati u zatvorenim tamnim bočicama, zaštićeni od zraka i svjetlosti⁵.

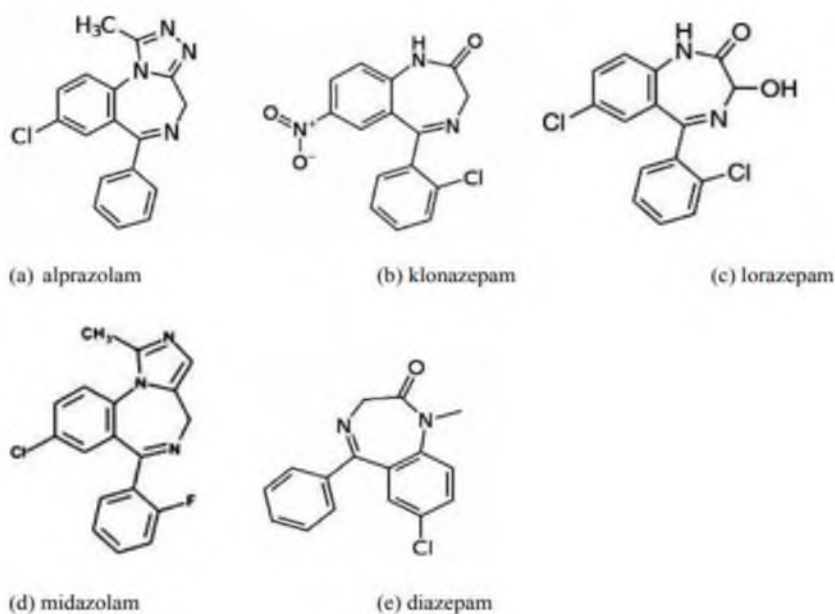
Farmakokinetika benzodiazepina

Benzodiazepini se dobro apsorbiraju nakon peroralne primjene i postižu najveće koncentracije u krvi za jedan sat, izuzev oksazepam i lorazepam. Čvrsto se vežu za proteine plazme i, zbog svoje liposolubilnosti, veoma dobro prodiru kroz krvno-moždanu barijeru, te se akumuliraju u masnome tkivu, što im povećava volumen distribucije. Svi benzodiazepini imaju istu osnovnu strukturu, koja se razlikuje zavisno od supstituenata i upravo ti supstituenti određuju način metaboliziranja. 2-keto benzodiazepini podliježu oksidativnom metabolizmu koji je spor, ali stvara aktivne metabolite. Nastali aktivni metaboliti se nakon hidroksilacije mogu vezati za aktivnu glukuronsku kiselinu, pri čemu se inaktiviraju i izlučuju iz organizma u formi konjugata, glukuronida. 3-hidroksi benzodiazepini imaju hidroksilnu skupinu na C-3 atomu, što znači da odmah podliježu procesu glukuronidacije i imaju kraće vrijeme polueliminacije. Triazolni benzodiazepini se također hidroksiliraju, ali je reakcija brža nego kod 2-keto benzodiazepina.

Svi benzodiazepini u tijelu podliježu procesu biotransformacije i izlučuju se

urinom kao glukuronidi. Brojni metaboliti benzodiazepina nastali tokom I faze biotransformacije aktivni su, što može dovesti do nakupljanja u organizmu i ispoljavanja negativnih učinaka benzodiazepina, poput prekomjerne pospanosti. Međusobno se razlikuju prema vremenu polueliminacije, te ih, stoga, dijelimo na kratkodjelujuće, srednjedjelujuće i dugodjelujuće. Neki benzodiazepani proizvode aktivne metabolite tokom procesa, jer se daju u obliku prolijeka.

Ovo pretpostavlja važno razmatranje prilikom propisivanja ovih sredstava. Na primjer, diazepam, dugodjelujući benzodiazepin, proizvodi aktivne metabolite oksazepam, desmetildiazepam i temazepam. Ovo treba uzeti u obzir prilikom ordiniranja benzodiazepama starijim osobama i pacijentima s postojećim bolestima jetre jer metaboliti dodatno povećavaju trajanje djelovanja lijeka, što također može uticati na proces eliminacije⁴.



Slika 1. Hemijska struktura benzodiazepina

Veliki broj benzodiazepina sintetiziran je tokom godina, ali samo je nekoliko pokazalo poboljšanu efikasnost i zapravo se koristi u kliničkoj praksi. Danas postoji približno 35 derivata benzodiazepina, od kojih je 21 međunarodno odobreno za kliničku primjenu⁵.

Klasifikacija benzodiazepina vrši se na osnovu njihovog vremena eliminacije i procjene vremena potrebnog za smanjenje koncentracije lijeka u plazmi (Tabela 1). Lijek se uklanja iz tijela 5-7 sati nakon primjene.

Tabela 1. Klasifikacija benzodiazepina

KRATKOTRAJNI	SREDNJETRAJNI	DUGOTRAJNI
Vrijeme eliminacije <5h (midazolam i triazolam)	Vrijeme eliminacije 5-24h (alprazolam, lorazepam, nitrazepam, oksazepam, klonazepam, bromazepam)	Vrijeme eliminacije >24h sata, dostižući do 100 sati. (diazepam, flurazepam)
Uglavnom se koriste za brzi početak spavanja. Imaju malo rezidualnih efekata i mogu uzrokovati povratnu nesanicu, kao i probleme s amnezijom i zavisnošću	Obično se koriste za suzbijanje anksioznosti. Mogu imati rezidualne efekte sljedećeg dana ako se koriste kao hipnotici	Oni predstavljaju rizik od akumulacije, posebno kod starijih osoba ili pacijenata s metaboličkim bolestima

Diazepam

Diazepam pomaže u liječenju anksioznosti (stanje zabrinutosti i psihičke napetosti), mišićnih spazama i konvulzija (grčeva). Diazepam se potpuno i brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta nakon peroralne primjene. Da bi se postigle maksimalne koncentracije u krvnoj plazmi potrebno je 15-90 minuta u odraslih, a u djece svega 15-30 minuta. Apsorpcija nakon intramuskularne i rektalne primjene je nepredvidiva i često su vršne koncentracije manje od koncentracija postignutih nakon peroralne primjene.

Diazepam se smatra jednim od najlipofilnijih benzodiazepina i vrlo brzo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Upravo zbog velike lipofilnosti i redistribucije u masno tkivo, može imati i mnogo kraći uticaj nakon pojedinačne doze u odnosu na njegovo vrijeme poluživota. Za proteine plazme veže se gotovo u potpunosti (97%). U jetri podliježe opsežnom metabolizmu posredovanom enzimima CYP, što ga čini dugodjelujućim benzodiazepinom.

Alkohol može pojačati sedativno dejstvo diazepamama. Sok od grejpfruta može povećati količinu diazepamama u krvi. Ukoliko se radi o starijoj osobi ili osoba boluje od ciroze jetre, ovo bi vjerovatno moglo pojačati sedativna dejstva. Pića koja sadrže kofein mogu smanjiti dejstvo diazepamama⁵.

Oksazepam

Oksazepam se primjenjuje kod kratkotrajnog liječenja tjeskobe, ako ona uzrokuje teške simptome i onemogućava bolesnika u svakodnevnom životu. Tjeskoba se može javiti kao samostalna bolest ili može biti povezana s nesanicom ili drugim psihičkim i fizičkim bolestima. Oksazepam se koristi i u liječenju ovisnosti o alkoholu.

Nakon peroralne primjene u dozi od 30mg, oksazepam se apsorbira skoro potpuno za 2 do 3 sata i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi od 450 ng/ml. Nakon peroralne primjene postiže se bioraspoloživost od 92%. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na bioraspoloživost oksazepamama. Oksazepam podliježe brzom konjugaciji u jetri s glukuronskom kiselinom. Što se tiče eliminacije, poluvrijeme eliminacije iznosi 7 do 8 sati. Izlučuje se u urin u dijelom u obliku inaktivnog metabolita, a dijelom (50%) u nepromijenjenom obliku. Oksazepam prolazi kroz placentu u fetalnu cirkulaciju, stoga se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće. Primjena oksazepamama u trudnoći dozvoljena je samo u strogoj indikaciji i ako, prema procjeni liječnika, moguća korist za trudnicu prevladava moguće rizike po fetus⁸.

Prilikom naglog prekida uzimanja lijeka mogu se javiti simptomi ustezanja, kao što su glavobolja, tjeskoba, bolovi u mišićima, napetost, nemir, nesanica, razdražljivost,

zujanje u ušima, nevoljni pokreti, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, epileptički napadi, grčevi u trbuhu, mučnina, povraćanje, smetenost, pojačano znojenje, depresija, mišićni grčevi, promijenjeno doživljavanje stvarnosti, utrnulost i trnci udova, ubrzan rad srca, nevoljno drhtanje, halucinacije⁸.

Lorazepam

Lorazepam pomaže u liječenju anksioznosti. Propisuje se kao kratkotrajna terapija anksioznosti ili poteškoća sa spavanjem koje su nastale zbog anksioznosti (2-4 nedjelje). Može se koristiti kao sedativ prije hirurške intervencije ili operativnog zahvata na zubima. Lorazepam ne treba primjenjivati duže od 4 nedjelje u liječenju blage do umjerene anksioznosti kod odraslih ili anksioznosti/nesanice kod djece.

Bioraspoloživost nakon oralne primjene lorazepama iznosi 90%, a maksimalna koncentracija u krvnoj plazmi postiže se za 2 sata; vrijeme polueliminacije iznosi oko 12 sati. Slaba penetracija lijeka kroz sluznicu želuca i gornjeg duodenuma dovodi do pojave nazvane "lag" period, u kojem se ne mogu odrediti koncentracije lijeka u krvnoj plazmi. Za proteine plazme je vezan 65 do 75% što je najmanje od svih benzodiazepina. Visoko je potentan benzodiazepin bez aktivnih metabolita, a za njegov dugotrajan uticaj zaslužan je visoki afinitet vezanja za receptore u mozgu. Gotovo se u potpunosti metabolizira u jetri i izlučuje urinom u obliku glukuronida.

Kako nema aktivnih metabolita, a inaktivira se glukuronidacijom, pogodan je za primjenu i u osoba s oštećenjem jetre, ali i osoba sa bubrežnom insuficijencijom. Bubrežna insuficijencija može usporiti izlučivanje glukuronida⁵.

Bromazepam

Bromazepam se koristi za liječenje teškog oblika anksioznosti (jak neopravdan strah ili velika briga koja može uticati na osjećanja, raspoloženje, ponašanje i način razmišljanja). Lijek se propisuje na što kraći vremenski period, najviše do 8-12 nedjelja.

Bromazepam se dobro apsorbira nakon oralne primjene, a vršne koncentracije u plazmi obično se postignu u roku od 2 sata. Oko 70% doze se izluči urinom za 72 sata, uključujući oko 2% doze u obliku nepromijenjenog bromazepama, oko 27% kao glukuronid 3-hidroksibromazepam, oko 40% kao glukuronid 2-amino-5-bromo-3-hidroksibenzoilpiridin i manje od 1% kao 2-(2-amino-5-bromobenzoil)-piridin.

Bromazepam se nakon oralne primjene brzo i u potpunosti apsorbira. Da bi se postigle maksimalne koncentracije u krvnoj plazmi, potrebna su 1 do 2 sata. Hrana utiče na apsorpciju jer ometa dezintegraciju tablete, disoluciju lijeka, gastrointestinalnu sekreciju i brzinu želučanog pražnjenja.

Bioraspoloživost nepromijenjene supstance je 60%, a vezanje za proteine plazme iznosi oko 70%, što je relativno visoka slobodna frakcija u plazmi u usporedbi s ostalim benzodiazepinima. Metabolizmu u jetri podliježe 58-77% unesene doze. Djelovanjem enzima CYP3A4 na bromazepam, odvija se hidroksilacija heterocikličkog prstena u položaju 3, pri čemu nastaje 3-hidroksibromazepam. On je najvažniji metabolit bromazepama, te je ujedno i farmakološki aktivan. Međutim, iako 3-hidroksibromazepam posjeduje farmakološku aktivnost, smatra se da ona značajno ne pridonosi uticaju bromazepama. Upravo zbog aktivnog metabolita, svrstava se u skupinu srednje-djelujućih benzodiazepina jer vrijeme polueliminacije bromazepama iznosi 15-20h, a 3-hidroksibromazepama još isto toliko. Najvećim dijelom se izlučuje bubrezima u obliku glukuronida, a vrlo malim dijelom u nepromijenjenom obliku fecesom i bubrezima⁹.

Alprazolam

Alprazolam je triazolobenzodiazepinsko sredstvo s anksiolitičkim, sedativno-hipnotičkim i antikonvulzivnim djelovanjem. Alprazolam se veže za određeno mjesto koje se razlikuje od inhibitornog neurotransmitera gama-aminobuterne kiseline (GABA) na mjestu vezivanja na benzodiazepin-GABA-A-kloridu, jonofornom re-

ceptorskom kompleksu smještenom u limbickom, talamičkom i hipotalamičkom dijelu centralnog nervnog sistema. Ovo vezivanje uzrokuje alosteričnu modifikaciju receptora i pojačava afinitet GABA za receptor, što dovodi do povećanja učestalosti otvaranja hloridnih kanala. To dovodi do povećanja provodljivosti kloridnih jona, hiperpolarizacije neurona, inhibicije akcionog potencijala i dovodi do smanjenja neuronske podražljivosti.

Alprazolam se uzima oralno i dobro se apsorbira. Oko 80% alprazolama veže se za proteine u serumu (većina se veže za albumin). Koncentracija alprazolama doseže vrhunac nakon jednog do dva sata. Alprazolam se metabolizira u jetri, uglavnom enzimom citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Proizvode se dva glavna metabolita: 4-hidroksialprazolam i α -hidroksialprazolam, kao i neaktivni benzofenon. Metaboliti, kao i nemetabolizirani alprazolam, filtriraju se u bubrezima i izlučuju urinom¹⁰.

Nitrazepam

Nitrazepam je hipnotički lijek koji posjeduje snažna sedativna, anksiolitička, amnestička, antikonvulzivna i relaksantna svojstva skeletnih mišića. Nitrazepam skraćuje vrijeme potrebno za spavanje i produžava trajanje sna. Također, koristi se za liječenje miokloničkih napada.

Nitrazepam je jedan od najstarijih benzodiazepina i široko se koristi kao hipnotik u cijelom svijetu, osim u Sjevernoj Americi, gdje nije dostupan. Sigurni je hipnotik, s niskom akutnom toksičnošću i manjim nuspojavama. Razvoj tolerancije ili ovisnosti i simptomi ustezanja su rijetki i postoji vrlo malo poznatih interakcija s drugim lijekovima.

Apsorpcija nitrazepama iz gastrointestinalnog trakta prilično je brza (t_{max} u rasponu od 0,5 do 7 sati). Bioraspoloživost nakon oralnog uzimanja iznosi u prosjeku oko 80%. Maksimalne koncentracije u plazmi nakon pojedinačne doze od 5mg su reda veličine 40ng/ml. Kao lipofilni lijek, nitrazepam se brzo distribuira u tijelu¹¹. Što

se tiče apsorpcije, bioraspoloživost je 53-94% nakon oralne primjene.

Ovaj lijek utiče na centralne benzodiazepinske receptore koji su povezani s inhibitornim receptorima GABA, što dovodi do pojačane aktivnosti vezivanja GABA. GABA je glavni neurotransmiter u mozgu, koji uzrokuje somnolenciju, opuštanje mišića, smanjenje anksioznosti i opću depresiju centralnog nervnog sistema¹¹.

Klonazepam

Klonazepam je lijek koji se primjenjuje za liječenje epilepsije kod beba, djece i odraslih. Klonazepam se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon oralne primjene u obliku tableta. Najviša koncentracija klonazepama primijenjenog oralnim putem, u plazmi, postiže se u roku od 1-4 sata, a pripadajući poluživot apsorpcije je oko 25 minuta. Apsolutna bioraspoloživost je približno 90%. Vrlo brzo se distribuira u različite organe i tjelesna tkiva. Metabolizira se uglavnom u jetri. Metabolički putevi uključuju hidroksilaciju, redukciju nitro grupa u aminske grupe i dodavanje acetata amino grupi. Klonazepam se naročito metabolizira redukcijom na 7-amino-klonazepam i N-acetilacijom na 7-acetamidoklonazepam. Hidroksilacija na položaju C-3 se takođe javlja. Jetreni citokrom P450 3A4 sudjeluje u nitroredukciji klonazepama u farmakološki neaktivni metabolit⁷.

Flurazepam

Flurazepam je dugotrajni depresor centralnog nervnog sistema sa sedativnim i hipnotičkim efektima. Flurazepam se veže za određeno mesto na kompleksu receptora benzodiazepin-gama-amino-maslačne kiseline (GABA)-A-hlorid-jonofor, koji se nalazi na neuronskoj membrani. Vezivanje uzrokuje alosteričnu modifikaciju receptora, povećavajući tako afinitet GABA za receptor, što dovodi do povećanja učestalosti događaja otvaranja hloridnih kanala, što dovodi do povećanja provodljivosti kloridnih jona, hiperpolarizacije neurona, inhibicije akcionog potencijala i smanjenja neuronske ekscitabilnosti. Modulirajući

vezivanje GABA inhibitornog neurotransmitera za GABA-A receptore u uzlaznom retikularnom aktivirajućem sistemu, flurazepam blokira uzbuđenje kortikalnog i limbičnog sistema, ostvarujući tako svoj sedativni i hipnotički efekat.

Flurazepam se brzo apsorbira i najveće serumske koncentracije postiže za 30 do 60 minuta. Kada je riječ o distribuciji, na bjelanjčevine u plazmi veže se 97% flurazepama. U jetri se razgrađuje u dva glavna metabolita: N-1-dezalkilflurazepam i N-1-hidroksietilflurazepam. Oba metabolita su farmakološki aktivnija od samog flurazepama.

Flurazepam se brzo metabolizira i izlučuje, prvenstveno urinom. N-desalkil metabolit se polako izlučuje urinom u konjugiranom obliku⁷. Srednje poluvrijeme izlučivanja za flurazepam iznosi 2-3 sata, za dezalkil metabolite iznosi 47 do 100 sati, a za hidroksietil metabolite 16 sati. Što se tiče eliminacije, preko bubrega se izlučuje 80% doze, i to 50% doze za 24 sata. Stolicom ga se izluči približno 10%. Stanje ravnoteže u plazmi postiže za nekoliko (2 do 3) dana. Izlučivanje nakon prekida davanja je brzo⁷.

Midazolam

Midazolam je kratkodjelujući lijek koji dovodi do sedacije, stanja smirenosti, omamljenosti ili sna, a takođe otklanja nemir i mišićnu napetost. Lijek ima anti-konvulzivni učinak i dovodi do gubitka sjećanja za nedavne događaje. Farmakodinamička svojstva midazolama i njegovih metabolita slična su svojstvima drugih benzodiazepinskih lijekova i uključuju sedativne, anksiolitičke, amnestičke, mišićno-relaksirajuće i hipnotičke aktivnosti¹².

Zaključak

Benzodiazepini su jedno od najčešće prepisivanih farmakoloških sredstava u

Bosni i Hercegovini. Koriste se za brojne indikacije, uključujući anksioznost, nesanicu, opuštanje mišića, oslobađanje od spastičnosti uzrokovane centralnim nervnim sistemom, sistemskom patologijom i epilepsijom. Benzodiazepini se takođe koriste intraoperativno zbog njihovih amnezijских i anksiolitičkih svojstava.

Za svakog pacijenta koji uzima benzodiazepine, liječnik koji propisuje lijek mora pažljivo procijeniti rizike i koristi. Klinički prikladna upotreba benzodiazepina zahtijeva razumijevanje farmakologije. Ozbilnost neželjenih efekata izazvanih benzodiazepinom prisiljava liječnike da budu oprezni i obraćaju pažnju na nuspojave prilikom propisivanja ove klase lijekova. Tolerancija, zavisnost, starosne fiziološke promjene i interakcije lijekova su važna razmatranja pri korištenju benzodiazepina.

Uobičajeni simptomi prestanka korištenja benzodiazepina uključuju anksioznost, probleme sa spavanjem, nemir, napetost mišića i razdražljivost. Rijeđe se kod pacijenata mogu javiti mučnina, malaksalost, zamagljen vid, znojenje, noćne more, depresija, problemi s koordinacijom mišića, podrhtavanje i grčenje mišića ili grčevi. U rijetkim slučajevima mogu se pojaviti i halucinacije, zablude, napadaji i zujanje u ušima.

Uprkos količini biomedicinske literature o benzodiazepanima, još uvijek postoji potreba za odgovorima na vitalna pitanja relevantna za njihovu djelotvornost i sigurnost u društvu, na primjer, mogućnost nepovratnih uticaja uslijed dugotrajnog liječenja. Stalna istraga u vezi s benzodiazepanom pokazatelj je da problemi povezani s ovim lijekovima predstavljaju stvarnu zabrinutost, ne samo kao medicinsko pitanje već i kao socijalnu zabrinutost.

Literatura

1. *British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorder. J Psychopharmacol, 2005; 19:567-596.*
2. *Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. Psychiatr Danub, 2010; 22:90-93.*
3. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders: first revision. World J Biol Psychiatry, 2008; 9:248-312.*
4. *Katzung GB, Masters BS, Trevor JA. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb. 2011.*
5. *Jakovljević M, Lacković Z. Benzodiazepini u suvremenoj medicini, Zagreb: Medicinska naklada. 2001.*
6. *Soyka M Treatment of benzodiazepine dependence. The New England Journal of Medicine. 2017.*
7. *Rickels K. The clinical use of hypnotics: indications for use and the need for a variety of hypnotics. 1986.*
8. *Oksazepam, uputstvo za pacijenta. Dostupno na: <http://lijekovi.almbih.gov.ba:8090/SpisakLijekova.aspx>, 2021-03-08.*
9. *Bromazepam, uputstvo za pacijenta. Dostupno na: <http://lijekovi.almbih.gov.ba:8090/SpisakLijekova.aspx>, 2021-03-08.*
10. *Alprazolam, uputstvo za pacijenta. Dostupno na: [file:///C:/Users/Mirsad/Downloads/smpe%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Mirsad/Downloads/smpe%20(1).pdf), 2021-07-26.*
11. *Kangas L, Breimer D. Klinička farmakokinetika Nitrazepam. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-198106050-00002>, 2021-03-08.*
12. *Midazolam, uputstvo za pacijenta. Dostupno na: <http://lijekovi.almbih.gov.ba:8090/SpisakLijekova.aspx>, 2021-03-12.*

Corresponding author:

Larisa Alagić-Džambić

Bosnalijek d.d.

Sektor osiguranje i kontrola kvaliteta

Sarajevo,

E-mail: larisatravnik@gmail.com

Primjena uzorkovanja u biomedicinskim istraživanjima

The Use of Sampling in Biomedical Research

Eldina Mandžukić¹, Edis Mandžukić²

Univerzitetski Klinički centar Tuzla, Tuzla, Bosna i Hercegovina

¹Klinika za ortopediju i traumatologiju

²Klinika za plastičnu i maksilofacijalnu hirurgiju

Sažetak

Posljednjih decenija 20. vijeka pojava novih vrsta bolesti i ekspanzija sinteze lijekova podsticale su razvoj i napredovanje biomedicinskih istraživanja. U biomedicinskim istraživanjima ne pokušavaju se pronaći samo lijekovi za određene bolesti, ili antibiotici za liječenje virusnih i bakterijskih infekcija, već se pokušavaju dekodirati životni i ćelijski procesi na molekularnom i genetskom nivou, čime bi se moglo otkriti koji su geni odgovorni za određene procese ili bolesti. Osim toga, biomedicinska istraživanja imaju za cilj i otkrivanje načina prenošenja genetski naslednih bolesti. Svako biomedicinsko istraživanje ima za cilj analizu dobijenih rezultata, ali i njihovo upoređivanje sa već postojećim. Stoga rezultati biomedicinskih istraživanja moraju biti statistički provereni.

Istraživanja u biomedicini uključuju: izbor uzorka iz populacije (uzorkovanje) i prikupljanje podataka u uzorku. Statističko zaključivanje je proces donošenja odluka koje se odnose na čitavu populaciju i donošenja opštih stavova zasnovanih na ispitivanju uzorka, odnosno samo jednog (malog, ali karakterističnog) dijela te populacije.

Biomedicinska istraživanja rezultirala su velikom količinom podataka o genetskim analizama, strukturama i sekvencama proteina i drugim sličnim oblastima. Kompleksnost podataka koji nastaju kao proizvod biomedicinskih istraživanja zahtijeva i moderan način prikupljanja, pripreme i obrade podataka, kao i njihove distribucije među naučnicima. Najpodesniji način za obradu velikog broja podataka jeste njihova automatska obrada; tako je i nastala bioinformatika.

Ključne reči: biomedicinska istraživanja; uzorkovanje; uzorci, vrste, karakteristike

Abstract

In the last decades of the 20th century, the occurrence of new types of diseases and expansion of new drugs syntheses have encouraged the development and advancement of biomedical research. Biomedical research not only tries to find out drugs for certain types of diseases, or antibiotics for viral and bacterial infections, but also tries to decode life and cellular processes at the molecular and genetic level, which could reveal which genes are responsible for certain processes or diseases. In addition, biomedical research aims to discover ways of transmitting genetically inherited diseases. Every biomedical research needs analysing the obtained results, and comparing them with already existing ones. Therefore, the results of any biomedical research have to be subjected to statistical testing.

Research in biomedicine includes: selection of a sample from the population (sampling), and data collection for sampling. Statistical deduction means the process of making decisions that relate to the entire population, reaching general attitudes that are based on examining a sample, which is a small part of that population.

Biomedical research has resulted in a large amount of data on genetic analyses, protein structures and sequences, and other similar areas. The complexity of the data generated as a

product of biomedical research requires a modern way of collecting, storing, and analysing the vast amount of data is their automatic processing; that is how bioinformatics emerged.

Keywords: Biomedical Research; Sampling; Samples, types, characteristics

Definisanje pojma i vrste uzorka u biomedicinskim istraživanjima

Uzorak je podskup osnovnog skupa, a uzima se u svrhu ispitivanja odgovarajućih obilježja osnovnog skupa ili populacije. Uzorak treba biti reprezentativan, odnosno dovoljan da bude relevantan odraz stvarnog stanja populacije¹. Iako je poželjno da uzorak bude što veći, to sa sobom nosi i neke poteškoće:

- povećanjem uzorka, istraživanje postaje skuplje;
- nekada se uzorci uništavaju (na primjer nakon hemijske analize nekih prehrambenih artikala).

Kad god je moguće, poželjno je koristiti se metodom slučajnog uzorka. U takvom uzorku svaka jedinica populacije ima jednaku vjerovatnoću da bude izabrana. Uzorak ne smije biti selektivan (na primjer, potrebno je obuhvatiti istraživanjem i gradsko i seosko stanovništvo). Ako neki članovi populacije imaju veću šansu od drugih da budu izabrani, takav uzorak se naziva pristrasan uzorak („*biased sample*“)^{1,2}.

U najširem smislu reči, uzorci se mogu podijeliti na probabilističke i neprobabilističke.

Probabilistički uzorci

Slučajan uzorak. Slučajan uzorak sastavlja se prema određenim načelima koja odgovaraju zakonu slučaja. Najbolji način je upotreba „tablice slučajnih brojeva“ ili korištenje računarskog sistema slučajnog izbora (generator slučajnih brojeva).

Sistematski uzorak. Ovaj uzorak sadrži statističke jedinice koje su u taj uzorak odabrane po nekom propisanom pravilu. Postupak definisanja uzorka može se podijeliti u nekoliko faza:

- numerisanje jedinica populacije po sistemu od 1 do N;
- određivanje potrebne veličine uzorka (n);
- određivanje veličine intervala, odnosno koraka (stope) izbora, $k=N/n$;
- slučajan odabir početne jedinice, tj. slučajan odabir broja između 1 i k;
- uzimanje svake k-te jedinice. Uzmimo primjer da iz populacije od 1000 ljudi treba definisati uzorak od 200 jedinica. Budući da je poznato $N=1000$ i $n=200$, računa se korak izbora $K=1000/200=5$, što znači da će svaka peta jedinica u procesu definisanja uzorka postati njegov dio².

Sistemski uzorak. Ovaj uzorak bira se po izvjesnom sistemu, pa jedinice posmatranja osnovnog skupa nemaju istu vjerovatnoću izbora. Formiranje sistemskog uzorka odvija se u četiri faze - prva faza je sastavljanje spiska, okvira jedinica posmatranja osnovnog skupa; druga faza je izračunavanje koraka izbora; treća faza je određivanje slučajnog početka odabiranja K-tih jedinica; poslednji postupak je izvlačenje svake K-te jedinice osnovnog skupa iz spiska, počevši od slučajnog početka^{1,2}.

Stratifikovani uzorak. Ovaj uzorak se dobija uzimanjem jednostavnih slučajnih uzoraka iz određenih slojeva (stratuma), imajući u vidu tip obilježja koje se posmatra, u odnosu na koje se formira uzorak. Postupak se takođe odvija u fazama:

- određivanje veličine intervala, odnosno koraka (stope) izbora, $k=N/n$;
- slučajan odabir početne jedinice, tj. slučajan odabir broja između 1 i k;
- uzimanje svake k-te jedinice;
- podjela populacije na skupove od $n_1, n_2...n_s$ jedinica, pri čemu je $n_1+n_2+...+n_s=N$ (N predstavlja ukupan broj jedinica);

- uzeti jednostavni slučajni uzorak od n/N jedinica iz svakog skupa odnosno stratum.

Neprobabilistički uzorci

Ovi uzorci dijele se na: prigodne uzorke; uzorke koji služe svrsi i uzorke udjela.

Prigodni uzorak je ona vrsta uzorka u koju se biraju jedinice populacije koje su lako dostupne istraživaču (na primer prolaznici, dobrovoljci, prvih n pacijenata u nekoj ambulanti itd. Kada se u uzorak bira određen broj jedinica odabranih dijelova populacije, onda se takav uzorak naziva **uzorak udjela**³. Na osnovu broja jedinica koje ulaze u uzorak, dijele se na:

1. male uzorke - svi uzorci koji sadrže manje od 30 jedinica osnovnog skupa);
2. velike uzorke - svi uzorci koji sadrže više od 30 jedinica osnovnog skupa.

Prema tome koliko se puta određeno obilježje registruje na istim jedinicama koje su uključene u posmatranje, uzorci mogu biti zavisni i nezavisni.

Zavisni uzorci su uzorci kod kojih se jedno isto obilježje registruje dva ili više puta na istim jedinicama posmatranja. Na primjer, ukoliko je obilježje koje se posmatra broj otkucaja srca u minuti kod odgovarajuće grupe sportista, a on se bilježi prije i poslije fizičke aktivnosti, kondicionog treninga na primjer, onda ta grupa sportista predstavlja zavisan uzorak³.

Nezavisni uzorci su uzorci kod kojih se jedno isto obilježje registruje samo jednom na istoj grupi jedinica posmatranja. Imajući u vidu razliku u načinu ishrane ljudi koji žive na selu i onih koji žive u gradu, istraživač bi mogao da ispita razliku u nivou masnoće u krvi (nivo holesterola i triglicerida). U tom slučaju, grupa ispitanika sa sela i grupa ispitanika iz grada predstavljale bi dva nezavisna uzorka.

Rezultati dobijeni proučavanjem zavisnog uzorka reprezentativniji su od onih dobijenih proučavanjem nezavisnog uzorka. Dakle, potrebna veličina zavisnog uzorka manja je od potrebne veličine nezavisnog uzorka^{2,3}.

Osobine uzorka u biomedicinskim istraživanjima

Ma kojoj grupi da uzorak pripada i bez obzira na njegovu veličinu, uzorak mora zadovoljiti nekoliko kriterijuma (principa), a to su: nepristrasnost, reprezentativnost a, razume se, i ekonomičnost.

Pod nepristrasnošću podrazumeva se podjednaka vjerovatnoća da svaki od elemenata osnovnog skupa (populacije) može da uđe u uzorak i postane njegov dio. Nepristrasnost se obezbjeđuje definisanjem uzorka koji se može svrstati u neku od prethodno navedenih grupa i primjenom odgovarajuće metode odabira uzorka kao takvog. U svakom slučaju, proces definisanja uzorka treba da se temelji na teoriji vjerovatnoće i pravilima slučajnog kombinovanja jedinica koje su dio populacije^{4,5}.

Podrazumijeva se da uzorak treba da bude reprezentativan, odnosno sačinjen od jedinica koje se mogu okarakterisati svim karakteristikama osnovnog skupa, tj. populacije. To znači da svi parametri uzorka ne treba značajno da odstupaju od istih parametara osnovnog skupa (pod parametrima se podrazumijevaju aritmetička sredina, standardna devijacija, varijansa i ostalo). Reprezentativnost uzorka postiže se i adekvatnom veličinom uzorka⁵.

Određivanje adekvatne veličine uzorka

Prvi problem na koji se nailazi prilikom definisanja uzorka jeste pitanje njegove veličine, pri čemu se ne smije umanjiti preciznost parametara osnovnog skupa, niti zanemariti činjenica da ta preciznost mora ostati zadovoljavajuća. Rješenje problema u uskoj je vezi sa sagledavanjem svih relevantnih faktora od kojih, u mnogome, zavisi sama veličina uzorka, a u koje se mogu uvrstiti varijabilnost populacije, stepen pouzdanosti, prihvatljivo odstupanje, ograničenost u pogledu finansijskih sredstava i rijetkost pojave. Svi navedeni činioci će, svaki na svoj način, uticati na odabir veličine uzorka.

Formule za izračunavanje adekvatne veličine uzorka prethodno zahtijevaju izračunavanje standardne devijacije vrijednosti obilježja na pilot uzorku i takvo određivanje varijabilnosti se može smatrati validnim jer se koriste stvarni podaci^{5,6}.

Statistička analiza na bazi potpunog posmatranja podrazumijeva raspolaganje informacijama o svakoj statističkoj jedinici posmatrane pojave. Potpunu informaciju o karakteristikama populacije daje samo statistički popis, koji zahtijeva mnogo vremena i stvara velike troškove, pogotovo kada se radi o velikom osnovnom skupu. Najjednostavnija formula za izračunavanje potrebne veličine uzorka za procjenu razlike između dvije srednje vrijednosti glasi: broj statističkih jedinica, granična tablična t vrednost, standardna devijacija prvog uzorka, standardna devijacija drugog uzorka, aritmetička sredina prvog uzorka, aritmetička sredina drugog uzorka^{5,6}.

Flejs je predložio formulu za izračunavanje potrebne veličine uzorka za procjenu razlike između dvije proporcije: C - konstanta: proporcija javljanja neke pojave u prvoj grupi, proporcija nepojavljivanja te pojave u prvoj grupi, proporcija javljanja neke pojave u drugoj grupi, proporcija nepojavljivanja te pojave u drugoj grupi. Vrijednost konstante C zavisi od dozvoljenog nivoa greške.

Postoje formule za izračunavanje veličine uzorka kada se ispituje da li između različitih numeričkih obilježja u jednoj grupi ispitanika postoji značajna korelacija. U ove formule potrebno je unijeti vrijednost koeficijenta korelacije, što je u velikom broju slučajeva vrlo diskutabilno. Zbog toga se koristi nekoliko pravila. Najpoznatije pravilo predlaže po dvadeset ispitanika za svaku nezavisno promjenljivu veličinu uključenu u analizu. Ukoliko želimo da promijenimo uticaj tri nezavisno promjenljive na zavisno promjenljive, potrebno je istraživanje sprovesti na $n=3 \times 20=60$ ispitanika. Prema Tabakniku i Fidelu, za regresionu analizu je istraživanje potrebno sprovesti na: $n=104+m$ ispitanika, gde je m broj nezavisno promjenljivih.

Prema ovom pravilu, za univarijantnu analizu bilo bi neophodno: $n=104+1=105$ ispitanika, a za multivarijantnu sa tri nezavisno promjenljive $n=104+3=107$ ispitanika⁶.

Faktori koju utiču na stepen reprezentativnosti uzorka

Na veličinu uzorka koji se koristi u biomedicinskom istraživanju utiču raznovrsni faktori. Svaki od njih pojedinačno, ali i u interakciji sa drugim faktorima, ima uticaja pri opredjeljenju istraživača na izbor veličine uzorka. Najvažniji faktori od kojih zavisi veličina uzorka jesu nivo pouzdanosti, varijabilnost osnovnog skupa i maksimalna dozvoljena greška⁶.

Nivo pouzdanosti je direktno proporcionalan veličini uzorka, obilježava se malim slovom p, a može se izraziti decimalnim brojem ili u vidu procenta. Kada se želi postići veći nivo pouzdanosti, neophodno je i da veličina uzorka bude veća.

Svakom nivou pouzdanosti odgovara određena standardizovana z - vrednost; najčešće se primjenjuje nivo pouzdanosti $p=0,95$ i $p=0,99$. Njima redom odgovaraju standardizovane z-vrijednosti $z=\pm 1,96$ i $z=\pm 2,58$.

Poznato je da što je populacija homogenija to je dovoljno izabrati manji broj elemenata koje će uzorak sadržati, a u cilju dostizanja preciznosti određenog parametra. Pošto je i informacija o varijabilitetu obilježja osnovnog skupa značajna, a ujedno i veoma često nepoznata, postupak određivanja veličine uzorka svodi se na inventivnost i vještinu istraživača⁶. Praktično, u istraživanjima, standardna devijacija se procjenjuje na osnovu ranijih istraživanja, analogije između sličnih istraživanja i probnih istraživanja. Ukoliko ni jedan od navedenih načina nije zadovoljavajući, onda se računa standardna devijacija uzorka ili se povećava broj jedinica u uzorku dok se ne obezbijedi željena preciznost procjene.

Maksimalna dozvoljena greška podrazumijeva maksimalnu vrijednost greške koju je sam istraživač spreman da toleriše u rezultatima svojih istraživanja. U obrnutoj

proporciji stoji sa veličinom uzorka, što znači da mala dozvoljena greška zahtijeva uzorak čija je veličina veća, tj. uzorak sačinjen od više jedinica osnovnog skupa⁵⁻⁷.

Moguće greške pri uzorkovanju

U statistici, među apsolutnim mjerama varijabilnosti, opisuje se pojam standardne devijacije. Dok varijansa (SD²) predstavlja prosječno kvadratno odstupanje svih vrijednosti serije od aritmetičke sredine, standardna devijacija jednaka je kvadratnom korijenu iz varijanse, dakle: standardna devijacija predstavlja kvadratni korijen prosječnog kvadratnog odstupanja svih vrijednosti serije od aritmetičke sredine iste serije (osnovnog skupa odnosno uzorka). I distribucija aritmetičkih sredina opisuje se standardnom devijacijom, ali se tada ona označava kao standardna greška - SG ili SE (*standard error*)^{6,7}.

Izračunavanje standardne greške radi se po formuli:

$$SG = SDos / \sqrt{n}$$

Međutim, imajući u vidu da je SDos nepoznata, i da će se ona znati tek nakon završenog proučavanja uzorka, a da bi se izborom uzorka postigla njegova neophodna reprezentativnost u odnosu na osnovni skup, formula za izračunavanje standardne greške, gde je veličina uzorka obilježena sa n, glasi:

$$SG = SDuz / \sqrt{n}$$

Dalje, budući da II pravilo kaže da je SDos veća od SDuz, formula za izračunavanje standardne greške prilagođava se tome i dobija oblik^{6,7}:

$$SG = SDuz / \sqrt{(n-1)}$$

Izraz u imeniocu prethodne formule, n-1, predstavlja parametar koji se naziva stepen slobode, a on predstavlja broj statističkih jedinica koje čine uzorak, a koje mogu slobodno uzimati vrijednost.

Na primjer, ukoliko kao obilježje imamo tjelesne težine deset pacijenata, poznata nam je njihova ukupna težina i težina devet pacijenata (mogle su slobodno da uzimaju vrijednost), onda je težina desetog pacijenta jednaka razlici ukupne težine svih pacijenata i ukupne težine ostalih devet pacijena-

ta. Dakle, tjelesna težina desetog pacijenata ne može slobodno uzeti vrijednost, a stepen slobode ovakvog uzorka iznosi $10-1=9$.

Interval pouzdanosti ili povjerenja

Uobičajeno tumačenje pojma intervala povjerenja (*confidence interval*) podrazumijeva raspon unutar koga se, s određenom vjerovatnoćom, nalazi prava vrijednost (tj. parametar) osnovnog skupa - populacije. Obrazac za određivanje intervala povjerenja ima sledeći oblik:

$$Xuz - z * SG < Xos < Xuz + z * SG$$

Interval povjerenja određen je: koeficijentom pouzdanosti - predstavlja vjerovatnoću (p) i najčešće iznosi p=95% (0,95) i p=99% (0,99); faktorom pouzdanosti - predstavlja z-vrijednost, i ona se određuje za svako p: za p=0,95 z iznosi 1,96, dok za p=0,99 z iznosi 2,58. Preciznost i pouzdanost intervala stoje u odnosu obrnute proporcije: što je preciznost veća, širina intervala je veća, pa je stoga pouzdanost manja i obratno^{9,10}.

Primjer biostatističkog istraživanja metodom uzorkovanja

Kao primjer biostatističkog istraživanja metodom uzorkovanja, navodimo primjer jednog istraživanja (*ŽIVOT I ŠKOLA br. 12(2/2004)*) od strane tima koji se sastojao od socijalnog radnika, pedagoga, patronažne sestre i službenika iz službe unutrašnjih poslova. U cilju pojašnjavanja načina istraživanja ovom metodom, prikazaćemo dio tog istraživanja.

Predmet istraživanja

Predmet ovog istraživanja bili su znanje i stavovi adolescenata o narkomaniji i njihovo stečeno znanje o raznim vrstama droga.

Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja bio je ispitivanje znanja i stajališta adolescenata o drogama i narkomaniji kao negativnoj društvenoj po-

javi, kao i prezentiranje rezultata dobivenih s područja Tuzlanskog kantona.

Zadaci istraživanja

1. Ispitati znanje adolescenata o vrstama, nazivima, načinima korištenja i zloupotrebi, kao i djelovanju, pojedinih vrsta droga.
2. Ispitati i analizirati najčešće izvore informacija o raznim vrstama droga.
3. Ispitati stajališta adolescenata o pojavi zloupotrebe droga u društvu.
4. Ispitati i analizirati uticaj porodice, škole i socijalne sredine na pojavu narkomanije.

Hipoteza istraživanja

Da bi se varijable pratile i poredile statističkom analizom, u istraživanju je bilo potrebno poći od nulte hipoteze, odnosno od pretpostavke da će veze u ispitivanim varijablama biti slučajne, sve dotle dok, u statistički kontrolisanim uslovima, ne dosegnu nivo statističke značajnosti⁷⁻⁹.

Metode istraživanja

Kako je ovo istraživanje fundamentalnog karaktera, tj. namijenjeno je sadašnjici, a zalazi u prošlost i usmjereno je

prema budućnosti, u njemu je bilo neminovno koristiti više istraživačkih metoda i to: metodu teorijske analize, metodu pregleda (*survey*) i metodu analize dokumentacije.

Postupci istraživanja. Od postupaka, korišćeni su: anketiranje, rad na dokumentaciji, statistički postupci (procenat, Hi-kvadrat test, C koeficijent - koeficijent kontingencije). Uz navedene postupke, korišćeni su sledeći instrumenti: anketni upitnik i skala procjene, kao i evidencijski list za unošenje podataka iz evidencije i dokumentacije.

Populacija i uzorak

Populaciju su činili učenici šestih i osmih razreda u po dvije osnovne škole s područja općina Gradačac i Srebrenik. Na početku školske godine, broj učenika 6. razreda iznosio je 409, a broj učenika 8. razreda 378. Ukupnu populaciju činilo je, dakle, 787 učenika u četiri škole u navedenim općinama. Uzorak je činilo 69 učenika 6. razreda i 61 učenik 8. razreda, tj. ukupno 130 učenika ili 16,52%, s tim da se metodom slučajnog uzorka uzimao svaki šesti učenik u razredu.

Tabela 1. Populacija i uzorak istraživanja

Red. broj	OSNOVNA ŠKOLA	6. razred		8. razred		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
1	O.Š. Srebrenik	20	2,54	15	1,91	35	4,45
2	O.Š. Špionica	10	1,27	10	1,27	20	2,54
3	O.Š. I.G. Kovačić, Gradačac	29	3,68	25	3,18	54	6,86
4	O.Š. Srnice donje	10	1,27	11	1,40	21	2,67
	Ukupno	69	8,77	61	7,75	130	16,52

Uzorak je izračunat na sljedeći način:

$$N = \frac{t \times d}{I} = \frac{2,582 \times 112}{2,502} = \frac{6,67 \times 121}{6,25} = \frac{808,07}{6,25} = 129$$

Dakle, najmanji broj potrebnih jedinica u uzorku bio je 129, a za istraživanje uzeto je 130 jedinica za uzorak.

Rezultati istraživanja i njihova interpretacija

Nakon obavljenog istraživanja, sređivanjem podataka i njihovom statističkom

obradom, tabelarno su prikazani neki rezultati za učenike 6. i 8. razreda u općinama Gradačac i Srebrenik, vezano za

znanje i stajališta adolescenata o problemu narkomanije. Instrument kojim smo prikupili podatke sastojao se od 20 pitanja.

Tabela 2. Šesti razredi O.Š. Gradačac i Srnice donje

Poznaješ li nekog izvan škole i tvog društva da koristi drogu?	6. RAZREDI Gradačac		6. RAZREDI Srnice donje	
	N	%	N	%
Poznajem	1	3,45	0	0
Ne poznajem	13	44,83	10	100
Možda, ali nisam siguran	15	51,72	0	0

$$X^2 = 9,355$$

$$C = 0,5618$$

Dobijeni rezultati prikazani u tabeli 2 statistički su značajni i na nivou značajnosti 0,05 i na 0,01. Hi-kvadrat na nivou značajnosti 0,05, s dva stepena slobode, iznosio je $X^2 = 5,99$, a na nivou značajnosti 0,01 iznosio je $X^2 = 9,21$. Naš dobijeni Hi-kvadrat bio je 9,35. Značajna razlika u odgovorima na pitanje „*poznaješ li nekog izvan škole i svog društva da koristi drogu*“

postojala je u odgovoru „*možda, ali nisam siguran*“. Takav odgovor je dalo 15 ili 51,72% ispitanih učenika gradske škole Gradačac, dok ni jedan učenik seoske škole Srnice nije dao takav odgovor. Među ispitanim varijablama postojala je umjerena korelacija jer je dobijeni koeficijent kontingencije iznosio $C = 0,5618$.

Tabela 3. Šesti razredi O.Š. Gradačac i Srnice donje

U svojoj porodici razgovaram o problemima narkomanije	6. RAZREDI Gradačac		6. RAZREDI Srnice donje	
	N	%	N	%
Uvijek	1	3,44	0	0
Ponekad	25	86,21	5	50
Nikad	3	10,35	5	50

$$X^2 = 7,313$$

$$C = 0,4804$$

Rezultati prikazani u tabeli 3 ukazuju da postoji statistički značajna razlika u odgovorima između učenika šestih razreda gradske škole Gradačac i seoske škole Srnice. Naime, dobijeni Hi-kvadrat iznosio je $X^2 = 7,313$, dok je Hi-kvadrat na nivou značajnosti 0,05, s dva stepena slobode, iznosio $X^2 = 5,99$. Na pitanje da li učenici u svojoj porodici razgovaraju o problemima narkomanije, iz tabele se može uočiti da 5 ili 50% ispitanika šestih razreda u seoskoj školi Srnice u svojoj porodici nikad ne

razgovara o problemima narkomanije, dok su isti odgovor dala 3 ili 10,35% učenika šestih razreda gradske škole Gradačac od ukupno njih 29 koji su bili obuhvaćeni ovim istraživanjem. Također se može uočiti razlika i u odgovoru „*ponekad*“, koji je dalo 25 ili 86,21% ispitanika šestih razreda gradske škole Gradačac, dok njih 5 ili 50% od ukupnog broja ispitanih u šestim razredima seoske škole Srnice, takođe u svojoj porodici, ponekad razgovara o problemima narkomanije.

Tabela 4. Šesti razredi O.Š. Srebrenik i Špionica

U mojoj školi postoji neko s kim mogu uvijek razgovarati o problemima vezanim za drogu	6. RAZREDI Srebrenik		6. RAZREDI Špionica	
	N	%	N	%
Pedagog-psiholog	10	50,00	0	0
Razrednik	6	30,00	3	30,00
Nastavnici	4	20,00	4	40,00
Neko drugi	0	0	3	30,00

$$X^2 = 12,000$$

$$C = 0,8165$$

Statistički pokazatelji prikazani u tabeli 4 ukazuju na značajnost razlike među distribucijama na oba nivoa značajnosti i 0,05 i 0,01 s tri stepena slobode. Izračunati Hi kvadrat $X^2 = 12,000$ pokazuje statistički značajnu razliku među ispitivanim varijablama. Ispitanici šestih razreda gradske škole Srebrenik, i to njih 50%, smatra da je pedagog-psiholog osoba s kojom u školi mogu uvijek razgovarati o problemima vezanim za drogu, dok tako ne misli ni

jedan ispitanik šestih razreda seoske škole Špionica. Naime, 30% ispitanika seoske škole Špionica izjasnilo se da to nije ni pedagog-psiholog, ni razredni starješina, ni nastavnici, nego da je to „neko drugi“ s kim u školi mogu razgovarati o problemima vezanim za drogu. Među ispitivanim varijablama postoji visoka korelacija, s obzirom na to da je izračunati koeficijent kontingencije iznosio $C = 0,8165$.

Tabela 5. Osmi razredi O.Š. Gradačac i Srnice donje

Mislim da se korištenje droga najviše može smanjiti	8. razredi Gradačac		8. razredi Srnice donje	
	N	%	N	%
Radom na povećanju znanja o drogama kao štetnoj pojavi	10	40,00	7	63,64
Bavljenjem sportom	15	60,00	1	9,09
Većom pomoći ljudima u nevolji	0	0	3	27,27

Dobijeni Hi-kvadrat $X^2 = 12,86$ statistički je značajan na oba nivoa značajnosti, jer je Hi-kvadrat uz dva stepena slobode na nivou značajnosti 0,05 iznosio 5,99 a na nivou 0,01 on je bio 9,21. Izražene razlike među distribucijama odnose se prije svega na različita gledišta u odgovorima na pitanje kako bi se korištenje droga moglo najviše smanjiti, među ispitanicima osmih razreda gradske škole Gradačac i seoske škole Srnice. Naime, 15 ili 60% ispitanika osmih razreda gradske škole Gradačac, od ukupno 25 ispitanih, smatralo je da se korištenje droge može najviše smanjiti bavljenjem sportom, dok ispitanici seoske škole Srnice, njih 7 ili 63,64%, od ukupno 11 ispitanih,

smatra da se korištenje droge može najviše smanjiti radom na povećanju znanja o drogama kao štetnoj pojavi. Dobijeni koeficijent kontingencije $C = 0,7149$ ukazuje da je korelacija među ispitivanim varijablama visoka⁸.

Zaključak

Do procjene karakteristika osnovnog skupa dolazi se metodom uzorkovanja, a statističkom metodom određuje se pouzdanost i preciznost te procjene. Svi ti postupci čine metodu koja se zove metoda uzorkovanja ili reprezentativna metoda.

Metoda uzorkovanja otvara velike mogućnosti za široku primjenu statističke metode. Prvi zadatak metode uzorkovanja jeste da se na osnovu uzorka izabranog iz osnovnog skupa procijene karakteristike tog skupa. Drugi zadatak je da se na osnovu podataka dobijenih uzorkovanjem donese odluka da li da se prihvati, odnosno odbaci određena pretpostavka (hipoteza) koja se odnosi na neku karakteristiku osnovnog skupa. Dakle, da bi uzorak mogao biti upotrijebljen za ispunjene ovih zadataka, on mora biti reprezentativan. Do reprezentativnog uzorka dolazi se ispravnim izborom elemenata osnovnog skupa za uzorak.

Na veličinu uzorka značajno utiče pouzdanost procjene traženog parametra populacije. Kako se smanjuje stepen pouzdanosti procjene, tako se smanjuje veličina uzorka i obratno. Sva istraživanja se sprovode pod

određenim finansijskim ograničenjima - ta činjenica ne utiče samo na odluku o veličini uzorka već i na vrstu uzorka i način prikupljanja podataka.

Kao i svaka metoda koja se koristi u istraživanju, i metoda uzorkovanja u biomedicinskim istraživanjima ima određene prednosti, ali i nedostatke. Prednosti su veća brzina prikupljanja podataka i dobijanja rezultata, niži troškovi u odnosu na troškove popisa cjelokupne populacije, veća pouzdanost rezultata jer istraživanje vrše statističari i specijalno pripremljeni anketari/kontrolori, čije je angažovanje opravdano zbog smanjenog obima poslova, kao i veća fleksibilnost u vidu različitih vrsta podataka koji se mogu prikupiti. Nedostaci su što rezultati sadrže grešku uzorka (*sampling error*), zbog čega je neophodna specijalna obuka kadrova i rukovođenje statističara.

Literatura

1. Fazlović S. *Statistika - deskriptivna i inferencijalna analiza*. Tuzla: Denfas, 2006.
2. Šošić I, Serdar V. *Uvod u statistiku*. Zagreb: Školska knjiga, 1995.
3. Milošević VM. *Teorijska statistika - teorija statističkog zaključivanja*. Beograd: Naučna knjiga, 1990.
4. Stanišić Velizar D. *Osnovne statističke metode za medicinare*. Niš, 1995.
5. Ivanović B. *Teorijska statistika*. Beograd: Naučna knjiga, 1992.
6. Milošević Z. *Određivanje veličine uzorka za statističku analizu u biomedicinskim istraživanjima*. Niš, 2010.
7. [www. Medfak.ni.ac.rs](http://www.Medfak.ni.ac.rs) - internet stranica. Pristup: 23.11.2017.
8. Petrović B. *Kriminalistička metodika istraživanja krivičnih djela zloupotreba droga*. Sarajevo: Fakultet kriminalističkih nauka, 1998.
9. Bukelić J. *Droga - mit ili bolest*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1981.
10. Bukvić A. *Načela izrade psiholoških testova*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1996.

Corresponding author

Eldina Mandžukić

Univerzitetski klinički centar Tuzla

Tuzla, Bosna i Hercegovina

el.mandzukic83@gmail.com

Utjecaj izloženosti endokrinim disruptorima na reproduktivno zdravlje žena

Influence of Endocrine Disruptors' Exposure on Women Reproductive Health

Ranka Prerad, Adna Korić

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

Sažetak

Termin ftalati ili ftalatni estri odnosi se na veliku skupinu spojeva koji dijele osnovne kemijske sličnosti. Pojedini članovi skupine imaju jedinstvena fizikalna i kemijska svojstva, a dosadašnja istraživanja sugeriraju da mogu različito utjecati na biološke organizme. U organizam dospijevaju putem inhalacije, ingestije ili apsorpcije preko kože, a metabolišu putem hidrolize u prvom i konjugacije u drugom koraku. Putem kompeticije sa endogenim hormonima, ftalati mogu štetno utjecati na zdravlje i interferirati sa normalnim rastom i razvojem.

Dok su se odvijala istraživanja i ocjene, u EU i USA, doneseni su i/ili predloženi brojni regulatorni postupci usmjereni na ograničavanje izloženosti različitim ftalatima. Iako je donesena regulativa vezana za ftalate u kozmetici (Europski parlament, 2004. godine), regulatorne radnje koje su dobile najviše pozornosti bile su usmjerene na izlaganje dojenčadi i djece plastičnim predmetima, posebno onima koji se često stavljaju u usta, poput igračkaka.

Osnovni problem dobijanja relevantnih podataka predstavljaju različite primjenjene metode, različito doba dana uzimanja uzoraka, izbor populacije ispitanika (smatra se da žene, generalno, koriste više proizvoda sa ftalatima nego muškarci - kozmetika, njega lica, dezodoransi). Poseban problem predstavljaju djeca, koja su preko plastičnih bočica, cuclii, kao i igračkaka izložena svakodnevnom utjecaju ftalata.

Ključne riječi: Ftalati; endokrini disruptori; biomonitoring

Abstract

The term phthalates or phthalate esters refers to a large group of compounds that share basic chemical similarities. Individual members of the group have unique physical and chemical properties, and researches to date suggest that they may affect biological organisms differently. They enter the body by inhalation, ingestion or absorption through the skin, being metabolized by hydrolysis in the first and conjugation in the second step. By competing with endogenous hormones, phthalates can adversely affect health and interfere with normal growth and development.

While research and evaluations have taken place, in the European Union and USA, a number of regulatory procedures have been adopted and/or proposed to limit exposure to various phthalates. Although phthalate regulations in cosmetics have been enacted (EU Parliament, 2004), the regulatory actions that have received the most attention have focused on exposing infants and children to plastic objects, especially those that are often placed in the mouth, such as toys.

The main problem of obtaining relevant data is the use of different methods, sampling in different time of a day, selection of the examined population (women are generally considered to use more phthalate products than men (cosmetics, facial care, deodorants). A special problem concerns with children, who are exposed to the daily effects of phthalates through plastic bottles, pacifiers and toys.

Keywords: Phthalates; Endocrine Disruptors; Biomonitoring

Uvod

Termin ftalati ili ftalatni estri odnosi se na veliku skupinu spojeva koji dijele osnovne kemijske sličnosti. Pojedini članovi sku-

pine imaju jedinstvena fizikalna i kemijska svojstva, a dosadašnja istraživanja sugeriraju da mogu različito utjecati na biološke organizme. U organizam dospijevaju putem inhalacije, ingestije ili apsorpcije preko ko-

že, a metabolišu putem hidrolize u prvom i konjugacije u drugom koraku. Putem kompeticije sa endogenim hormonima, ftalati mogu štetno utjecati na zdravlje i interferirati sa normalnim rastom i razvojem¹.

Dok su se odvijala istraživanja i ocjene, u EU i pojedinim državama USA, doneseni su i/ili predloženi brojni regulatorni postupci usmjereni na ograničavanje izloženosti različitim ftalatima. Iako je donesena regulativa vezana za ftalate u kozmetici (EU parlament, 2004. godine), regulatorne radnje koje su dobile najviše pozornosti, bile su usmjerene na izlaganje dojenčadi i djece plastičnim predmetima, posebno onima koji se često stavljaju u usta, poput igračkaka. Većina tih radnji ili predloženih radnji, bilo u USA ili Europi, prilično su slične i njihove se odredbe mogu široko okarakterizirati kao sljedeće zabrinjujuće supstance za stavljanje u promet:

- DINP, DIDP i DnOP, u koncentracijama iznad 0,1 mas.% plastificiranog materijala u igračke i predmete za njegu djece; i
- DEHP, DBP i BBP, u koncentracijama iznad 0,1 mas.% plastificiranog materijala, u igračkama i proizvodima za njegu djece².

Podjela ftalata i prisutnost

Svake godine, oko milijun tona ftalata proizvede se u Zapadnoj Europi, gdje su najzastupljeniji:

- di-(2-etilheksil) ftalat (DEHP);
- diizononil ftalat (DINP); i
- diizodecil ftalat (DiDP)^{3,4}.

Tabela 1. Vrste i izvori ftalata³

VRSTA FTALATA	IZVOR
DMP (dimetil ftalat)	plastika
DEP (dietil ftalat)	šamponi, losioni, sapuni, parfemi
DBP (di-n-butil ftalat)	kozmetika, industrijski rastvarači, ljepila, lijekovi
DIBP (di-izo-butil ftalat)	ljepila, kozmetika, industrijski rastvarači
BBP (butilbenzil ftalat)	vinil podovi, ljepila, industrijski rastvarači
DCHP (dicikloheksil ftalat)	stabilizator u gumama, polimer
DEHP (di-2-etil-heksil ftalat)	meka plastika, igračke, posude za čuvanje hrane
DINP (di-izo-nonil ftalat)	meka plastika

Procjena izloženosti

Za procjenu ukupne izloženosti ljudi ftalatima korištene su dvije metode. Jedna metoda je modeliranje izloženosti na temelju mjerenja ftalata u okolišu i procjeni ponašanja. Druga je biomonitoring razine ftalata ili ftalat-metabolita u ljudskim tekućinama i izračunavanje izloženosti na temelju tih analiza. Iz tih podataka može se izra-

čunati količina izloženosti na svakom putu, kao i ukupna izloženost na svim načinima izlaganja³.

U nedostatku uspostavljenih protokola za izradu procjene monitoringa, različiti su analitičari prikupljali i procjenjivali podatke različito, što je rezultiralo velikim varijacijama u procjenama veličine izloženosti određenih ftalata u monitoringu. U nekim su slučajevima istražitelji koristili najgori

mogući scenarij za izradu procjene, premda su oni vjerojatno znatno precijenili izloženost putem oralnog unosa³. Rezultati pristupa modeliranju sugeriraju da je dnevna varijabilnost izloženosti značajna i da može doseći čak dva do tri reda veličine⁴. Uzimajući u obzir ovu visoku varijabilnost, kritični čimbenik jeste izbor najprikladnijeg mjernog podatka za ulazne podatke u procjeni izloženosti, tj. mjerenja u okolišu i pretpostavke ponašanja.

Biomonitoring

Nakon apsorpcije, ftalati se metaboliziraju u monoestre koji se mogu dalje metabolizirati i na kraju se izlučuju kao glukuronidi u mokraći⁵. Zahvaljujući brzom metabolizmu i eliminaciji mokraćom, kvantifikacija monoestara ftalata u urinu postala je pouzdan biomarker izloženosti ftalatima.

Raspon i srednje koncentracije MEOHP i MEHHP u mokraći, u 62 ispitanika, bile su u prosjeku četverostruko veće od onih za MEHP; srednja vrijednost pojedinačnih omjera MEHHP/MEOHP, MEHHP/MEHP i MEOHP/MEHP iznosila je 1.4/8.2, odnosno 5.9⁶. Ovi podaci sugeriraju da su MEOHP i MEHHP osjetljiviji biomarkeri izloženosti DEHP od MEHP⁶.

Podaci biomonitoringa pokazuju da postoji značajna varijabilnost razine urina, a time i izloženosti, tijekom vremena i među populacijama⁷. Kao i u studijama modeliranja, i ovdje je važan odabir metrike. Upotreba srednje razine mokraće može dovesti do utiska nižih vrijednosti izloženosti nego ako se koriste više razine mokraće, npr. 95%. Za razliku od situacije modeliranja, moguće je kvantificirati utjecaj odabira metričke vrijednosti jer su studije biomonitoringa provedene na velikim populacijama i na taj način su dostupne pouzdane procjene raspodjele razine ftalata u urinu. Kao rezultat kvantifikacije, dobija se da su vrijednosti u 95% približno četiri do pet puta veće od srednjih vrijednosti. Taj je omjer mnogo manji od onog između prosječne i 95% procjene izloženosti na te-

melju modeliranja. Može se zaključiti da biomonitoring pruža više znanstveno utvrđenih vrijednosti veličina izloženosti.

Drugi problem s podacima biomonitoringa pojavio se jer su različiti istraživači odlučili koristiti različite čimbenike za izračunavanje razina izloženosti koje odgovaraju izmjerenim koncentracijama ftalata u urinu. Istraživači u USA odabrali su čimbenike koji rezultiraju znatno nižim brojem izloženosti nekim ftalatima, općenito za faktor od oko 5 za srednje vrijednosti, od onih koji su izvijestili istraživači u Njemačkoj i Koreji. Međutim, čini se da postoji bliža korespondencija među zemljama s 95% izloženosti nego sa srednjim vrijednostima⁷. Uz razlike u vrijednostima izloženosti zbog različitih pristupa mjerenju, čini se da je izloženost nekim ftalatima veća u Njemačkoj i Koreji nego u USA.

Nadalje, doba dana u kojem se vrše mjerenja može imati značajan utjecaj na rezultate jer će se određene aktivnosti, poput upotrebe proizvoda za osobnu njegu, vjerojatno događati uglavnom u određeno doba dana³. Iako ovaj učinak na podatke može biti mali kada se proučava velika populacija, on može biti značajan kada se biomonitoring provodi na manjim uzorcima. Iskrivljavanje rezultata provođenjem mjerenja koja odražavaju nedavne izloženosti moglo bi dovesti do precjenjivanja prosječne izloženosti, a time i do zaključka da su rizici veći nego što zapravo jesu.

Sljedeće značajno ograničenje biomonitoringa jeste u tome što se obično temelji na jednom uzorku određenog datuma i vremena te, stoga, ne pruža informacije o vremenskom toku izloženosti kod te osobe ili populacije. To se posebno odnosi na spojeve, poput ftalata, koji se lako metaboliziraju i vremenom se brzo mijenjaju u koncentraciji. Uz to, etnička pripadnost i spol, kao i socioekonomske varijable, utječu na izloženost, a one se često ne odražavaju u podacima koji su, općenito, sažete vrijednosti za određene dobne skupine

Nadalje, podaci biomonitoringa nisu općenito dostupni za neke populacije za

koje se smatra da su posebno ugrožene, tj. dojenčad i malu djecu. Uz ograničenja u pružanju točne slike veličine i vremenskog tijeka, razine tekućine ili tkiva ne pružaju informacije o izvorima ili putovima izlaganja. Kao rezultat, podaci biomonitoringa ne mogu se koristiti sami za pružanje osnove za određivanje relativnog doprinosa izvora za određene ftalate ili za određene populacije³.

Studije na životinjama

Iako ftalatni esteri dijele neke strukturne sličnosti, podaci otkrivaju da se štetni učinci koje oni proizvode kod pokusnih životinja izloženih visokim dozama ftalata međusobno razlikuju. Ipak, neki istraživači tvrde da su mehanizmi djelovanja i učinci nekih skupina ftalata dovoljno slični da se mogu smatrati aditivima.

Procjene toksičnosti obično se provode kako bi se pružile informacije za odluke o upravljanju rizicima, a ne kako bi se pružile najbolje procjene rizika. Kao dio ovog postupka, provode se studije za određivanje najniže dnevne doze koja proizvodi štetne učinke kod najosjetljivijih vrsta. Te se studije provode izlaganjem laboratorijskih životinja, obično štakora i miševa, visokim dozama agensa koji izaziva zabrinutost, kako bi se utvrdilo koje vrste učinaka mogu rezultirati i u kojim se dozama ti učinci javljaju. Faktori sigurnosti i/ili nesigurnosti često se primjenjuju na ove najniže uočljive razine štetnih učinaka (LOAEL) ili najviše razine za koje nisu uočene štetni učinci (NOAEL), kako bi se izračunale prihvatljive razine kojima bi ljudi mogli biti izloženi. Te vrijednosti, koje mogu imati različita imena, npr. referentna doza ili podnošljivi dnevni unos, nadilaze znanost i uključuju sigurnosne granice koje odražavaju politike agencija koje te vrijednosti koriste za upravljanje rizikom. Stoga se prihvatljiva vrijednost izloženosti može razlikovati od države do države ili od agencije do agencije.

Vrijednosti NOAEL i LOAEL imaju neki ugrađeni konzervativizam jer se temelje na studijama visokih doza na osjetljivim vrstama, a ne na ambijentalnim dozama primijenjenim na životinja za koje se smatra da su najbliži ljudima. Studije na onim vrstama koje su najbliže ljudima, na primatima, sugeriraju niže vrijednosti toksičnosti od onih na temelju podataka na glodarima (ili, u jednom slučaju, pasa), koje su koristile razne ocjenjivačke komisije. Vrijednosti toksičnosti koje su odabrale ove skupine implicitno sadrže granice sigurnosti, pa će vjerojatno precijeniti snagu kemikalije koja se proučava³.

Dibutil ftalat (DBP)

Kao primjer *in vivo* istraživanja, navodimo istraživanje dibutil ftalata (DBP), koji se u najvećoj mjeri koristi u kozmetici, proizvodnji parfema i lijekova.

U znanstvenoj literaturi objavljeno je 20 studija koje su ispitivale učinak DBP, ftaltnog diestra s četiri ugljikova alkilna lanca, na ženski reproduktivni sustav. Proučavan je učinak izloženosti DBP na spolno sazrijevanje, plodnost i ishode trudnoće, razvoj ženskog reproduktivnog trakta i razvoj mliječnih žlijezda i tumora⁸.

Ukupno je pronađeno šest studija koje su ispitivale spolnu zrelost, bilo kroz otvaranje rodnice ili kroz estrousni ciklus. Četiri od ovih studija nisu pokazale nikakve dokaze DBP-inducirane promjene na početku spolne zrelosti, mjerene danom otvaranja rodnice kod štakora⁹⁻¹¹. Najveća doza korištena u ovim studijama bila je 750 mg/kg/d, dok je najmanja korištena doza bila 0.5 mg/kg/d. Ove studije sugeriraju da nema učinka DBP na otvaranje rodnice ni u visokim ni u malim dozama kada se izlaganje dogodi u bilo kojem trenutku (tijekom trudnoće, dojenja ili nakon prestanka dojenja)⁸. Međutim, dvije studije izvijestile su o trendu odgođenog početka otvaranja rodnice kod Sprague-Dawley štakora izloženih 10 000 ppm u prehrani¹², kao i kod Long-Evans štakora. Uz to, prvi estrus je odgođen sa 50 mg/kg/d. Međutim, leglo nije bilo statistička jedinica u jednoj studiji, što

znači da bi sličnosti između životinja iz istog legla mogle utjecati na zaključke¹¹. Stoga rezultati možda nisu točan pokazatelj učinaka DBP u malim dozama. Doze DBP korištene u ovim sukobljenim studijama pokrivala su sličan raspon i uglavnom su koristile isti način primjene („gavage“). Iako su korišteni različiti sojevi štakora, razlike u sojevima nisu odgovorne za nedosljedne rezultate. Unatoč dvije studije koje su izvijestile o učinku, u cjelini, dokazi sugeriraju da DBP ne utječe na spolno sazrijevanje i početak spolne zrelosti, što je u skladu sa epidemiološkim rezultatima.

Pokazalo se da izloženost DBP-u smanjuje porast tjelesne težine majke, fetalnu težinu i potrošnju hrane, kao i da povećava broj resorpcija te gubitaka ploda prije i nakon implantacije u istraživanjima na životinjama. Neželjeni učinci na trudnoću i zdravlje majki postali su očigledni kod doza DBP ili MBP od 500 mg/kg/d i više primijenjenih sondiranjem tijekom skotnosti, uključujući smanjenje porasta težine majke i fetalne težine štakora različitih sojeva (Wistar, Long-Evans i Sprague-Dawley). Iako su neke studije na štakorima Wistar soja izvijestile o blagim učincima, poput promjena u konzumaciji hrane majke i debljanju ili u težini mladunaca, druge studije izvijestile su o smanjenju broja živih mladunaca kod slične doze (500 mg/kg/d ubrizgavanjem, ili 1% u prehrani kod štakora Long-Evans i Sprague-Dawley sojeva. Porast gubitka skotnosti, uključujući povećanje resorpcije i broja mrtvih fetusa, u dozama od 500 mg/kg/d ili više, također je zabilježen kod štakora Wistar i Long-Evans sojeva. Uz to, više ženki štakora Wistar nije moglo zanijeti kada su bile izložene dozama 1250 ili 1500 mg/kg/d u usporedbi s kontrolama¹³. Zanimljivo je da je zabilježeno smanjenje majčine težine i povećanje gubitka skotnosti pri dozi od 50 mg/kg/d kod štakora Long-Evans¹¹.

Međutim, druga istraživanja nisu ukazala učinak DBP na skotnost kod štakora nakon doza od 500 mg/kg/d. Jedno istraživanje koje je ispitivalo nižu dozu DBP (100 mg/kg/d davanjem GD12-PND21) nije

izvijestilo o učincima na ishode skotnosti, uključujući majčinu težinu, broj mjesta implantacije, serumski progesteron i plodnost ženki štakora Wistar soja izloženih tijekom gestacije. Sveukupno, studije koje su ispitivale i zdravlje skotnih ženki i reproduktivno zdravlje muških mladunaca, općenito, utvrdile su da su doze potrebne za utjecaj na majku veće od doza koje su utjecale na mužjake.

Način DBP utjecaja loše je definiran; međutim, opažen je smanjeni progesteron u skotnih štakora Wistar soja tretiranih sa 1500 mg/kg/d DBP, iako nije bilo promjene u estradiolu. Slično tome, zabilježeno je smanjenje serumskog progesterona u Long-Evans štakora nakon izlaganja 500 mg/kg/d. Nadalje, u toj studiji, DBP je smanjio progesteron i povećao proizvodnju estradiola iz jajnika *in vitro*. Ova istraživanja sugeriraju da se učinci DBP mogu pojaviti promjenama u cirkulacijskoj koncentraciji hormona odgovornih za održavanje trudnoće⁸.

Izvršteno je da DBP tretman nema utjecaja na karakteristike estrogenog ciklusa kod štakora u dozama do 1000 mg/kg/d davanjem i 1% DBP u prehrani, čak i ako je do izlaganja došlo tijekom skotnosti. Međutim, također je primijećen neznajni porast nepravilnosti estrogenog ciklusa nakon izlaganja 2000 i 10 000 ppm DBP u prehrani GD15-PND21. Ipak, drugi ishodi, uključujući histologiju jajnika kod ženki fetusa, anogenitalnu udaljenost (AGD) kod mladunaca ženki, broj bradavica, težinu i histologiju jajnika i maternice, broj žutih tijela i folikula u različitim fazama razvoja, hormon koji stimulira folikul u serumu (FSH), luteinizirajući hormon (LH), koncentracije progesterona i ponašanje pri parenju kod štakora Wistar nisu utjecali na utero i laktacijsku izloženost 100 mg/kg/d DBP¹⁴. Stoga, nepostojanje štetnog učinka na komplementarne mjere ishoda navodi na zaključak da je funkcija ženskog reproduktivnog trakta relativno neosjetljiva na potencijalne toksične učinke izloženosti DBP⁸.

Pronađena je samo jedna studija koja je ispitivala histologiju mliječnih žlijezda na-

kon izlaganja DBP-u. U tom istraživanju, hipoplazija mliječnih žlijezda primijećena je na štakorima Sprague-Dawley soja nakon *in utero* izlaganja dozama od 20 ppm DBP u prehrani. Ovi podaci sugeriraju potencijalni anti-estrogeni učinak izloženosti DBP na razvoj mliječnih žlijezda. Ipak, dosadašnje epidemiološke studije ne podržavaju ulogu DBP u razvoju raka dojke i u skladu su s rezultatima ovog pregleda. Najniži NOAEL zabilježen za ženke štakora bio je 50 mg/kg/d. Druga ispitivanja na štakorima izvijestila su o NOAEL od 250 mg/kg/d. S druge strane, studije su, također, izvijestile o LOAEL-ima od 20 ppm u prehrani i 50 mg/kg/d putem sonde. Sveukupno, DBP može negativno utjecati na zdravlje mladunaca izloženih u maternici, kao i na reproduktivno zdravlje ženki životinja izloženih u odrasloj dobi. Koncentracija estradiola u životinja smanjena je u usporedbi s kontrolama kasnije u životu, što je možda podržalo ideju o ranijem zatajenju jajnika⁸.

Jedno istraživanje pokazalo je da izloženost maksimalnim oralnim dozama od 405 odnosno 2500 mg/kg/d DEHP u štakora i marmozeta nije utjecala na serumske koncentracije estradiola i progesterona. Suprotno tome, koncentracije estrogena u cirkulaciji bile su smanjene, a FSH povećan, dok su valovi progesterona i LH suzbijeni u odraslih štakora Sprague-Dawley pri 2000 mg/kg/d - dozi koja je, također, spriječila ovulaciju. Nadalje, koncentracije estradiola i progesterona smanjene su u nezrelim štakora Sprague-Dawley koji su oralno tretirani s 500 mg/kg/d DEHP, što je potencijalno rezultat smanjenog transporta kolesterola kroz stanične membrane. Uz to, štakori Sprague-Dawley tretirani s 1400 mg/kg DEHP dva puta tjedno imali su niže serumske koncentracije estradiola i FSH, kao i niže razine FSH i LH u hipofizi. Ovo je istraživanje također ispitalo ekspresiju proteina u hipofizi i zaključilo da se lučenje LH i FSH može promijeniti tretmanom DEHP.

S druge strane, zabilježene su povećane razine estradiola i povećana ekspresija aro-

mataze u jajnicima nakon niskih doza primijenjenih inhalacijom (oko 1 mg/kg/d). Slično tome, zabilježeni su porasti estradiola i FSH, kao i smanjeni LH kod miševa nakon oralne izloženosti 1000 mg/kg/d. Konačno, jedno istraživanje izvijestilo je o povećanju proizvodnje estradiola i testosterona iz jajnika uzetih od miševa koji su tretirani sa 1500 mg/kg/d DEHP i uzgajani tijekom diestrus faze estroznog ciklusa. Sve skupa, ti podaci sugeriraju da DEHP može negativno utjecati na funkciju jajnika i steroidogenezu, iako mehanizme tek treba definirati.

Epidemiološke studije

Brojne epidemiološke studije ispitivale su moguće utjecaje ftalata na reprodukciju ljudi, uglavnom na reproduktivni sustav muškaraca, iako su mlade žene izloženije nego muškarci iste dobi, vjerojatno zbog veće upotrebe kozmetike. Izloženost, također, može biti znatno veća kod ljudi koji koriste lijekove s kapsulama s usporenim oslobađanjem, jer su ftalati korišteni u njihovoj proizvodnji. Stoga neki lijekovi mogu biti izvor velike izloženosti ftalatima i na taj način potaknuti zabrinutost zbog potencijalnih rizika po ljudsko zdravlje koji proizlaze iz te izloženosti⁸.

Ispitivanja puberteta na djevojčicama dala su oprečne rezultate. Dvije studije izvijestile su da su povećane koncentracije ftalata u korelaciji s preranim telarheom (u jednoj studiji $96,5 \pm 134$ ng/ml MMP nasuprot $26,4 \pm 30$ ng/ml MMP u kontrolama; u drugoj studiji, 68% ispitanica imale visoke koncentracije ftalata u serumu).

Leiomiomi ili miomi su nekancerogeni tumori u maternici čiji je uzrok nepoznat, ali smatra se da su povezani s izloženošću estrogenu i potencijalno progesteronu. Stoga je u dvije studije, također, istražena moguća povezanost između izloženosti ftalatima i pojave leiomioma. Međutim, dok je izloženost MEHP-u bila veća u slučajevima s leiomiomima u usporedbi s kontrolama, drugi metaboliti (MEP, MBP,

MEOHP, MEHHP) nisu se značajno razlikovali između slučajeva i kontrola.

U drugoj studiji, MBP je bio neznajčajno viši u slučajevima, a MEHP je bio neznajčajno veći u kontrolama; stoga su rezultati dvosmisleni i zaključeno je da su nedovoljni za uspostavljanje veze između izloženosti ftalatima i pojave leiomioma⁸.

Literatura koja ispituje vezu između ranog i kasnog gubitka trudnoće i izloženosti ftalatima također je oskudna. Jedno istraživanje koristilo je podatke prikupljene u prethodnoj prospektivnoj kohortnoj studiji, kao i pohranjene uzorke urina, kako bi se ispitala moguća povezanost između izloženosti ftalatima (DEP, DEHP, DBP, BBP) i subkliničkog ranog gubitka trudnoće, kao i kliničkih spontanih pobačaja. Visoka izloženost MEHP-u (treći tertil) povezana je s ranim gubitkom trudnoće u usporedbi s niskom izloženošću MEHP-u (prvi tertil). Suprotno tome, za kasni gubitak trudnoće bila je zaštitna povećana izloženost MEHP-u¹⁵. Iako su autori sugerirali da je povećani gubitak osjetljive rane trudnoće doveo do smanjenja spontanih pobačaja kasnije, priznaju da bi njihovi rezultati mogli biti slučajni.

Moguća veza između izloženosti ftalatima i raka dojke istraživana je u nekoliko studija koje su dale mješovite rezultate. Jedna velika studija (233 slučaja i 221 kontrola) izvijestila je o povišenim srednjim koncentracijama MEP, ali smanjenim srednjim koncentracijama MBP, MCPP i MEOHP u mokraći žena s rakom dojke u usporedbi s kontrolama. Odnosi vjerojatnosti, nakon korekcije za dob, dob menarhe, paritet i status menopauze, pokazali su zaštitni učinak izloženosti MBP i MCPP.

Zaključak

Postoje uvjerljivi dokazi da raširena izloženost ljudi ftalatima i nekim lijekovima koji sadrže ftalate rezultira mnogo većom izloženošću nego što je viđena u općoj populaciji. Epidemiološka literatura ne otkriva povezanost s povećanim rizikom od endometrioze, raka dojke i odgođenog puberteta, neplodnosti, gubitka trudnoće, prijevremenog porođaja i smanjene porođajne težine. Potrebne su buduće studije kako bi se razjasnile sve potencijalne veze između izloženosti ftalatima i ovih problema s reproduktivnim zdravljem.

Istraživanja rađena na životinjama pokazala su da se štetni reproduktivni učinci javljaju u visokim dozama, dok koncentracije reprezentativne za izloženost ljudi ne proizvode reproduktivne ili razvojne učinke. Relevantnost trenutnih životinjskih modela je upitna. Ftalati snažno utječu na štakore putem proliferacije peroksizoma koji nisu relevantni za ljude. Budući da je nemoguće utvrditi koji se učinci mogu pojaviti kod ljudi, svi su rezultati upitne važnosti. Drugačiji životinjski model, marmozeti, ima različite probleme. Kada je izmjereno izlučivanje ftalata u marmozetima, nađen je samo mali postotak u urinu, iako su metaboliti bili konjugirani s glukuronskom kiselinom, kao što se vidi kod ljudi. Međutim, budući da se obrazac izlučivanja razlikuje od onog koji se vidi kod ljudi, moguće je da marmozeti različito apsorbiraju ftalate i stoga mogu biti manje osjetljivi na njih.

Sveukupno gledano, iako ostaju važne praznine u podacima, težina dokaza sugerira da ftalati možda neće značajno utjecati na ženski reproduktivni sustav žena u općoj populaciji koje su izložene samo niskim koncentracijama ftalata. Potencijal štetnih učinaka koji proizlaze iz veće izloženosti i interakcije s drugim ftalatima i kemikalijama nije poznat, pa stoga i dalje izaziva zabrinutost.

Literatura

1. *Stepanović K. Phthalates as endocrine disrupting chemicals in consumer products. Medical Data, 2020.*
2. *Lovekamp-Swan T. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. Environmental health perspectives, 2003.*
3. *Kamrin MA. Phthalate risks, phthalate regulation, and public health: a review. Journal of Toxicology and Environmental Health, 2009; pp 157-174.*
4. *Wormuth MS. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Anal, 2006; pp 803-824.*
5. *Wittassek M, et al. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. Mol Nutr Food Res, 2011; pp 7-31.*
6. *Barr D, et al. Assessing human exposure to phthalates using monoesters and their oxidized metabolites as biomarkers. Environ Health Perspect, 2003; pp 1148-1151.*
7. *Fromme HB, et al. Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. International journal of hygiene and environmental health. 2007.*
8. *Kay V.R, et al. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females. Taylor and Francis. 2013.*
9. *Nagao T, et al. Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. Reprod Toxicol, 2000; pp 513-532.*
10. *Saillenfait AR. Developmental toxic potential of di-n-propyl phthalate administered orally to rats. J Appl Toxicol, 2011; pp 36-44.*
11. *Salazar VC, et al. Effect of oral intake of dibutyl phthalate on reproductive parameters of Long Evans rats and pre-pubertal development of their offspring. Toxicology, 2004; 131-137.*
12. *Lee KS. Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. Toxicology, 2004; pp 221-238.*
13. *Ema M, et al. Effects of dibutyl phthalate on reproductive function in pregnant and pseudopregnant rats. Reprod Toxicol, 2000; pp 13-19.*
14. *Guerra MS. Reproductive development and function of female rats exposed to di-ethyl-butyl-phthalate (DBP) in utero and during lactation. Reprod Toxicol, 2010; pp 99-105.*
15. *Toft G.J. Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. Environ Health Perspect, 2012; pp 458-463.*

Corresponding author

Ranka Prerad

Univerzitet u Travniku

Farmaceutsko-zdravstveni fakultet

Travnik, Bosna i Hercegovina

Email: rankaprerad@gmail.com

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: / Key words:

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 omogućuje 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 redoslijedu 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 redoslijedu 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 zapazanja 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 numeriče u skladu s redoslijedom 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):243-250.*

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:

